ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ЭНДОГЕННОЙ И ЭКЗОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

ПРИНЦИПЫ ИММУНОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА

**Александров В.Н., Пивоварова Л.П.,
Калужная Л.И.**

*Российская Военно-медицинская академия;
ГУ Санкт-Петербургский НИИ Скорой Помощи
имени И.И.Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия*

Пневмония, перитонит, сепсис, гнойная инфекция являются типичными проявлениями посттравматической иммунодепрессии.

Цель работы состояла в исследовании патогенеза посттравматической иммунодепрессии, как основы формирования принципов патогенетической иммунопротективной противошоковой терапии. Задачи исследования включали оценку патогенетических факторов шока (боли, кровопотери, гипоксии, токсемии) и противошоковых препаратов на предмет соответственно иммуносупрессорной и иммунопротективной активности.

В качестве экспериментальных животных использовали самок мышей F1(СВАхС57ВL6) массой 16-18 г. Тяжелую политравму моделировали во вращающемся барабане или сдавливанием мягких тканей бедер с силой 1800 г/см² в течение 4 ч. Избирательно оценивали гуморальный иммунный ответ на заданные травмой параметры боли, кровопотери, гипоксии, токсемии и терапию препаратами, воздействующими на них. Иммунный ответ учитывали по накоплению антителообразующих клеток в селезенке на 5-е сутки после иммунизации эритроцитами барана (внутривенно 2x10⁸ в 0,5 мл среды 199) в реакции Эрне-Нордина (Jerne, Nordin).

Продолжительная болевая афферентация, кровопотеря, превышающая 20% объема циркулирующей крови, гипоксия, сопровождающаяся падением НСО₃⁻ до 20,8 ммоль/л, термолабильные, контрикалчувствительные факторы сыворотки и ряд их лимитирующих противошоковых препаратов обладают самостоятельным иммунодепрессивным действием.

Следовательно, принципы противошоковой иммунопротективной терапии травмы и шока должны быть ориентированы, во-первых, на патогенетические факторы и, во-вторых, на препараты, их ограничивающие без ущерба для иммунной системы. Подобным принципам может отвечать раствор, включающий наркотический анальгетик фентанил, кровезаменитель полиглокин, антигипоксант, например, амтизол и ингибитор протеолитических ферментов контрикал.

ВЛИЯНИЕ АМИКСИНА НА ПРОДУКЦИЮ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЧАСТЫМИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б.

*ГУ Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва,
Россия*

Введение. Нарушения интерфероногенеза у детей с аллергической патологией в определенной мере обуслав-

ливают склонность к возникновению частых респираторных инфекций, а также играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы. Учитывая иммуномодулирующий и противовирусный эффекты индуктора синтеза интерферона (IFN) амиксина (А), мы использовали его при лечении детей и подростков с бронхиальной астмой (БА), имеющих частые обострения заболевания вследствие наслоения острых респираторных инфекций (ОРИ).

Цель и задачи. Определить терапевтическую эффективность и влияние А на продукцию интерферона-гамма (IFN γ) при лечении детей с БА и ОРИ.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 детей старше 7 лет с бронхиальной астмой, больные ОРИ. Больные рандомизировались на исследуемую группу (30 больных, получавших амиксин, в т.ч. 9 с легким, 17 со средне-тяжелым, 4 с тяжелым течением бронхиальной астмы) и группу сравнения (30 больных, получавших плацебо). Амиксин назначался по 0,06 г один раз в день после еды на 1-ый, 2-ой и 4-ый день от начала лечения при неосложненных формах болезни (курсовая доза - 0,18 г. в течение 4 дней), и на 1-ый, 2-ой, 4-ый, 6-ой день при возникновении осложнений (курсовая доза - 0,24 г. в течение 6 дней). При этом исключалось использование противовирусных и антимикробных препаратов. Исследование динамики интерферонового статуса проводили методом иммуноферментного анализа.

Основные результаты. Применение препарата достоверно уменьшало длительность и тяжесть заболевания ОРИ у 94% детей с БА. Отмечено уменьшение симптомов ОРИ, нормализация общего состояния в первые 24 часа терапии. Использование А в лечении детей с БА снижало частоту обострений основного заболевания в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Исследование содержания IFN γ в сыворотке крови до лечения показало значительное снижение его продукции у 97% обследованных детей - $0,76 \pm 0,09$ пг/мл (здоровые дети $9,6 \pm 0,9$ пг/мл). Определение содержания IFN γ до и на 7-сутки после лечения А выявило увеличение уровня его в крови у детей с исходно низким содержанием: у 37% - в 1,5 раза, у 30% - в 2 раза. Через 4 недели после завершения лечения А у 97% детей наблюдалось достоверное увеличение уровня IFN γ в крови в 2,2 раза ($p < 0,05$).

Заключение. Терапия индуктором интерферона амиксином у детей и подростков с бронхиальной астмой повышает продукцию IFN γ , что способствует легкому течению ОРИ и снижению частоты обострений бронхиальной астмы.

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

**Белохвостикова Т.С., Леонова С.Н.,
Винник Ю.С.**

*Иркутская ордена «Знак почета» областная
клиническая больница, Красноярская
государственная медицинская академия, Россия.*

Одной из причин хронизации гнойной хирургической инфекции являются многоуровневые нарушения иммуно-

регуляции. До настоящего времени лечение таких форм хронической раневой инфекции как остеомиелит, представляет значительные трудности. В этих случаях оценка иммунокорригирующей терапии требует разработки адекватных критериев оценки результата лечения.

Целью настоящего исследования явилась рассмотрение критериев оценки иммунокорригирующей терапии.

Имунокорригирующая терапия была проведена 339 больным хроническим остеомиелитом. 37 больных, не получавших иммунокоррекции, составили группу клинического сравнения. Критериями для включения в группы иммунокоррекции являлись: локализация и распространенность гнойного процесса, возраст, давность травмы или заболевания, нозологическая форма, наличие сопутствующей патологии, объем и характер оперативного лечения. Распределение больных по группам иммунокоррекции проводилось на основании выявленных в иммунограмме нарушений механизмов противoinфекционной резистентности с учетом анамнестических признаков иммунопатологии. В зависимости от поражения функционального звена иммунной системы назначались: иммуноглобулин для в/м введения, миелопид, полиоксидоний, лейкинферон, имунофан, ронколейкин. В качестве показателей эффективности лечения использовали клинические критерии: число повторных курсов антибиотикотерапии, сроки продукции острофазовых реактантов (СРБ, фибриноген) и длительность лечения больных. Дополнительными критериями являлись: индексы влияния (изменение уровня основных показателей системы иммунитета по отношению к исходному уровню в %), удаленность от группы здоровых лиц (Евклидово расстояние).

Использование иммунокоррекции приводило к уменьшению числа повторных курсов антибиотикотерапии с $2,1 \pm 0,6$ до $1,5 \pm 0,6$, нормализации продукции белков острой фазы к 10 суткам послеоперационного периода. Продолжительность лечения в условиях иммунокоррекции приводила к сокращению сроков лечения в среднем на 0,5–1,2 месяца.

В большинстве рассмотренных групп после проведения курса иммунокоррекции наблюдалось увеличение индексов влияния, сокращение Евклидова расстояния с группой здоровых лиц. Исключением явилась группа иммунокоррекции нарушений антителообразования миелопидом, где наблюдалось увеличение Евклидова расстояния после курса иммунокоррекции, что не противоречило эффективному увеличению продукции IgG и сокращению длительности лечения. Таким образом, в оценке эффективности иммунокоррекции необходимо использовать совокупность показателей состояния системы иммунитета и клинических критериев эффективности проводимого лечения.

ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

Березина Л.А., Куляшова Л.Б.

НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Стандартное применение иммуностимулирующих препаратов в терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза не является обоснованным. Хронические воспаления урогенитального тракта в основном связаны с микст-инфекцией, в том числе различными сочетаниями вирусов (HPV, HSV-I, -II, CMV, EBV), *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma sp.*, *Ureaplasma*

sp., *Trichomonas urogenitalis*, *Candida albicans* и условно-патогенной бактериальной флоры. При длительном персистенции возбудителя, в иммунной системе человека-хозяина происходят изменения, которые необходимо учитывать при назначении иммунокорригирующей терапии.

Под наблюдением находилось 185 женщин в возрасте 20–45 лет с хроническими заболеваниями органов малого таза. Изучение показателей иммунного статуса проводилось в соответствии с методическими рекомендациями «Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека» (Тоголян А.А., 1999). Обследование включало в себя определение следующих показателей: подсчет количества иммунокомпетентных клеток (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25), прямой тест определения спонтанной миграции лейкоцитов и тест торможения миграции лейкоцитов с использованием в качестве стимулятора фитогемагглютинина (ФГА), оценка фагоцитарной функции нейтрофилов при фагоцитозе стафилококка, определение концентрации IgA, M, G и E методом иммуноферментного анализа, а также уровень циркулирующих иммунных комплексов. Показатели интерферонов статуса определяли по общепринятой методике на модели культуры клеток L 41 (Ершов Ф.И., 1996). В качестве тест-вируса использовали вирус везикулярного стоматита. За единицу активности интерферона принимали величину, обратную его разведению, задерживающую деструкцию клеточного монослоя на 50%.

В результате исследований было выявлено достоверное снижение количества Т-лимфоцитов у 68 (37%) пациенток. Причем у 51 (27,6%) было снижено число и CD3⁺CD4⁺, и CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов, у 7 (3,8%) – снижено количество CD3⁺CD4⁺, но увеличено количество цитотоксических лимфоцитов CD3⁺CD8⁺. В 75 (40,5%) случаях наблюдали незначительное увеличение числа естественных киллеров (CD16⁺). У 2 женщин (1,1%) наблюдали выраженное снижение числа зрелых В-лимфоцитов (CD20⁺), сопровождавшееся дисиммуноглобулинемией различных типов. Гипериммуноглобулинемия А выявлена у 17 (9,2%) человек, а высокий уровень IgE – у 47 (25,4%), причем, при норме 20 – 90 мЕ/мл, концентрация IgE колебалась от 156 мЕ/мл до 540 мЕ/мл. Дефект фагоцитарной функции нейтрофилов был выявлен у 32 (17,3%) женщин с кандидозом и бактериальным вагинозом.

Показатели интерферонов статуса соответствовали референтным значениям у 55 (29,7%) обследованных женщин, в то время как у 112 (60,5%) пациенток наблюдались выраженные нарушения интерферонового звена иммунитета. Так содержание интерферона в сыворотке крови в среднем составляло 10,2 ед/мл и варьировало от 0 до 32 ед/мл у различных пациенток. Уровень митоген-индуцированного γ -IFN составлял в среднем 113,7 ед/мл, что ниже нормы, определенной для здоровых доноров, индивидуальные показатели колебались от 40 до 160 ед/мл. Титр индуцированного вирусом $\alpha\beta$ -IFN был существенно ниже нормы у 110 (59,5%) человек, и составил 152,4 ед/мл, но индивидуальные показатели колебались от 40 до 320 ед/мл. У 18 (9,7%) человек отмечали низкий уровень сывороточного IFN и сниженную потенциальную способность к продукции $\alpha\beta$ -и γ -IFN.

Таким образом, полученные результаты обосновывают необходимость индивидуального подхода при назначении иммунокорригирующей терапии.

К ВОПРОСУ О КЛЕТЧНЫХ МЕХАНИЗМАХ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ И БЕМИТИЛА

Болахан А.В., Антоненкова Е.В., Цыган В.Н., Зарубина И.В., Бубнов В.А.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В последние годы резко возрос практический интерес к лекарственным средствам, входящим в группу иммуномодуляторов. Особое место среди препаратов, нашедших широкое применение в клинической практике, занимает полиоксидоний - отечественный синтетический высокомолекулярный иммуномодулятор. Несмотря на большое количество исследований, клеточные механизмы его действия изучены далеко не полностью. Установлено, что полиоксидоний обладает избирательным действием на различные клетки, участвующие в регуляции и реализации иммунного ответа. В частности показано его активирующее действие на фагоцитирующие клетки при различных нарушениях иммунного статуса. Считается также, что конечный эффект на клеточном уровне обусловлен в значительной мере мембранопротекторными и антиоксидантными свойствами препарата. Определенная аналогия в механизмах действия прослеживается для бемитила - препарата, относящегося к классу актопротекторов и обладающего широким спектром терапевтических эффектов, обусловленных, в том числе и антиоксидантными свойствами. Заслуживает внимания то обстоятельство, что применение бемитила повышает эффективность комплексной терапии инфекционных заболеваний, то есть можно говорить о его иммуномодулирующем действии. Следует отметить, что препараты, несмотря на существенное различие в структуре (бемитил, примерно, на полтора порядка имеет меньшую молекулярную массу по сравнению с полиоксидонием), имеют определенное сходство в феноменологии клеточных эффектов. В связи с этим несомненный теоретический и практический интерес представляет сравнительное изучение механизмов их действия.

Цель и задачи. Установить общие закономерности и особенности показателей функциональной активности иммунокомпетентных клеток на экспериментальной модели пневмонии лабораторных животных на фоне действия бемитила, полиоксидония и их комбинации. В опытах *in vitro* провести сравнительную оценку антиоксидантного действия препаратов на макрофаги и лимфоциты.

Объект и методы исследования. В работе использованы крысы самцы линии Wistar массой 250-300 г (n=50). Животные были разделены на следующие пять групп: чистый контроль (интактные) и четыре с экспериментальной пневмонией (моделирование эффекта при интратрахеальном введении под эфирным наркозом 0,1 мл скипидара), в том числе контрольная, без введения препаратов, а также с моделированием пневмонии на фоне введения бемитила, полиоксидония и их комбинации. Препараты животным вводились ежедневно в дозах 75 мг/кг и 25 мг/кг полиоксидоний и бемитил, соответственно. Указанные дозировки соответствуют ежесуточным терапевтическим дозам для человека, скорректированным для подопытных животных по общепринятым коэффициентам экстраполяции. Эксфузия крови у животных всех групп осуществлялась на 5 сутки после начала эксперимента. Для оценки функциональной активности клеток определяли РТМЛ с конконавалином А (РТМЛ_{КонаА}) и с фитогемагглютинином

(РТМЛ_{ФГА}), показатели фагоцитоза (ФП, ФЧ, ПЗФ), НСТ (спонтанный - НСТ_{сп}, стимулированный - НСТ_{ст}) и ЛКТ. Исследования антиоксидантного действия препаратов выполнены *in vitro* на культурах альвеолярных и перитонеальных макрофагов, а также суспензиях лимфоцитов от интактных животных. Клетки предварительно инкубировали в течение 40 мин в среде с полиоксидонием (500 мкг/мл) и бемитилом (30 мкг/мл) Антиоксидантный эффект определялся по изменению люцигенининдуцированной хемилюминесценции (ХЛ) на хемилюминометре отечественного производства «Хемиллом-1», сопряженном посредством аналого-цифрового преобразователя с ПЭВМ на основе процессора Celeron 2667.

Основные результаты. Исследование состояния клеточного иммунитета показало, что РТМЛ у животных с экспериментальной пневмонией, супрессированная по отношению к показателям контрольной группы (РТМЛ_{КонаА} и РТМЛ_{ФГА} на 30% и 24%, соответственно), достоверно увеличивается при введении как отдельных препаратов, так и их комбинации. Обнаружено, что стимулирующее действие полиоксидония более выражено по сравнению с показателями, характеризующими действие бемитила. Особенно отчетливо данная закономерность прослеживается при определении РТМЛ_{КонаА}, что свидетельствует о достоверно большей эффективности полиоксидония к нормализации продукции лимфокинов. Способность обоих препаратов существенно восстанавливать состояние неспецифической резистентности, оцениваемой по другим показателям ФП, ФЧ, ПЗФ, ЛКТ, НСТ_{сп} и НСТ_{ст} аналогична: полиоксидоний по большинству показателей в исследованных дозах более эффективен чем бемитил, а комбинированное действие препаратов характеризуется синергизмом. Обнаружен интересный факт: различия по стимуляции кислородонезависимого фагоцитоза (ЛКТ) у животных с пневмонией на фоне раздельного введения полиоксидония и бемитила имеют статистически достоверные отличия, в то время как изменения показателей кислородозависимой стимуляции фагоцитарной активности (НСТ_{сп}, НСТ_{ст}) на фоне общей тенденции к нормализации не имеют статистически значимых различий. Данное обстоятельство, по нашему мнению, отражает как различия, так и определенную общность клеточных механизмов действия бемитила и полиоксидония. В исследованиях *in vitro* установлено, что инкубация клеток с полиоксидонием и бемитилом обуславливала изменения ХЛ в разной степени. Действие полиоксидония приводило к снижению интенсивности ХЛ перитонеальных макрофагов на 40% и альвеолярных - на 11% по отношению к контролю. Соответствующие показатели для бемитила составили 62 и 18%. Значимых эффектов действия обоих препаратов на ХЛ лимфоцитов не выявлено.

Заключение. Результаты исследований с животными достаточно убедительно демонстрируют синергизм иммуномодулирующего действия полиоксидония и бемитила. Полученные данные можно рассматривать как предпосылку для дальнейших лабораторно-клинических исследований с последующим переходом в сферу лечебно-профилактического применения. Однако следует отметить необходимость более детального изучения механизмов действия препаратов. Сопоставление показателей эффективности их модулирующего действия на клеточный иммунитет, неспецифическую резистентность и результаты опытов *in vitro* свидетельствует о наличии определенных особенностей в молекулярных и клеточных механизмах действия бемитила и полиоксидония. По всей вероятнос-

ти полиоксидоний более акцентировано действует в отношении процессов, сопряженных с активностью НАДФ-Н-оксидазы. Молекулярные механизмы действия бемитила носят полипотентный характер и эффекты на клеточном уровне обусловлены не только его антиоксидантными свойствами и способностью дисмутировать образующие супероксида, судя по результатам исследований хемилюминесценции, но и энергостабилизирующим действием на митохондриальные процессы.

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ЛЕЙКИНФЕРОНОМ И ИНТЕРФЕРОНОМ- α В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРРА ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Вольнец Г.В., Виноградова Т.В., Бабаянц А.А.,
Беляев Д.Л., Семенов А.В.

*МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава,
НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва, Россия*

Введение. Состояние иммунитета и уточнение этиологии хронических гастритов у детей имеет большое значение для выбора оптимальных схем лечения и иммунокоррекции.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 38 детей с хроническим гастритом. Все дети обследованы на наличие аутоантител к микросомам париетальных клеток желудка (аутоиммунный гастрит (АиГ)), IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ), IgG к раннему поверхностному антигену (ЕА) ВЭБ и IgG к позднему нуклеарному антигену (NA1) ВЭБ, а также методом ПЦР для обнаружения ДНК ВЭБ в крови и слизистой оболочке желудка. Проведено исследование интерферона (ИФН) сыворотки крови, вирус-индуцированного IFN α и митоген-индуцированного лейкоцитами крови IFN γ . Проводилось исследование количества Т- и В-лимфоцитов и уровня Ig классов G, A, M.

Результаты. На основании совокупности серологических методов исследования и ПЦР диагностики у всех детей была диагностирована хроническая ВЭБ инфекция. АиГ выявлен у 23 детей и ассоциировался с активной фазой хронической ВЭБ инфекции с обнаружением ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка. У 15 детей диагностирован неаутоиммунный гастрит (неАиГ) (с наличием ВЭБ, но без антител к париетальным клеткам желудка). Содержание IFN в сыворотке крови больных с АиГ и не-АиГ практически не различалось (2,6 $\pm$ 0,7 ед/мл и 2,4 $\pm$ 1,1 ед/мл соответственно). Показатели содержания индуцированного IFN α у детей с АиГ были существенно и достоверно снижены (176,0 $\pm$ 18,4 ед/мл против 320 ед/мл у здоровых детей), а при неАиГ практически не отличались от нормы (288,0 $\pm$ 22,5 мл/ед), но достоверно превышали показатели, полученные у детей с АиГ (176,0 $\pm$ 18,4 ед/мл и 288,0 $\pm$ 22,5 ед/мл, $p < 0,001$). Значения индуцированного IFN γ были снижены у всех больных, но у детей с АиГ снижение было более значительным (14,8 $\pm$ 1,6 ед/мл), чем при неАиГ – 21,6 $\pm$ 3,1 ед/мл ($p < 0,04$). Более чем у 1/2 детей с АиГ имело место одновременное снижение и IFN α и IFN γ , в то время как у больных с неАиГ одновременное снижение продукции индуцированных IFN α и IFN γ отмечалось статистически достоверно реже: лишь в одном случае из 15 (6,7%); $\chi^2 = 15,861$, $p < 0,001$. В комплекс лечения хронического гастрита, у 16 больных со сниженной продукцией

IFN α и IFN γ помимо антацидов, прокинетики, спазмолитиков и ингибиторов протонной помпы включали иммунокорректор широкого спектра действия – лейкоинтерферон и человеческий лейкоцитарный интерферон для инъекций. Лейкинферон вводили в/м (по 10000 МЕ) 3 раза в неделю (6 амп), затем 2 раза в неделю в течение двух недель с последующим переходом на введение лейкоинферона в виде ректальных свечей по 40000 МЕ 2-3 раза в неделю до конца курса. Со второй недели лечения подключался человеческий лейкоцитарный интерферон в/м в возрастной дозировке (0,1; 0,25 или 0,5 млн МЕ) по 2 раза в неделю №10. К концу курса лечения продукция IFN α и γ восстанавливалась и мало отличалась от показателей у здоровых детей при одновременной выраженной иммунокоррекции по основным иммунологическим показателям. Достоверно снизилось относительное содержание лимфоцитов (с 42,8 $\pm$ 1,4 до 36,3 $\pm$ 0,1%, $p < 0,001$), Т-лимфоцитов (с 60,3 $\pm$ 2,7 до 51,7 $\pm$ 2,7%, $p = 0,032$) и Т-хелперов (с 51,8 $\pm$ 3,3 до 34,0 $\pm$ 2,5%, $p = 0,000$) при существенном росте в 2-1,7 раза относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с цитотоксической функцией (с 8,6 $\pm$ 2,2 до 17,7 $\pm$ 1,8%, $p = 0,004$ и со 141,3 $\pm$ 37,7 до 242,8 $\pm$ 23,1, $p = 0,035$). Одновременно нормализовался иммунорегуляторный индекс (снижение с 6,0 до 2,04). Относительное содержание В-лимфоцитов достоверно снизилось и нормализовалось (с 24,1 $\pm$ 0,6 до 21,0 $\pm$ 1,1%) при существенном росте сниженных на 7,5 и 30% от возрастной нормы показателей содержания IgG и IgA соответственно. При этом отмечалось улучшение клинической картины хронического гастрита, которое проявлялось в виде снижения выраженности синдрома хронической неспецифической интоксикации, сопровождавшегося астенизацией, полилимфоаденопатией и длительным субфебрилитетом. Отмечалось быстрое купирование болевого синдрома и значительное улучшение общего самочувствия.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости и достоверно доказанной целесообразности усиления базисной терапии хронических гастритов ассоциированных с хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекцией иммунокоррекцией лейкоинфероном в сочетании с инъекциями IFN α .

ФАРМАКОГЕНОМИКА И ВАРИАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Вонг С.

*Совещательный Комитет Американской
Ассоциации Клинической Химии, USA*

Фармакогеномика - стремительно развивающаяся клиническая и научная дисциплина, изучающая индивидуальную генетическую предрасположенность для оптимального ответа на лекарственную терапию. Для лекарственного метаболизма посредством полиморфизма ферментов, индивидуумы с различными гомозиготами, гетерозиготами и гомозиготным генотипами относятся к нормальному, промежуточному или низкому фенотипам метаболизма. Предполагаемая доза лекарственных препаратов может быть рассчитана, основываясь на изучении генотипа. Кроме того, фармакокинетика, лекарственное взаимодействие и статус заболевания будут вносить дополнительный вклад в возможную вариацию. Для оптимизации лекарственной терапии, необходимо обновить понимание фармакогеномики. Необходимая клиническая информация, такая как история болезни пациента, его медикаментозная терапия

и другие клинические и диагностические данные помогут сформировать рациональную терапию Персонализированной Медицины.

Генотипирование в фармакогеномике проводится с помощью различных молекулярных диагностических технологий от «доморощенных» до доступных коммерческих исследований. В презентацию будут включены данные клинических и посмертных протоколов исследования.

PHARMOGENOMICS AND VARIATION IN DRUG THERAPY FOR PERSONALIZED MEDICINE

Wong S.

Pharmacogenomics is a rapidly emerging clinical and scientific discipline for correlating an individual genetic predisposition for optimal drug response. For drugs metabolized by polymorphic enzymes, individuals with wild-type homozygous, heterozygous and homozygous genotypes correspond to normal, intermediate and poor metabolizer phenotypes. Dosage adjustment may be made based on genotype.

Further, pharmacokinetics, drug-drug interactions and disease state, would contribute to the variation. For optimizing drug therapy, it would require an updated understanding of the pharmacogenomics and the appropriate clinical information such as the patient's medical and medication histories, and other clinical and diagnostic information to offer a rational therapy for Personalized Medicine. Pharmacogenomics genotyping may be accomplished by a variety of molecular diagnostic techniques from traditional «home-brew» to commercially available assays. Clinical and postmortem applications will be included in the presentation.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ GM-CSF ЧЕЛОВЕКА СОХРАНЯЕТ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ХРАНЕНИИ

Гилева И.П., Наумова Н.В., Бажутина Н.Н., Белова О.Н., Колокольцов А.Н., Топоркова Л.Б.¹, Феофанова Н.А.¹, Орловская И.А.¹

ФГУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская обл., Россия;

¹ТУ НИИ Клинической Иммунологии СО РАМН, Новосибирск, Россия

Природными источниками GM-CSF являются Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и многие другие. Он вовлечен во многие биологические процессы, являясь стимулятором миелопоэза и медиатором ряда иммунных реакций. Способность GM-CSF стимулировать формирование гранулоцитов и макрофагов из мультипотентных клеток-предшественников делают перспективным его клиническое использование. Ранее нами получена рекомбинантная плазмида pDSGM/tp, детерминирующая в клетках E.coli SG20050 экспрессию синтетического гена GM-CSF человека, а также разработан промышленный способ выделения рекомбинантного GM-CSF из бактериальной биомассы. При разработке этого способа в 1997 были получены экспериментальные образцы рекомбинантного GM-CSF, представлявшие по данным электрофореза в SDS-ПААГ полипептид с молекулярной массой около 16 кДа, с содержанием целевого продукта не менее 99%. Полученные образцы храни-

лись замороженными при -80°C в течение длительного времени (с 1995 по 2005 гг.).

Целью настоящего исследования является проверка рекомбинантного GM-CSF на сохранение целостности и биологической активности.

Материалы и методы. Концентрацию белков определяли методом Bradford (1976). Электрофорез белков проводили по методу Laemmli (1970). Визуализацию белков в ПААГ проводили окрашиванием Кумасси R250. Для определения числа коммитированных предшественников мононуклеарные клетки костного мозга человека в концентрации 50000/мл инкубировались в метилцеллюлозной среде MethoCult H 4230 (Stem Cell Technology, Canada), не содержащей цитокинов. Исследуемый GM-CSF добавлялся в метилцеллюлозную среду в концентрациях 10 нг/мл и 40 нг/мл. Гранулоцитарно-макрофагальные колонии (CFU-GM) подсчитывались под микроскопом после 14-дневной инкубации при температуре 37°C, во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Контролем служила полная метилцеллюлозная среда MethoCult H 4434, содержащая рекомбинантные цитокины человека (SCF, GM-CSF, IL-3). Для установления видовой специфичности исследуемого цитокина использовались мыши (CBAxС57Bl/6)F1-гибриды. Клетки костного мозга мышей инкубировались в метилцеллюлозной среде MethoCult M 3234 (Stem Cell Technology, Canada), не содержащей цитокинов.

Основные результаты. Результат электрофоретического фракционирования показал отсутствие в препарате низкомолекулярных примесей, электрофоретическая подвижность рекомбинантного полипептида осталась без изменения.

При исследовании GM-колониобразующей активности клеток костного мозга человека показано, что при добавлении исследуемого GM-CSF в концентрациях 10 нг/мл и 40 нг/мл в среду MethoCult H 4230 количество CFU-GM было сравнимо с числом гранулоцитарно-макрофагальных колоний, формирующихся в полной среде.

Показано отсутствие образования CFU-GM клетками костного мозга мыши в среде MethoCult H 4230 при добавлении рекомбинантного GM-CSF человека в концентрациях 10 нг/мл и 40 нг/мл, в то время как в полной среде M 3434 (Stem Cell Technology, Canada), содержащей цитокины мыши (SCF, GM-CSF, IL-3), при добавлении тех же клеток отмечается формирование нормального количества CFU-GM.

Заключение. Разработана технология получения рекомбинантного GM-CSF человека. Препарат рекомбинантного белка сохраняет при длительном хранении в замороженном состоянии (-80°C) видоспецифическую колониестимулирующую активность.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АФФИНОЛЕЙКИНОМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ

Голубцова О.И., Петрова Т.И., Костинов М.П.¹

Чувашский Государственный Университет им. И.И. Ульянова, Чебоксары;

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Введение. Заболевания органов дыхания являются одной из наиболее важных проблем в педиатрии. Неосла-

бевающий интерес исследователей к проблеме рецидивирующих бронхитов (РБ) связан с высоким удельным весом их в структуре бронхолегочной патологии и все более расширяющейся информацией о возможности трансформации РБ в бронхиальную астму и в истинный хронический бронхит на последующих этапах жизни. Многочисленными исследованиями доказана этиологическая роль инфекционных агентов и недостаточности со стороны врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе РБ. Следовательно, в лечении рецидивирующих бронхитов, кроме антимикробного и симптоматического лечения, целесообразно предусмотреть использование целенаправленной иммунотерапии. Вакцинация обеспечивает профилактику обострений и оказывает противовоспалительное действие в периоде ремиссии вследствие подавления колонизации микроорганизмов и каскада воспалительных реакций.

Цель. Оценить клиническую эффективность применения препарата «Пневмо-23» у детей с рецидивирующим бронхитом (РБ) и исследовать влияние отечественного иммуномодулятора «Аффинолейкин» на повышение эффективности вакцинации.

Материалы и методы. Провели сравнительное исследование клинической эффективности полисахаридной поливалентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция) при монотерапии и ее совместном применении с отечественным иммуномодулятором «Аффинолейкин» (НПО «Биомед», Пермь), относящегося к группе трансферфакторов, у 86 детей с рецидивирующим бронхитом (РБ) в возрасте от 4 до 17 лет. 32 детям 1 группы вакцинацию проводили только «Пневмо-23», 32 пациентам 2 группы - через 2-4 недели после иммунотерапии аффинолейкином. Группу сравнения составили 22 ребенка, больные РБ, которые не получили никакой иммунотропной терапии. Вакцину вводили однократно по 0,5мл, внутримышечно Аффинолейкин вводили по следующей схеме: 1 единица в 0,5 мл 0,9% раствора хлористого натрия для инъекций, подкожно, 1 раз в неделю, всего 4 раза. Оценивали течение поствакцинального периода и эффективность лечения по частоте обострений РБ, количеству рецидивов острых интеркуррентных заболеваний, объему используемых антибактериальных препаратов. Мониторинг клинических показателей вели в течение 12 месяцев.

Результаты. Поствакцинальные реакции нами были расценены как легкие у 3 (9,4%) детей первой группы и у 7 (21,9%) детей второй группы; средней степени тяжести у 1 (3,12%) ребенка второй группы, тяжелые соответственно у 3 (9,4%) и 1 (3,2%). Можно согласиться с мнением ряда авторов, предполагающих, что эпизоды ОРЗ и обострения РБ среди вакцинированных детей не причинно-следственная связь с прививкой, а простое совпадение. Введение препарата аффинолейкин больные переносили хорошо. Был выявлен положительный клинический эффект применения вакцины «Пневмо-23». В группе детей, вакцинированных «Пневмо-23» снизилась частота присоединения ОРЗ и обострений РБ в среднем с $4,09 \pm 0,34$ до $2,71 \pm 0,46$ ($p < 0,02$), и с $3,81 \pm 0,29$ до $1,25 \pm 0,17$ ($p < 0,001$) соответственно. В группе детей, получивших «Пневмо-23» после аффинолейкина, также отмечено снижение частоты присоединения ОРЗ и обострений РБ: с $3,13 \pm 0,21$ до $1,19 \pm 0,13$ ($p < 0,001$), и с $3,00 \pm 0,21$ до $1,00 \pm 0,08$ ($p < 0,001$) соответственно. В группе сравнения статистически значимых изменений не получили. Положительная клиническая динамика в исследуемых группах подтверждена и снижением частоты применения антибактериальных препа-

ратов. Число случаев применения антибактериальных препаратов при ОРЗ и обострениях РБ в группе больных, получивших вакцинацию «Пневмо-23» снизилось с $3,16 \pm 0,48$ до $1,16 \pm 0,47$ ($p < 0,01$) и с $3,09 \pm 0,29$ до $0,66 \pm 0,17$ ($p < 0,001$) соответственно. Число случаев применения антибактериальной терапии при ОРЗ и обострениях РБ во второй группе детей снизилось с $2,44 \pm 0,26$ до $0,50 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), и с $2,25 \pm 0,17$ до $0,38 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) соответственно. В группе сравнения отметили незначительное снижение частоты применения антибиотиков при обострениях РБ с $1,95 \pm 0,17$ до $1,41 \pm 0,17$ ($p < 0,05$), что можно объяснить целенаправленным наблюдением за этими больными.

Заключение. Таким образом, хороший клинический эффект и безопасность примененной нами вакцины «Пневмо-23» позволяет рассматривать ее как один из этапов терапии рецидивирующего бронхита у детей, который может быть улучшен предварительным введением аффинолейкина.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В (ХГ В)

Горячева Л.Г., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е.

ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

В лечении больных ХГ В используются различные группы противовирусных препаратов. Однако многие из них не нашли широкого применения в педиатрии, еще недостаточно изучено их влияние на иммунную систему ребенка, не разработаны иммунологические критерии прогноза терапии.

Цель данного исследования: изучить влияние препаратов Интераль, Зеффикс и Циклоферон на цитокиновый статус детей с ХВГ В и установить иммунологические критерии прогноза эффективности данной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены дети (91 чел.), больные ХВГ В, в возрасте от 3 до 12 лет, леченные препаратами: а) Интераль (3млн.МЕ/мл, в/м 3 раза в неделю, 6 мес.) - 20 чел.; б) Зеффикс (3мг/кг внутрь ежедневно, 6 мес.) - 39 чел. в) Циклоферон (6мг/кг в/м, 3 раза в неделю 3-4 мес.) - 32 чел. Эффективность терапии оценивалась по частоте полной и стабильной ремиссии (улучшение клинических показателей, нормализация АЛАТ и исчезновение DNA-HBV, HBeAg из крови сразу после курса и сохранение этих результатов в течение 6-12 мес.). До начала терапии и после ее окончания у 45 детей проводилось определение уровня цитокинов (IL-1, IL-4, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , INF- α) с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин».

Результаты исследования. В результате проведенной терапии полная ремиссия была достигнута у $34,5 \pm 8,4\%$ больных, леченных циклофероном, у $45,0 \pm 11,0\%$ - Интералем и у $48,7 \pm 8,0\%$ - Зеффиксом, а стабильная соответственно в $21,9 \pm 7,4\%$; $40,0 \pm 10,9$ и $43,6 \pm 7,9\%$ случаев.

До лечения у всех детей уровни эндогенного IFN- α и IFN- γ были ниже «нормы», а к концу курса возрастали. Причем возрастание уровней IFN- α не зависело от эффекта терапии, тогда как существенное увеличение IFN- γ наблюдали только у больных, ответивших на терапию. Первоначальные же уровни IL-1 β и IL-4 у большинства были значительно выше «нормы». В динамике положительный эффект терапии регистрировали у больных с выраженной активацией синтеза IL-1 β , IFN- γ при неизменном уровне

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХВГ В С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ ОТ ТЕРАПИИ (пг/мл)

Препарат		TNF- α	IL-1 β	IFN- α	IFN- γ	IL-4	IFN γ /IL-4
Зеффикс (n=10)	До лечен.	156 $\pm$ 48*	840 $\pm$ 227*	2,3 $\pm$ 0,5	48,3 $\pm$ 14,3	132 $\pm$ 32*	0,46 $\pm$ 0,1*
	После леч.	240 $\pm$ 88*	1075 $\pm$ 22*	103 $\pm$ 43*#	211 $\pm$ 47*#	154 $\pm$ 58*	1,2 $\pm$ 0,1*#
Интераль (n=8)	До лечен.	283 $\pm$ 44*	1003 $\pm$ 183*	7,1 $\pm$ 2,4	37,6 $\pm$ 10,3*2	243 $\pm$ 46*	0,2 $\pm$ 0,07*
	После леч.	357 $\pm$ 66*	743 $\pm$ 191*	400 $\pm$ 55*#	04 $\pm$ 81*#	245 $\pm$ 52*	1,3 $\pm$ 0,3#
Циклоферон (n=5)	До лечен.	219 $\pm$ 46*	763 $\pm$ 116*60	2,4 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 2,7*	147 $\pm$ 27*	0,3 $\pm$ 0,1*
	После леч.	53 $\pm$ 19#	3 $\pm$ 78*	48 $\pm$ 14*#	95 $\pm$ 17#	159 $\pm$ 33	1,0 $\pm$ 0,1*#

* - $p < 0,05$ в сравнении с нормой; # - $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения.

IL-4, что сопровождалось значительным ростом индекса IFN- γ /IL-4. Только при достижении определенного баланса IFN- γ /IL-4 наблюдалась стойкая ремиссия. Для резистентных к лечению больных характерным было умеренное повышение синтеза IL-1 β и сохранение инверсии соотношения IFN- γ /IL-4 на первоначальном уровне за счет нарастания IL-4. Одновременная стимуляция Th1 и Th2 с усилением синтеза как IFN- γ , так и IL-4 также не создавала баланса Th1/Th2-ответов, необходимого для контроля репликации вирусов.

Успех терапии и Зеффиксом, и Интералем сопровождался однотипными сдвигами цитокинового статуса, за исключением более мощного примиряющего эффекта Интерала на синтез IFN- α .

Влияние Циклоферона на баланс цитокинов Th1/Th2 было сходным, но его иммуномодулирующий эффект был более мягким (см табл.). Кроме того, отмечали значительное снижение уровня TNF- α , что, возможно, связано с гепатопротекторным действием циклоферона.

Таким образом, изучение показателей цитокинового статуса детей, больных ХВГ В, в ходе лечения позволяет прогнозировать положительный эффект противовирусных препаратов. Эти данные дают научное обоснование к использованию Циклоферона в качестве одного из средств комбинированной терапии без риска чрезмерной выраженной активации всего цитокинового звена.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Громов М.И., Каплина Э.Н.¹

ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

¹ЗАО «ФП «Техномедсервис», Москва, Россия

Современная тактика лечения хирургических больных помимо выполнения квалифицированного оперативного пособия и рациональной антимикробной терапии должна обязательно дополняться иммуномодулирующей терапией в следующих случаях: наличие больших по объему очагов повреждения; выполнение операций средней или высокой степени сложности; наличие неблагоприятных сопутствующих заболеваний; осложненное течение послеоперационного периода. Помимо перечисленных моментов, отражающих недостаточно эффективную работу иммунной системы, иммуномодулирующая терапия может и должна назначаться для создания наиболее благоприятных условий заживления тканей, что отражается в следующих аспектах качества лечения: снижение вероятности образования спаек, минимизация размеров и косметических недостатков послеоперационного рубца, уменьшение сроков лечения в послеоперационном периоде, возможно более быстрое и полное восстановление утраченных в результате заболевания функций. Необходимость примене-

ния «пассивной» иммунотерапии иммуноглобулинами для в/в введения (октагам, интраглобин, пентаглобин) возникает при высоком уровне интоксикации, недостаточной эффективности проводимого лечения, нарастания признаков системного воспалительного ответа, развитии осложнений, констатации сепсиса. «Активная» иммунотерапия должна использоваться с учетом тяжести состояния хирургических пациентов, фазы репаративного процесса и особенностей иммунного статуса. В случаях тяжелого и среднетяжелого состояния хирургического пациента, при наличии значительных по размерам ран (что обычно проявляется повышенным катаболизмом) не следует применять иммуностимулирующие препараты из группы антигенов или имитаторов антигенов (пирогенал, ликопид, рибомунил, бронхомунал). Этим больным показано применение сильнодействующих иммуномодуляторов, не обладающих выраженной провоспалительной активностью (ронколейкин, лейкинферон, деринат, неовир, циклоферон, полиоксидоний, глутоксим) и активаторов репарации (деринат). При улучшении общего состояния хирургических больных до уровня удовлетворительного, задачи, возлагаемые на иммуностимулирующие препараты, существенным образом изменяются. В случаях нарушений репарации, вялого обратного течения инфекционных осложнений появляется необходимость в менее сильной и более разнообразной стимуляции иммунитета с использованием антигенных (ликопид, рибомунил, УФО крови), химических (полиоксидоний, милайф, неовир, циклоферон, глутоксим), природных (деринат, миелопид, беталейкин, лейкинферон) агентов. В дальнейшем при полном заживлении ран и купировании последствий инфекционных осложнений основная задача иммунотерапии состоит в создании наиболее благоприятного режима для завершения репарации: уменьшении вероятности образования спаек, снижении болевых ощущений и сокращения сроков полноценного восстановления функций поврежденных органов. Для этих целей необходимо применение активаторов репарации (деринат, солкосерил/актовегин, лазерное облучение крови, растительные иммуномодуляторы, местная физиотерапия).

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТИМОГЕНОМ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Дмитриева М.И., Смирнов В.С.¹

112 поликлиника Калининского района, Санкт-Петербург;

¹Военно-Медицинская Академия, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Вирусный гепатит С относится к числу инфекций, имеющих устойчивую тенденцию к распространению. Ежегодный прирост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) за последние 5 лет в среднем

составил 20,0 на 100 тыс населения. В РФ в наибольшей степени распространен вирус генотипа 1 – наиболее резистентный к стандартной схеме лечения интерфероном и рибавирином. Сравнительно новым направлением лечения ХВГС является применение иммуномодулирующих препаратов тимического происхождения, к числу которых относится пептидный тимомиметик тимоген. Принято считать, что в основе механизма действия тимогена лежит активация регуляторного пептидного каскада, приводящая к увеличению экспрессии дифференцировочных рецепторов Т-лимфоцитов, стимуляции синтеза цитокинов и других реакций, оптимизирующих структурно-функциональные показатели системы иммунитета. Учитывая, что важнейшим элементом патогенеза 0,01% являются множественные нарушения иммунных механизмов, целью данного исследования была оценка возможности применения тимомиметика тимогена для лечения больных ХВГС в стадии обострения.

Материалы и методы. Всего под наблюдением находилось 135 больных ХВГС (69 мужчин и 66 женщин), в возрасте 45±9 лет. Все больные были случайным образом разделены на 3 группы: 1 группа (52 человека) получала тимоген парентерально в дозе 100 мкг 0,01% раствора 1 мл) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 21 дня; больные 2-й группы (32 человека) получали тимоген интраназально по 100 мкг (0,025% раствор по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день) в течение 21 дня; больные 3-й группы (51 человек – контроль) получали симптоматическую терапию. Критериями включения в исследование были: неоднократно подтвержденный лабораторными исследованиями диагноз ХВГС, устное согласие пациента, положительные результаты ПЦР, повышенный уровень АЛТ не менее чем в 2 раза верхней границы нормы, отсутствие беременности у женщин. Критерии оценки эффективности: наличие раннего биохимического и вирусологического ответов, наличие положительного терапевтического эффекта. В процессе лечения проводилось двукратное определение вирусологического ответа (ПЦР) до и на 180 сут лечения, биохимических показателей (АЛТ, АСТ) через 10, 20, 30, 60, 90, 180 сут. Ультразвуковое обследование печени проводили до начала лечения, после его окончания и на 180 сут. наблюдения.

Результаты. Основными жалобами, которые предъявляли больные ХВГС до лечения тимогеном были: общая слабость, недомогание, снижение трудоспособности, тяжесть в правом подреберье - в 1-й группе из 52 у 50 человек и составило 96,1%, во 2-й группе из 32 в 100%, и в 3-й группе из 51- человека у 48, что соответствовало 94%. После лечения тимогеном, только 2 человека из 1-й группы, 1 из 2-й группы отметили слабость при физических нагрузках. В 3-й группе (контроль) у 43 человек сохранялись: снижение работоспособности, общее недомогание, слабость, тяжесть в правом подреберье.

По данным УЗИ: до лечения тимогеном гепатомегалия зафиксирована в 100% больных 1-й, 2-й и 3-й групп. После лечения – только у 4-х человек в 1-й группе незначительное увеличение печени, во 2-й группе у двоих, во время как в 3-й группе (контроль) эти явления отмечены у 35 человек, что составило 68,6%.

До лечения тимогеном повышение уровня трансаминаз в крови более чем в 2 раза от нормы наблюдалось в 100% случаев и явилось одним из основных критериев включения больных в исследование. На фоне применения тимогена достоверное снижение уровня АЛТ отмечено уже на 10-14 сутки в 67% случаев, причем в 33% случаев име-

ла место нормализация данного показателя. Динамика АЛТ была сходной. В эти же сроки какой-либо динамики трансаминаз у больных контрольной группы не отмечено. При дальнейшем наблюдении у подавляющего числа больных 1-й и 2-й групп нормальные уровни трансаминаз сохранялись, по крайней мере, в течение 180 сут. (срок наблюдения), в контрольной группе отмечены значительные колебания АЛТ и АСТ, превышавшие нормальные показатели в 1,5 – 10 раз. Важно отметить, что динамика трансаминаз в обеих опытных группах была практически идентичной, что свидетельствует о равной эффективности сравниваемых лекарственных форм тимогена и методов его применения

Анализ вирусологического ответа показал, что ПЦР была положительной у 100% всех больных, включенных в исследование. К концу 3-го мес. наблюдений у лиц, получавших тимоген, отмечено 74% отрицательных реакций, а к исходу 6-го мес, их количество сохранилось на уровне 67%. В контроле количество отрицательных результатов соответственно составило 0 и 7,3%.

Выводы. 1. Стабилизация состояния больных и снижение риска прогрессирования печеночного процесса, возможны посредством применения пептидного иммуномодулятора тимоген.

2. Стабилизация состояния больных, получавших тимоген независимо от способа введения (интраназально или внутримышечно) обусловлена: исчезновением клинической симптоматики, нормализацией уровня аминотрансфераз, уменьшением/ разрешением воспалительных изменений в печени, уменьшением фиброза, снижением/ исчезновением инфекциозности.

3. Сравнительное изучение эффективности внутривенного и интраназального способов введения препарата тимогена, у больных ХГС показало, что обе формы препарата способствовали улучшению самочувствия больных, сокращению сроков проявления клинических симптомов и достоверно более быстрой нормализации биохимических и иммунологических показателей.

5. Применение тимогена при ХВГС способствовало сокращению частоты затяжного, рецидивирующего течения заболевания, снижению частоты хронизации процесса.

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ЛЕЙКИНФЕРОНОМ И ИНТЕРФЕРОНОМ-α

Долгина Е.Н., Беляев Д.Л., Ярошевская О.И.

РГМУ, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Введение. Существенное снижение популяционного иммунитета и рост частоты смешанных (вирусно-микробных) форм инфекционных процессов диктует необходимость разработки интенсивных комбинированных схем иммунокоррекции и лечения.

Цель и задачи. Выделить особенности иммунного статуса у детей (более 1500 чел.) в возрасте от периода новорожденности до 14 лет при различной патологии и оценить клинко-иммунологическую эффективность используемых иммуномодуляторов – лейкинферона и интерферона-α (для инъекций и ректально).

Материалы и методы. Иммунологический мониторинг в динамике (до и после лечения препаратами интерферона и в разные периоды заболевания) проводился у детей

при различных иммунопатологических состояниях, аллергических и гнойно-септических заболеваниях (атопический дерматит, бронхиальная астма, реактивные артриты, нейтропении, тромбоцитопении, геморрагический васкулит, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит с метаболическими нарушениями, вирусные заболевания, вызванные вирусами группы герпеса 1-6 типов, пиелонефриты, микст инфекции, обусловленные вирусами (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, риновирусы, вирусы Коксаки), хламидиями и микоплазмами). В крови определяли уровень Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов А, G, Е и М классов, IL-2, IL-4, ФЧ, ФИ, НСТ-тест, а также спонтанный и индуцированный тесты хемилюминисценции и продукции интерферонов- α и - γ (IFN α и IFN γ).

Результаты: обнаружены различия показателей иммунограммы в зависимости от степени тяжести, периода и характера заболевания. Низкое количество Т- и В-лимфоцитов, НК клеток отмечено при генерализованном гнойном процессе, внутриутробных вирусно-бактериальных инфекциях, при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма) и тяжелой иммунопатологии (геморрагический васкулит, гломерулонефрит) в случае развития вирусно-бактериальных осложнений. Увеличение этих показателей соответствовало аллергическим и иммунокомплексным процессам. Уменьшение продукции IL-2 отражало значительное влияние бактериальных процессов. Увеличение IL-4 отмечено у больных с атопией. Показатели интерферогенеза и процесса фагоцитоза снижались при длительном текущем воспалительном процессе любого генеза. Иммунологические показатели использовали для оценки периода заболевания, прогноза и оценки проводимой базисной терапии. Наиболее скорую положительную динамику в клинической картине заболеваний отмечали при введении в традиционную схему лечения двух препаратов – лейкоинферона для инъекций – иммунокорректора широкого спектра действия – парентеральным и ректальным путем (в виде свечей) и IFN α - комплекса человеческого интерферонов- α в возрастных дозах по 0,1; 0,25; 0,5 млн МЕ в/м 2-3 раза в неделю для каждого препарата в одном курсе (на 7-28 дней). К концу 1-х суток снижались симптомы интоксикации, к концу 2-3-х суток уменьшались катаральные и физикальные явления, не требовалось длительного применения антибактериальных и кортикостероидных препаратов, сокращались сроки пребывания в стационаре, удлинялся период ремиссий у больных с рецидивирующими заболеваниями. Своевременно начатая иммунотерапия позволяла отказаться от госпитализаций и способствовала быстрой стабилизации и раннему разрешению заболевания нередко без применения антибактериальных средств. Иммунореабилитация по количественным и функциональным показателям, включая индуцированную продукцию цитокинов, наступала к концу 2-ой недели от начала иммунотерапии и часто не требовалось полной курсовой дозы. Нормализовалась спонтанная продукция цитокинов.

Заключение: результаты исследований убеждают в необходимости использования лейкоинферона и интерферона- α у детей при многих патологических состояниях для достижения благополучного течения заболевания, иммунокоррекции, предупреждения развития хронических заболеваний и ранней детской инвалидизации, а также предупреждения бактериальных осложнений у больных групп высокого риска при своевременной компенсации вирусных, бактериальных и хламидийно-микоплазменных

инфекций без формирования синдромов часто болеющих детей и при полной компенсации аллергии на антигены возбудителей инфекционных заболеваний. При заболеваниях вирусно-микробной этиологии необходимо помимо базисной терапии использовать как противовирусную, так и иммунокорректирующую терапию для полной компенсации вторичных иммунодефицитов и устранения патогенетических порочных кругов, вызывающих усиление дисбаланса продукции цитокинов и утяжеление вторичных иммунодефицитов.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНА НА ПОГЛОТИТЕЛЬНУЮ СПОСОБНОСТЬ ФАГОЦИТОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Дунда Н.И., Гульятеев М.М., Еремина О.Ф., Филиппов П.Г., Шепелева Г.К.

Московский государственный медико-стоматологический университет;

Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, Москва, Россия

Введение. В последние годы в течении рожи наметились тенденции увеличения количества тяжелых форм заболевания со склонностью к рецидивам и развитием осложнений. Для возникновения инфекционного процесса помимо инфицирования β -гемолитическим стрептококком группы А необходим фактор предварительной сенсibilизации организма, дисфункция клеточной, гуморального иммунитета и нарушение естественной резистентности, важным звеном которой является система фагоцитов. Один из главных факторов вирулентности стрептококка группы А - М-белок - подавляет именно функцию фагоцитоза.

Цель работы. Оценить влияние иммуномодулятора полиоксидона (ПО) на фагоцитарную способность нейтрофилов, моноцитов и окислительный метаболизм этих клеток при различных формах рожи.

Материалы и методы. Фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов оценивалась с помощью FITC меченных *E.coli* на проточном лазерном цитофлюориметре у больных с первичной (18 чел.) и рецидивирующей рожой (24 чел.) до и после лечения. Способность лейкоцитов к образованию активных форм кислорода оценивалась в тесте люминол-зависимой хемилюминисценции (ЛЗХЛ) по индексу стимуляции. Половина пациентов в обеих группах, наряду со стандартной терапией, получали ПО (в/м по 0,006 г./сутки, всего 8 инъекций). Группу контроля составили практически здоровые лица 29-50 лет (20 чел.).

Результаты. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных первичной и рецидивирующей рожой была достоверно снижена по сравнению с контрольной группой (85,1 $\pm$ 3,8%, 90,95 $\pm$ 1,8% и 96,8 $\pm$ 2,8% соответственно). Способность моноцитов к фагоцитозу в обеих группах была в пределах нижней границы нормы как до, так и после лечения. Выявлено снижение способности лейкоцитов к образованию активных форм кислорода (НО $\cdot$, O $_2^{\cdot 1}$, НОО $\cdot$) в группе больных первичной рожой и достоверное увеличение во 2 группе по сравнению с группой доноров (индекс стимуляции ЛЗХЛ составлял 5,52 $\pm$ 1,3, 33,1 $\pm$ 3,2 и 16,4 $\pm$ 2,3 соответственно). Введение ПО в схему лечения первичной и рецидивирующей формы рожи приводило к стабилизации фагоцитарных способностей клеток. У пациентов,

не получавших ПО, происходило дальнейшее снижение процента фагоцитирующих клеток, особенно выраженное при первичной роже (с $85,1 \pm 3,5\%$ до $77,81 \pm 3,79\%$). У пациентов, получавших ПО, отмечалось умеренное повышение этого показателя с $89,5 \pm 2,6\%$ до $91,2 \pm 2,1\%$ (при первичной роже) и с $84,8 \pm 2,8\%$ до $88,6 \pm 2,3\%$ (при рецидивирующей роже). Отмечено положительное влияние ПО на окислительный метаболизм фагоцитов. Индекс стимуляции ЛЗХЛ возрастал при первичной роже (с $5,5 \pm 1,2$ до $9,8 \pm 0,9$) и снижался при исходно высоком уровне в группе больных рецидивирующей рожей (с $32,9 \pm 2,8$ до $13,6 \pm 2,4$).

Заключение. Нормализующее влияние ПО на состояние фагоцитирующей системы крови и положительный эффект на течение болезни дают основание рекомендовать применение ПО в качестве дополнительного средства к стандартной терапии для лечения больных рожей.

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Ю., Щедрина Н.А., Нудьга Л.А.

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время во всем мире отмечается возрастание интереса специалистов к препаратам на основе хитина и его производных и возможностям их использования в различных областях медицины. Это связано с биологическими свойствами данных биополимеров, имеющих природное происхождение и известную химическую структуру. Они биосовместимы и биodeградируемы до обычных для организма веществ (N-ацетилглюкозамин или глюкозамин), обладают иммуномодулирующим, адьювантным, противомикробным, фунгистатическим, противоопухолевым, радиозащитным, противовоспалительным, антихолестерическим, липотропным, гемостатическим, ранозаживляющим действием и при этом обладают малой токсичностью. Наряду с этими свойствами хитозана обнаружена его противовирусная активность. Возможные механизмы противовирусного действия хитозана обсуждаются.

Противовирусная активность препаратов хитозана изучалась нами на модели гриппозной инфекции у мышей. Хитозан при введении животным как в момент заражения вирусом гриппа А/Виктория 35/72 H3N2, так и за 24 ч до заражения способствовал увеличению выживаемости подопытных животных и более легкому течению у них гриппозной инфекции. Выживаемость мышей при профилактическом введении препарата увеличивалась в 3-4 раза, а при интраназальном введении вместе с вирусом - в 2,0-2,5 раза.

С целью выяснения механизма противовирусного действия хитозана изучали возможность прямого воздействия хитозана на репродукцию вируса гриппа А/Виктория 35/72 H3N2. Эксперименты проводили в следующих вариантах:

а). Методом прямого воздействия хитозана на репродукцию вируса в хориоалантоисной жидкости куриных эмбрионов (на скорлупках);

б). Посредством введения в алантоисную полость 10-12 дневных куриных эмбрионов препарата хитозана (0,2 мл 0,05 % раствора) и заражения этих эмбрионов через 1 ч вирусом гриппа. Вирусосодержащий материал вводили по 0,2 мл в алантоисную полость. После 48 ч инкуба-

ции определяли титры вируса в РГА с 1% взвесью куриных эритроцитов;

в). Путем смешения 1 мл вирусосодержащей жидкости с 1 мл 0,05% раствора препарата хитозана, инкубации этой смеси при различных условиях и последующего заражения этой смесью 10-12 дневных куриных эмбрионов, которые затем инкубировали 48 ч, охлаждали и определяли титры вирусов в РГА с 1% взвесью куриных эритроцитов.

В результате проведения этих экспериментов было установлено, что титры вируса под действием препарата хитозана практически не изменялись ни в одной из групп и соответствовали титрам в контроле. Следовательно, хитозан не оказывал прямого влияния на репродукцию вируса гриппа.

Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать вывод о том, что хитозан, введенный животным *in vivo*, повышал устойчивость мышей к экспериментальной гриппозной инфекции при его введении как с профилактической, так и с лечебной целью. Защитный эффект препарата зависел от дозы и времени введения препарата. При изучении действия хитозана на вирус гриппа *in vitro* прямого воздействия препарата хитозана на репродукцию вируса не выявлено.

Выраженное защитное действие хитозана при экспериментальной вирусной инфекции по-видимому обусловлено его способностью активировать эндогенный синтез интерферона и мобилизацией всего комплекса защитных реакций и клеток организма в целом.

В последующем защитные свойства хитозана при вирусных инфекциях были изучены в крупномасштабных производственных испытаниях на поросятах свиноводческого комплекса «Спутник» Ленинградской области. Была показана способность хитозана выступать в качестве иммуномодулятора, повышающего резистентность поросят-сосунков к инфекционным заболеваниям. Однократное внутримышечное применение препарата повышало сохранность молодняка у свиней на 10-15% и обеспечивало среднесуточный прирост массы тела поросят на 20-40 г. Совместно с Санкт-Петербургским институтом высокомолекулярных соединений РАН и Санкт-Петербургской Ветеринарной академией нами разработаны технические условия препарата «Хитосол». «Хитосол» рекомендован для использования в области ветеринарии для профилактики инфекционных заболеваний у животных (а.с. N 1681858). Препарат может быть применен, в частности, у кур и других домашних птиц для профилактики птичьего гриппа, а после завершения клинических испытаний – у человека.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИМУДОНА, АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ДИБАЗОЛОМ И ЭЛЕКТРОФЛЮВИАЛЬНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Захаренко С.М., Петленко С.В., Зуева Н.В., Суханов Б.С., Беспалов Н.Н.

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

Мордовский Государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

Изучение эффективности применения ряда средств и методов профилактики респираторных инфекций осуществляли в летний период 2005 года в одном из военных учебных

центров ЛенВО в четырех группах по 70 военнослужащих 18-20 лет майского призыва, находящихся в одинаковых условиях службы и быта. Первая группа военнослужащих получала имудон по 2 табл. 3 раза в день первые 10 дней после прибытия. Имудон – смесь лизатов 13 бактерий, населяющих ротоглотку: *Streptococcus pyogenes group A*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*, а также молочно-кислых бактерии – *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii*. Выпускается в таблетках для рассасывания с добавлением мяты и других вспомогательных веществ. Производитель Solvay Pharma (Солвей Фармасьютикалз), Сюрен, Франция. Рег. удостоверение в России П № 014990/01-2003. Вторая группа получила аскорбиновую кислоту по 0,3 г (6 драже) и дибазол по 0,04 г (2 таб.) 3 раза в день также в течение 10 дней. Третья группа размещалась в отдельном спальном помещении, оборудованном электроэфлювиальным излучателем потолочного типа «Эфлювион-1.3», основанном на методе А.Л. Чижевского. Данное устройство, являясь ионизатором воздуха, через сеть распределительных электродов, укрепленных на потолке излучало отрицательные аэроионы кислорода, благотворно, влияющие на организм. Производитель - ООО Научно-производственный центр «Альфа-Ритм», г.Саранск. Четвертая группа военнослужащих служила группой сравнения. За 5 месяцев наблюдения в группе №1, личный состав которой принимал имудон, заболеваемость респираторными инфекциями (пневмония, острый бронхит, ОРЗ, ринофарингит, ринит) была в 6,6 раза ниже, ангиной - в 3,3 раза ниже, а острым гайморитом – в 4,9 раза ниже, чем в группе сравнения. В группе №2 после 10-тидневного курса дибазола с аскорбиновой кислотой уровень заболеваемости респираторными инфекциями по сравнению с 4-ой группой был ниже в 2,2 раза, а ангиной – в 9,9 раза ниже. Случаев острого гайморита во второй группе не зарегистрировано. В группе №3, личный состав которой ночью дышал ионизированным воздухом, уровень заболеваемости респираторными инфекциями был 1,8 раза ниже, ангины - в 2,4 раза ниже, острым гайморитом - в 4,8 раза ниже, чем в группе сравнения. Выявлено значительное возрастание показателей неспецифической резистентности военнослужащих после применения средств профилактики, особенно после курса имудона, тогда как в группе сравнения наблюдалось понижение неспецифической резистентности. Таким образом, все примененные средства и методы оказались в той или иной степени эффективными для профилактики пневмоний, респираторных инфекций, ангины и острого гайморита, а также для повышения неспецифической резистентности молодого пополнения в период адаптации к воинской службе.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ИЗ МЕСТНОГО СЫРЬЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Зуфаров А.А., Камалов З.С., Арипова Т.У., Алимова М.Т.

Ташкентский педиатрический медицинский институт;

Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности препарата

тимоптин (Узбекистан) при лечении детей, больных острой пневмонией. Тимоптин назначали внутримышечно в течение 10 дней. Иммунологическое исследование проводили до и после иммунокоррекции.

Уровни продукции цитокинов IL-1 β , TNF α , IFN γ в сыворотке крови детей определяли иммуноферментным методом с применением тест-систем производства «Цитокин» (Санкт-Петербург). Содержание клеток с фенотипами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 определяли с помощью МАТ производства ООО «Сорбент», Москва. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста.

Проведено комплексное обследование 28 больных детей, госпитализированных в клинику Педиатрического института города Ташкента, в возрасте от 7 до 14 лет, которое включало общеклиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания, оценку состояния иммунной системы.

Результаты исследования показали, что в группе больных детей, даже на фоне проводимой интенсивной терапии, уровень всех исследованных цитокинов в несколько раз превышал контрольные показатели.

В группе больных, получавших тимоптин, был выявлен более быстрый регресс клинической симптоматики: исчезновение интоксикации, улучшение бронхореи, уменьшение кашля и одышки. Иммунологические показатели (содержание клеток с фенотипами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25) нормализовались. Уровни цитокинов, отражающие степень тяжести процесса ($r > 0,7$) достоверно снижались при улучшении состояния (выздоровлении и ремиссии).

Полученные результаты исследования показали терапевтическую значимость применения препарата тимоптин в комплексном лечении острой пневмонии у детей и важность определения уровня провоспалительных цитокинов при оценке степени тяжести воспаления и прогноза заболевания.

ВЛИЯНИЕ НУКЛЕИНАТА НАТРИЯ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Ивлева Е.П., Федоров Г.Н., Шарбаро В.Е., Григорьева В.Н.

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Росздрава», Смоленск, Россия

Существенную роль в патогенезе вторичного хронического пиелонефрита (ХП), наряду с характером возбудителя, нарушениями гемо- и уродинамики, играют сдвиги в иммунной системе (Возианов А.Ф., Майданник В.Г., 2002). Нами установлены ранее иммунологические особенности ХП у детей дошкольного возраста (Федоров Г.Н. и соавт., 2005). Во многих случаях, применение иммуномодуляторов вместе со стандартной антибактериальной терапией ХП приводит к быстрой положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, а также повышению социально-экономической эффективности.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики иммунологических показателей у детей с ХП под влиянием иммуномодулятора - нуклеината натрия.

Под наблюдением находились 43 ребенка дошкольного возраста (3-7 лет) с ХП в активной стадии заболевания

и периоде клинико-лабораторной ремиссии. К стандартной антибактериальной терапии (амоксиклав в возрастной дозе) 10 детям добавляли иммуномодулятор нуклеинат натрия в дозе 0,1 г 2 раза в сутки 10-дневным курсом (основная группа), остальные 23 ребенка составили группу сравнения. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием панели моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва), содержание иммуноглобулинов основных классов оценивали радиальной иммунодиффузией по Манчини. Исследование проводили в активной стадии заболевания на 3-5 день с момента поступления в стационар и через 1-1,5 мес. (в стадии клинико-лабораторной ремиссии).

Установлено, что у детей основной группы под влиянием нуклеината натрия восстанавливалось общее количество Т-лимфоцитов (CD3), естественных киллеров (CD16) и киллерно-цитотоксической субпопуляции клеток (CD8) по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, применение нуклеината натрия способствует восстановлению иммунологических показателей у детей с ХП, тем самым, предотвращая аутоагрессию, вызванную повышенным содержанием эффекторных клеток.

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНОГО ПЕПТИДА ИМУНОФАНА НА ПРОДУКЦИЮ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С УВЕИТАМИ

Катаргина Л.А.¹, Величко Т.В.^{1,2},
Тутельян А.В.², Быковская Г.Н.²

¹ФГУ «МНИИГБ им. Гельмгольца» Росздравна, Москва, Россия

²ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, Россия

Введение. В последнее десятилетие установлено, что цитокины служат важнейшими факторами иммунопатогенеза широкого круга заболеваний человека. Оценка содержания цитокинов в биологических жидкостях и изучение их продукции является существенным дополнением для понимания патогенеза многих заболеваний. Кроме того, определение уровней цитокинов в ходе терапии позволяет оценить эффективность проводимого лечения и прогнозировать исход воспалительного процесса.

Цель исследования. Изучить особенности системной и местной продукции медиаторов воспаления у детей с хроническими увеитами и влияние регуляторного пептида «Имунофан» на продукцию медиаторов воспаления.

Материалы и методы. Методом иммуноферментного анализа исследовано содержание IFN α , IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6 в сыворотке крови (379 проб СК) и слезной жидкости (390 проб СЖ) у 30 пациентов (6-18 лет) с хроническими эндогенными увеитами различной этиологии и локализации. Все пациенты данной группы характеризовались низкой чувствительностью к традиционной противовоспалительной терапии и прогрессивным течением заболевания. Раствор имунофана 0,005% назначался

дополнительно к базовой терапии в дозе 0,5 мл парабульбарно и/или 1,0 мл внутримышечно по 10-15 инъекций на курс в зависимости от динамики заболевания.

Результаты. Скрининг продукции цитокинов у детей с хроническими увеитами показал, что период активности увеита ассоциируется с накоплением большинства исследованных медиаторов в сыворотке крови, главным образом IL-1 β и IL-6 (см. табл.). Вместе с тем, у всех детей в СК отсутствовал IFN α , обладающий противовирусным и антипролиферативным действием. Кроме того, у 40 % детей обнаружен системный дефицит IFN γ . У остальных пациентов уровень IFN γ в СК был от 32 до 162 пкг/мл, что отразилось на средних значениях. Следует отметить, что 80 % детей данной группы инфицированы вирусом простого герпеса, у каждого четвертого из них была обнаружена репликативная фаза инфекции. Сравнительный анализ показал, что концентрация цитокинов в СЖ значительно отличалась от их содержания в СК. В большинстве исследованных образцов СЖ медиаторы воспаления не определялись. Только в 8-12% проб, преимущественно в период обострения, были обнаружены следовые концентрации TNF α и IL-4 (8-12 пкг/мл). Дальнейшее исследование показало, что применение комплексной терапии у детей с увеитами приводит к значительному клиническому улучшению течения заболевания, исчезновению признаков воспаления и повышению остроты зрения. При иммунологическом мониторинге установлено, что уже через 2 недели от начала терапии Имунофаном обнаружено достоверное снижение интерлейкинов и TNF α и умеренное увеличение IFN γ в сыворотке крови.

Заключение. Пептидный препарат Имунофан способствует восстановлению нарушенного цитокинового баланса у детей с хроническими увеитами благодаря регуляторному характеру воздействия на функциональную активность клеток организма. Данный препарат показал высокую эффективность и отличную переносимость при лечении хронических увеитов у детей разного возраста.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АРТРОФОНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСТЕОАРТРОЗЕ

Качанова М.В., Мартюшев-Поклад А.В.,
Бурд О.С., Дугина Ю.Л., Тарасов С.А.,
Бабаева А.Р.¹, Черевкова Е.В.¹,
Кострюкова И.В.¹, Клименко К.С.¹,
Эпштейн О.И., Сергеева С.А.

НПФ «Материа Медика Холдинг», Москва, Россия;

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Введение. В настоящее время доказана патогенетическая роль провоспалительных цитокинов (прежде всего TNF α и IL-1 β) в развитии таких заболеваний, как ревматоидный артрит (РА) и остеоартроз (ОА).

СОДЕРЖАНИЕ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ УВЕИТАМИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИМУНОФАНОМ

Медиаторы, пкг/мл	IFN α	IFN γ	TNF α	IL-1 β	IL-4	IL-6
До лечения	-	29*	70*	895*	91**	814**
После лечения	-	40*	15*	565*	7**	366**

Примечание: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$.

Цель и задачи. Изучение клинической эффективности препарата артрофоон (АФ) - сверхмалые дозы антител к TNF α , а также его влияние на цитокиновый статус пациентов с РА и ОА.

Материалы и методы. Были проведены открытые сравнительные рандомизированные клинические исследования, период лечения и наблюдения за пациентами составил 6 месяцев (АФ назначали 4 раза в сутки по 2 таблетки сублингвально; препарат сравнения диклофенак (ДФ) - 100 мг/сут per os). В исследовании лечебной эффективности АФ при ревматоидном артрите приняли участие 80 пациентов (50 пациентов в группе артрофоона, 30 пациентов в группе диклофенака). В исследовании лечебной эффективности артрофоона при остеоартрозе были включены 42 пациента (22 пациента в группе АФ, 20 пациентов в группе ДФ). У части пациентов основных и контрольных групп оценивалось исходно и через 6 мес. лечения содержание в сыворотке крови цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-4 (в ИФА).

Основные результаты. Сравнение клинической эффективности АФ и ДФ при РА с использованием критериев, принятых Американской коллегией ревматологов (ACR), показало значительное преимущество терапии артрофооном: так, доля пациентов с не менее чем 20-процентным улучшением (согласно критериям ACR20), была более чем в 2,5 раза выше в группе АФ (58% в группе АФ, 25,8% в группе ДФ). Отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение по сравнению с исходными значениями следующих клинических показателей, более выраженное в основной группе: общая интенсивность боли (основная группа – в среднем на 38,2%, контрольная группа – на 26,9%), продолжительность утренней скованности (основная группа – на 35,4%, контрольная группа – 22,4%), суставной индекс Ричи (основная группа – на 28%, контрольная группа – 12%) индекс припухлости (основная группа – на 42,6%, контрольная группа – 25%), суставной счет (основная группа – на 21,7%, контрольная группа – 9,7%), число припухших суставов (основная группа – на 38,8%, контрольная группа – 31%), индекс Ли (основная группа – на 11%, контрольная группа – 6,7%), СОЭ (основная группа – на 18,2%, контрольная группа – достоверного снижения не получено). Положительная динамика клинических показателей коррелировала с изменениями цитокинового статуса: отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня провоспалительных цитокинов TNF α (в среднем на 15% от исходного уровня) и IL-1 β (в среднем на 15% от исходного уровня), а также повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 (в среднем на 15% от исходного уровня). У 72% пациентов снизилась концентрация в сыворотке крови хотя бы одного провоспалительного цитокина, причем у 65% из них зафиксировано значительное снижение ($\geq 25\%$). В контрольной группе положительной динамики уровня цитокинов не отмечено.

При анализе результатов сравнения клинической эффективности артрофоона и диклофенака при ОА выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение по сравнению с исходными цифрами следующих клинических показателей, также более выраженное в основной группе: индекс Лекена (основная группа – в среднем на 51,6%, контрольная группа – на 22,4%), индекс WOMAC (основная группа – на 65,5%, контрольная группа – 55%), общая интенсивность боли (основная группа – на 54%, контрольная группа – 42,4%), продолжительность утренней скованности (основная группа – на 85%, контрольная группа – 34%),

суставной индекс Ричи (основная группа – на 63%, контрольная группа – 33%) индекс припухлости (основная группа – на 54%, контрольная группа – 46,3%), число припухших суставов (основная группа – на 42,7%, контрольная группа – 20,7%), индекс Ли (основная группа – на 63,7%, контрольная группа – 26%), СОЭ (основная группа – на 49,4%, контрольная группа – 34,5%). В группе АФ отмечались однонаправленные с данными, полученными при РА, изменения цитокинового статуса. В контрольной группе положительной динамики уровня цитокинов не отмечено.

Выводы. Доказана высокая клиническая эффективность артрофоона при лечении РА и ОА, причем влияние на цитокиновый статус указывает на патогенетический характер действия препарата.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-1 β ПРИ ОСТРЫХ АБСЦЕССАХ ЛЕГКИХ

Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Саламатов А.В.¹

ФГУП «Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА РФ, Санкт-Петербург, Россия;

¹Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования - оценить эффективность системной иммунотерапии IL-1 β у больных острыми абсцессами легких.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 37 больных острыми абсцессами легких. Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших традиционную комплексную консервативную терапию. Во вторую (основную) был включен 21 пациент, которым дополнительно проводилась системная терапия рекомбинантным интерлейкином-1 β (Беталейкин).

Всем больным проводилась комплексная консервативная терапия. Пациентам основной группы Беталейкин вводили внутривенно или подкожно трехкратно через день. Для подкожных инъекций использовали препарат, разведенный в 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида, из расчета 5 нг/кг веса больного. Внутривенно Беталейкин вводили в течение 3 часов разведенным в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, из расчета 5 нг/кг веса больного.

Результаты исследования. Первое введение рекомбинантного интерлейкина-1 β выполняли, только убедившись в полном опорожнении полости от гнойно-некротических масс, в среднем на 6,8 $\pm$ 0,46 сутки от начала дренирования полости деструкции.

При проведении системной терапии рекомбинантным интерлейкином-1 β была отмечена более отчетливая положительная динамика течения заболевания.

После введения Беталейкина происходило достоверное уменьшение количества отделяемого из полости деструкции и цитоза экссудата.

Сроки формирования сухой остаточной полости при лечении с использованием Беталейкина составили 21,2 $\pm$ 0,79 суток, а в контрольной группе 27,1 $\pm$ 1,90 суток ($p < 0,05$).

Клиническое выздоровление было достигнуто у всех 21 больного основной группы и у 14 из 16 пациентов контрольной. Кроме того, к концу третьей недели от начала дренирования диаметр полости не превышал 5 см

у 17 (81,0%) больных, получавших инъекции Беталейкина, тогда как в контрольной группе лишь у 8 (50,0%) больных.

При изучении иммунограмм было выявлено достоверное снижение процентного содержания лимфоцитов, имелась тенденция к снижению Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-киллеров. Абсолютное количество CD3, CD4 субпопуляций лимфоцитов было достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. Выявлена была также тенденция к снижению абсолютного содержания лимфоцитов и Т-киллеров. Содержание натуральных киллерных клеток и клеток, несущих на своей поверхности рецепторы к IL-2, в абсолютном и процентном выражении было повышенным.

Индукцированная зимозаном люминолзависимая хемолуминисценция нейтрофильных гранулоцитов крови была достоверно повышена. Вероятно, напряженная фагоцитарная активность наблюдалась вследствие интенсивного распада тканей в очаге воспаления.

Спонтанная продукция IL-1 β и IL-8 и индуцированная IL-8 была достоверно повышена в сравнении с контрольными показателями.

После внутривенного и подкожного введения Беталейкина средние значения абсолютного количества лимфоцитов и их субпопуляций CD3, CD4, CD8, CD25 достоверно повышались. Спонтанная продукция IL-1, IL-8 и индуцированная IL-8 достоверно снижалась, а IL-1 повышалась. Отмечено увеличение показателей индуцированной люминолзависимой хемилуминисценции крови.

Заключение. У больных острыми абсцессами легких в сравнении с практически здоровыми лицами имеются нарушения функциональной активности клеток нейтрофильного ряда и макрофагального звена на уровне продукции провоспалительных цитокинов, а также угнетение Т-клеточного звена иммунитета.

Введение рекомбинантного интерлейкина-1 β оказывает стимулирующее воздействие на функции иммунной системы больных острыми абсцессами легких.

Использование системной терапии Беталейкином при острых абсцессах легких позволяет ускорить купирование воспалительного процесса в легочной ткани и заживление остаточных полостей, а также сократить длительность стационарного лечения больных.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Короткова О.В., Заботина Т.Н., Артамонова Е.В., Манзюк Л.В., Феденко А.А.

Государственное Учреждение Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина РАМН, Москва, Россия

Цель: изучить иммуномодулирующее действие полиоксидония и ликопида при сочетанном применении с адъювантной химиотерапией и химиолучевой терапией у больных раком молочной железы после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. Иммунологический мониторинг проведен у 92 больных раком молочной железы, которые были рандомизированы методом блоковой рандомизации на 4 группы. В 1 группу включена 31 пациентка, которым после радикальной операции проводили адъювантную химиотерапию по схеме FAC (4 курса в стандартных дозах с интервалом 3 недели) $\pm$ лучевая терапия на область

молочной железы и зоны регионарного метастазирования + лучевая кастрация. 2 группа (31 больная) получала в интервалах между курсами аналогичной терапии полиоксидоний по 0,006 г в/м через день с 3 по 19 дни, 3 группа (15 больных) получала между курсами ликопид (10 мг в день с 3 дня 10 дней), 4 группа (15 больных) – ликопид и полиоксидоний одновременно. Кровь для лабораторных и иммунологических анализов брали утром, натощак из локтевой вены на этапах до начала адъювантной терапии, перед 2-м, 3-м и 4-м курсом химиотерапии. В периферической крови определяли количество лейкоцитов, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов. Иммунологическое обследование включало оценку клеточного и гуморального иммунитета. Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека: CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, HLA-DR, CD38, CD11b, CD16, CD25, CD71, CD45RA, CD95. Показатели гуморального иммунитета методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с анализом уровней в периферической крови иммуноглобулинов G, A, M. Используемые методы обеспечивали количественное определение иммунокомпетентных клеток, участвующих в иммунитете.

Результаты. Индивидуальный анализ иммунограмм показал, что изменения в показателях до лечения выражались в снижении относительного числа Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD5, CD7), В-лимфоцитов (CD20), NK-клеток (CD16), лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены CD38, HLA-DR. Около 20% больных имели сниженный уровень IgG, IgA, IgM. На фоне терапии перед 4-м курсом химиотерапии у больных 2 и 4 групп отмечено статистически значимое повышение исходно сниженных маркеров CD3, CD4, CD38, CD16, значительно возрос синтез иммуноглобулинов G и A. В контрольной группе и в 3 группе больных, получавших ликопид, не наблюдалось восстановление исходно пониженных параметров. Таким образом, наиболее выраженное положительное влияние на динамику иммунологических показателей оказало применение полиоксидония в монорежиме или сочетанное применение полиоксидония с ликопидом.

ИММУНОКОРРЕКТИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БИГУАНИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Красильникова Е.И., Сергеева Е.Г., Остроухова Е.Н., Быстрова А.А., Рюмина И.А., Степнова В.Л., Чилашвили М.А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Россия

Производные бигуанидов используются в лечении больных сахарным диабетом тип 2 (СД 2) более 40 лет. Помимо сахаропонижающего действия бигуаниды положительно влияют на липидный спектр, а в эксперименте тормозят развитие атеросклероза. В связи с существенной ролью иммунных дисфункций в патогенезе атеросклероза представлялось важным оценить влияние производных бигуанидов на отдельные параметры иммунной системы больных СД 2.

Материалы и методы. Обследовано 28 больных СД 2 и 44 человека контрольной группы. Изучены показатели

липидного спектра, уровни инсулина, глюкозы крови. Оценена адгезивная, фагоцитарная способность моноцитов крови, а также содержание в них липидных включений и лизосом. Производные бигуанидов (Сиофор «Берлин-Хеми») назначали с учетом противопоказаний. Повторное обследование проводилось через 3-4 мес после постоянного приема бигуанидов.

Результаты. Установлено, что лечение сиофором способствовало достоверному снижению и нормализации уровня инсулина, холестерина и триглицеридов крови. Положительные сдвиги липидного и углеводного метаболизма тесно коррелировали со снижением исходно повышенной адгезивной способности и увеличением фагоцитарной активности моноцитов крови, а также достоверным уменьшением содержания в них липидных включений.

Полученные данные свидетельствуют об обратимости выявленных изменений иммунологических показателей у больных СД тип 2 под влиянием лечения производными бигуанидов. Эти данные представляются важными и в плане уточнения возможной роли нарушений липидного и углеводного метаболизма в инициации иммунных дисфункций при развитии атеросклероза.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИМУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИЛ-2 «РОНКОЛЕЙКИНОМ»

Крепкогорский Н.В., Скороходкина О.В., Славин Л.Е.

Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия

Формирование вторичной иммунной недостаточности у больных с гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета играет важную роль в патогенезе течения репаративных изменений в ране, а также ответе организма на воспаление. **Целью исследования** явилось изучение динамики иммунологических показателей у больных сахарным диабетом с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы при включении в комплекс терапевтических мероприятий рекомбинантного ИЛ2 (Ронколейкин). Обследован 31 больной СД, с гнойно-некротическими осложнениями в форме флегмон и гангрены. Средний возраст составил $63 \pm 2,3$ г. Из них мужчин - 32%, женщины - 68%. Основную группу составил 21 пациент, 10 больным (II группа) иммунотропная терапия не проводилась. Наряду со стандартным комплексом лечения, включающим коррекцию углеводного обмена, хирургические методы, консервативные мероприятия больные основной группы получали ронколейкин в дозе 500000 ЕД в/в капельно двукратно с интервалом в 5 дней. Исследование иммунного статуса проводилось на 1 и 21 день от первой инфузии «ронколейкина», статистическая обработка проведена с применением непараметрического критерия Уилкоксона. Анализ полученных результатов показал, что исходно у больных обеих групп на фоне выраженных гнойно-некротических изменений отмечалась относительная лимфопения - $12,5 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$), а также достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов до $904,5 \pm 41$ в мкл ($p < 0,05$), при их относительном количестве соответствовавшем - $55,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$). Аналогичные тенденции прослеживались и в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов. Относительное и абсолютное

количество $CD4^+$ клеток было снижено до $25,86 \pm 2,3\%$ и $536,82 \pm 33$ в мкл ($p < 0,05$) соответственно, а $CD8^+$ лимфоциты до $17,45 \pm 3\%$ и $365,27 \pm 23$ в мкл ($p < 0,05$). Со стороны показателей фагоцитоза отмечалось снижение поглотительной активности фагоцитов: фагоцитарное число составило $2,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). На фоне введения Ронколейкина в основной группе отмечался выраженный рост популяции Т-лимфоцитов как относительных, так и абсолютных значений - $64,3 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$) и 1100 ± 52 в мкл ($p < 0,01$), а также субпопуляций. Абсолютное количество клеток, имеющих фенотип $CD4^+$ увеличилось до $655,4 \pm 41$ в мкл. ($p < 0,05$), а $CD8^+$ - относительное $18,2 \pm 2,3\%$, и $468,6 \pm 13$ в мкл. ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, отмечалась и активация фагоцитарного звена. Достоверно возросли значения фагоцитарного показателя $67,7 \pm 2,3\%$ (исходно $50,2 \pm 4,4\%$), ($p < 0,05$), и фагоцитарного числа до $4,0 \pm 0,3$ ($p < 0,01$); индекс активации нейтрофилов остался без динамики.

Следует отметить, что изменения показателей иммунного статуса коррелировали с клиническими данными более благоприятного течения раневого процесса, раннего уменьшении явления системного воспалительного ответа, экзотоксикоза, компенсации сахарного диабета.

При динамическом исследовании иммунного статуса у больных II группы достоверных изменений показателей выявлено не было.

Таким образом, включение Ронколейкина в комплекс лечения больных СД с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы приводит к коррекции иммунологических показателей и более благоприятному клиническому течению заболевания.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИМУНОФАНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

Кузнецова Р.Н.^{1, 2}, Тотолян Арег А.², Срибный И.В.¹, Лебедев В.В.³, Степанов О.Г.³.

¹*Детская городская поликлиника №1, Астрахань;*

²*Научно-методический центр по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;*

³*Научно-производственное предприятие «Бионокс», Москва, Россия*

Введение. В настоящее время общепризнан тот факт, что развитие хронической патологии лимфоглоточного кольца происходит вследствие иммунной недостаточности местного характера. Все большее признание получает локальная иммунофармакотерапия с терапевтическим воздействием на структурные основы иммунитета слизистой оболочки и лимфоглоточного кольца.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 82 ребенка обоих полов в возрасте 4-7 лет (60 детей), и 15-17 лет (22 ребенка), страдающих хроническим аденоидитом (ХА). Всем пациентам в период обострения ХА в качестве монотерапии впервые был применен иммунофан в форме спрея для интраназального введения вточной дозе 200 мкг в течение 10 дней. Клиническая эффективность оценивалась в 4-х балльной системе по следующим критериям: субъективные жалобы, функциональ-

ная активность и психическое состояние детей. Материалом для иммунологического мониторинга служили кровь и назальные смывы, в которых одновременно определялась концентрация Ig M, G, A, E методом ИФА. Этим же методом в смывах из полости носа определялась концентрация sIgA. Был проанализирован клеточный состав назального секрета. Все вышеуказанные лабораторные показатели были определены до и после лечения. Аналогичное обследование проводилось в группе сравнения, получавшей стандартное консервативное лечение ХА.

Основные результаты. Исследования показали, что у 85 % детей помимо субъективных жалоб были отмечены изменения основных показателей качества жизни (функциональной активности и психического состояния). При проведении лабораторных исследований у 69 детей в назоцитогамме выявлен нейтрофилиз (75%-80%) и в 12 случаях обнаружена эозинофилия (10%-15%). У 43 пациентов отмечен местный синтез IgA (ОКС>1) на фоне низкой концентрации sIgA. В 12 анализах назальных смывов из полости носа повышение относительного коэффициента секреции IgE>1 позволило сделать вывод о местном синтезе IgE. В то же время, параметры клинического анализа крови, уровни сывороточных Ig находились в пределах физиологической нормы. В результате проведенного 10-дневного курса иммунофана путем интраназального введения у 25 больных был значительно сужен спектр субъективных жалоб (у 12 детей исчезла заложенность носа, 3 ребенка не отмечали проявления энуреза в течение 4-х месяцев, у 4-х детей уменьшились размеры тонзиллярной группы лимфатических узлов, родители 6-ти пациентов не отмечали храп у детей во сне в течение 1 месяца). У 13 детей замечена тенденция к нормализации показателей качества жизни: повышение толерантности к физической нагрузке, стабилизации психического состояния. В 47 случаях введение иммунофана в полость носа вызвало повышение проницаемости гистогематического барьера (увеличение $Q_{alb}>1$) и усиление притока иммуноглобулина А, G из сывотки крови, что выразилось в увеличении концентрации этих иммуноглобулинов в назальных смывах. Клеточный состав назального секрета изменен в сторону снижения нейтрофилиза в 63 случаях.

Выводы. Проведенные исследования объясняют актуальность внедрения нового метода локальной иммунофармакотерапии в виде введения в полость носа известного иммуномодулятора иммунофана в форме назального спрея для лечения хронических аденоидитов и указывает на необходимость дальнейшего углубленного исследования и изучения других иммунологических лабораторных показателей на фоне местной иммунотерапии иммунофаном.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС НОВОРОЖДЕННЫХ

Кусельман А.И., Гайнетдинов Т.М., Белов В.Г., Молочникова Е.А., Рознер Г.О.

*Ульяновский государственный университет,
Областная детская клиническая больница,
Ульяновск, Россия*

Перинатальное поражение головного мозга остается одной из актуальных проблем в неонатологии в силу

высокой распространенности и неблагоприятных последствий для развития ребенка. Основные изменения, обусловленные недостаточно эффективным кровотоком головного мозга, изменением трофики сосудов, усиливают явления гипоксии. Используемые в практической деятельности стандартные протоколы лечения данных состояний не всегда удовлетворяют неонатологов и порой не позволяют избежать инвалидизации и отставания в психомоторном развитии. В связи с этим использование препаратов, улучшающих трофику сосудов, гемодинамику, обладающих иммуномодулирующим эффектом может быть полезным в комплексе лечения. В связи с вышеизложенным, в стандартную терапию нами был включен Деринат натрия 1,5 % из расчета 0,15 мл/кг в разведении с новокаином 0,5 % (1:1). Под наблюдением находилось 57 детей: из них 20-группа сравнения и 27-основная. Все дети находились на ИВЛ в отделении реанимации. Диагнозы были сформированы согласно классификации перинатальных поражений ЦНС. Новорожденные поступали в первые 3-е суток жизни. Всем детям проводилось стандартное обследование и доплерометрия сосудов головного мозга до, и после лечения на аппарате SSD-Aloka-2000 (Япония), конвексными и линейными датчиками 5 и 7,5 МГц. Исследовались сосуды: передние-ПМА, задние-ЗМА, средние-СМА, базилярная артерия (сосуды виллизиева круга и вертебробазилярной системы), вена Галена, вена Розенталя, прямой синус. Оценивались индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI), скорости кровотока: пиковая систолическая- V_{max} , конечная диастолическая- V_{min} , средняя- V_{mean} , а при исследовании венозного кровотока-объемная ($V_{об.}$) скорость, максимальная (V_{max}), минимальная (V_{min}), средняя ($V_{ср}$).

Таким образом, была получена полная информация об артериально-венозном соотношении мозгового кровотока. Дети были распределены в подгруппы: доношенные и недоношенные 34-37 недель гестации. Исследование сосудов головного мозга при поступлении у доношенных свидетельствовало о том, что в 76,3% в ПМА, ЗМА, СМА, базилярной артерии имело место повышение индекса резистентности, пульсационного индекса, снижение V_{max} , V_{min} , V_{mean} , что интерпретировалось, как вазоспазм артериального русла головного мозга (у 56% выраженный вазоспазм, у 32% умеренный вазоспазм, у 12% мозаичное изменение кровотока- выраженный вазоспазм передне и заднемозговой артерий), умеренный вазоспазм среднемозговой артерии). При этом венозный кровоток в 86% был также изменен – отмечено снижение скоростей кровотока, снижение объемного кровотока, что расценено нами, как нарушение венозного оттока (в 75% случаев резкое, в 25% - умеренное). В группе наблюдения (получавших Деринат) к концу лечения отмечено раннее снижение IR, повышение скоростей кровотока. У большинства детей наблюдаемой группы к концу лечения явления вазоспазма исчезали, в группе сравнения вазоспазм сохранялся у большего числа детей. В группе наблюдения отмечено так же более эффективное восстановление венозного оттока по венам Галена, Розенталя. Эти данные согласовывались с офтальмоскопией глазного дна – уменьшался отек сетчатки, уменьшались ишемические изменения (в группе наблюдения на 0,5-1,1 дня быстрее). Помимо этого отмечалось более ранняя, на 1,0-1,5 дня неврологическая реабилитация и большие группы наблюдения на 2 дня

раньше переводились из реанимационного отделения. У недоношенных детей 34-37 недель доплерометрическая картина в острый период характеризовалась такими же тенденциями, как в группе доношенных, но у них несколько меньше (58%) отмечалось выраженных нарушений венозного оттока, в 45% были умеренные нарушения артериального русла у этой группы больных оставались такими же, как у доношенных, но по совокупности показателей (до 16%) чаще сохранялся вазопарез и мозаичность кровотока. Таким образом, при использовании Дерината натрия в комплексном лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга, получен положительный результат: улучшение мозгового кровотока, восстановление венозного оттока, улучшение клинического течения заболевания. Фармакоэкономический эффект при применении Дерината натрия обусловлен более ранним выведением из реанимационного отделения, что составляет 150-200 долларов на 1 ребенка.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ГНОЙНОЙ РАНЫ У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОМАМИ

Латюшина Л.С., Долгушин И.И.

НИИ Иммунологии, кафедра хирургической стоматологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», Челябинск, Россия

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам. Многообразие эффектов интерферонов позволяет рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорректирующей терапии при различных патологиях. Среди препаратов индукторов синтеза интерферона особенно выделяется отечественный препарат Циклоферон («Полисан»), имеющий широкий спектр клинического применения (Исаков В.А., 2004, Ступин В.А., Гридчик И.Е., Коваленко А.Л., 2005). Механизм действия Циклоферона продолжает изучаться, однако известно, что препарат повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствует завершению фагоцитозу с элиминацией патогена (Исаков В.А., 2003).

Цель исследования – оценка влияния местного применения Циклоферона у больных с одонтогенными флегмонами глубоких клетчаточных пространств на показатели функциональной активности нейтрофилов гнойной раны.

В процессе исследования была набрана группа больных (n=30) с одонтогенными флегмонами нескольких клетчаточных областей лица, которая методом случайной выборки была разделена на две сопоставимые по полу, возрасту, локализации и распространенности гнойной процесса группы: 1) сравнения (n=15), пациентов которой местно лечили традиционными медикаментозными препаратами с учетом фаз гнойного раневого процесса; 2) основная (n=15), где больным проводилась локальная иммунокоррекция гнойной раны 4% раствором и 5% линиментом Циклоферона. Всем больным при поступлении в стационар проводилось вскрытие и дренирование гнойного очага, в сочетании с комплексной медикаментозной терапией. Исследование параметров местного иммуните-

та раны проводили на 2 и 8 сутки лечения, изучая фагоцитарную активность (%) и интенсивность (у.е.) (на модели поглощения частиц латекса), лизосомальную и НСТ-редуцирующую активность нейтрофильных гранулоцитов (Долгушин И.И., Бухарин О.В., 2001).

В результате исследования было выявлено, что исходные показатели у больных группы сравнения и основной группы достоверных различий не имели. Однако, в процессе лечения у пациентов группы сравнения было выявлено снижение показателей интенсивности лизосомального аппарата нейтрофилов, наблюдалось снижение активности и интенсивности фагоцитоза изучаемых клеток. У больных, получавших локальную иммунокоррекцию Циклофероном на 8 сутки повышались лизосомальная интенсивность ($215 \pm 24,4$ у.е. в группе сравнения и $441,1 \pm 2,5$ у.е. в основной группе), активность ($47,5 \pm 3,6$ % в группе сравнения и $60,2 \pm 2,5$ % в основной группе) и интенсивность фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов ($1,6 \pm 1,2$ у.е. в группе сравнения и $2,1 \pm 4,2$ у.е. в основной группе). Показатели НСТ-редуцирующей активности и интенсивности у больных группы сравнения в динамике лечения сохранились на исходном уровне, в то время как у больных основной группы показатели активности и интенсивности нейтрофилов в НСТ-спонтанной и в НСТ-индуцированной реакциях увеличились, без достоверных различий с группой сравнения. Функциональный резерв нейтрофилов раны к 8 суткам лечения у больных, получавших традиционное местное лечение снизился, а у пациентов с локальной иммунокоррекцией Циклофероном увеличился, с достоверностью различий ($0,68 \pm 0,15$ и $0,98 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,001$ по критерию Вилкоксона).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии Циклоферона на функциональную активность нейтрофилов гнойной раны при местном применении у больных с одонтогенными флегмонами на фоне комплексного лечения. Препарат усиливает фагоцитарную, лизосомальную и НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов в локальном очаге гнойного воспаления, вероятно, способствуя полной элиминации патогена, в то время как у пациентов, получавших традиционную местную терапию было отмечено формирование условий для хронизации инфекции.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ – ПРОТОТИПЫ ГОРМОНОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ ИММУНИТЕТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Лебедев В.В.

ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Патогенетическая терапия, в частности, лекарственная терапия иммунных расстройств включает, как необходимый элемент - принцип коррекции регуляторных связей организма. Адекватными моделями для создания средств коррекции регуляторных связей представляются синтетические биорегуляторы, прототипы фрагментов естественных пептидных гормонов тимуса, Фабрициевой сумки и её аналогов. Путём замены и перестановки аминокислотных остатков прототипов синтезированы оригинальные гексапептиды, каждый из которых обладает качественным своеобразием действия. Регуляторное действие каждого такого гексапептида выражается в виде увеличения или

снижения его фармакологической потенции в отношении той или иной физиологической функции. Так, синтетический прототип фрагмента тимического гормона тимопоэтина обладает высокой фармакологической потенцией в отношении нарушенных показателей естественного и приобретённого иммунитета. Данное его свойство положено в основу создания фармацевтического препарата – имунофана, который уже нашел широкое применение в клинике. Регуляторное действие препарата на показатели естественного иммунитета, в частности, систему завершённого фагоцитоза проявляется в случае восстановления нейтрофилами продукции активных форм кислорода (АФК). Введение препарата больным с резко сниженными показателями АФК вызывает увеличение их продукции выше значений их физиологической нормы. Однако, усиление продукции АФК под действием препарата сопровождается и увеличением эндогенной антиокислительной активности (АОС) организма, то есть восстановлением баланса окислительно-антиокислительной системы. Таким образом, качественное своеобразие действия прототипа тимического гормона – имунофана проявляется в его способности эффективно регулировать иммунную и окислительно-антиокислительную системы. Кроме того, данный пептид оказывает регуляторное действие на систему множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), опосредованной работой АТФ-зависимых транспортных белков семейства ABC. Совокупность указанных свойств обеспечивает достижение суммарного терапевтического эффекта. Напротив, прототипы пептидного гормона В-системы иммунитета – бурсопоэтина линейной и циклической структуры обладают гораздо более низкой фармакологической потенцией в отношении регуляции иммунной реакции организма. В качестве средств лечения иммунных расстройств они представляются бесперспективными. Качественное своеобразие их действия проявляется в необыкновенно высокой регуляторной активности по отношению к транспортным белкам МЛУ. Гексапептиды - прототипы гормона В-системы иммунитета, в несколько тысяч раз превосходят по активности известные ингибиторы АТФ-зависимых транспортных белков и являются реальными кандидатами для создания на их основе препаратов для преодоления МЛУ. Таким образом, на основе естественных прототипов пептидных гормонов центральных органов иммунитета возможно создание новых синтетических регуляторных пептидов и препаратов, обеспечивающих качественное своеобразие действия для коррекции различных систем, включая иммунную, антиокислительную и систему АТФ-зависимых транспортных белков МЛУ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ И ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ ВИФЕРОНОМ У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ВАРИАНТАМИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Левина А.С., Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е., Карчевская Л.В.

ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, Санкт-Петербург, Россия

Ранее установлено, что при ОРВИ, эпидемическом паротите, дифтерии, дизентерии и иксодовом клещевом боррелиозе иммунный ответ (ИО) у детей протекает по 4 вариантам: «клеточным» (I и III) и «гуморальным» (II и IV). Цель данной работы состояла в характеристике вариантов ИО при инфекционном мононуклеозе (ИМ) и оценке эффективности терапии вифероном (ВФ) в зависимости от варианта ИО. У 44 детей, больных ИМ, не получавших иммунокорректирующих препаратов, определили варианты ИО по характерной динамике ФГА-РБТЛ, как предложено ранее. 10 больных имели I вариант ИО, 14 – II, 6 – III и 14 – IV. Все 6 пациентов с III вариантом были младшего возраста (до 3 лет). I вариант чаще развивался у девочек (7 из 10), а IV – у мальчиков (12 из 14). В первую декаду ИМ больные четырех групп имели существенные особенности субпопуляционного состава лимфоцитов крови, содержания IgA, IgM, IgG, IgE, цитокинов TNF-α, IL-6, IL-8, IL-4, IL-1Ra. Этим различиям соответствовали неодинаковые клинические проявления болезни. Терапия ИМ у 20 пациентов включала курс ВФ, группу сравнения составили также 20 больных, получивших только базисную терапию. Для анализа эффективности ВФ в зависимости от профиля ИО детей разделили на две группы – с клеточными (I и III) и гуморальными (II и IV) вариантами ИО (таблица). Дети с гуморальным уклоном ИО независимо от терапии имели большую продолжительность основных симптомов, чем больные с клеточным профилем ИО. Курс ВФ ускорял выздоровление, способствуя более быстрому купированию симптомов ИМ у пациентов с клеточным профилем ИО, тогда как у больных с гуморальным профилем ИО намечалась лишь тенденция их укорочению.

Таким образом, различия баланса Th1/Th2 ответов с преобладанием клеточной или гуморальной формы иммунной защиты против ВЭБ существенно влияют не только на патогенез и клинические проявления инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, но и определяют эффективность иммуномодулирующей терапии вифероном.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СИМПТОМОВ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА С «КЛЕТОЧНЫМИ» ИЛИ «ГУМОРАЛЬНЫМИ» ВАРИАНТАМИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗНЫХ КУРСАХ ТЕРАПИИ (ДНИ)

Показатели	Базисная терапия, тип ИО		Виферонотерапия, тип ИО	
	Клеточный (n=9)	Гуморальный (n=11)	Клеточный (n=9)	Гуморальный (n=11)
Лихорадка	10,7±1,9	14,3±2,4	6,7±1,2	12,4±1,7*
Затр. нос. дых.	11,7±1,6	13,3±1,5	6,3±1,5#	9,6±1,2#
Гепатомегалия	24,5±2,1	34,4±4,3*	19,4±2,0#	27,3±3,2*
Спленомегалия	15,5±1,9	18,5±2,4	11,1±1,8	15,8±1,9
Печень при выписке (см)	1,3±0,2	1,2±0,2	0,6±0,14#	0,9±0,14
Селезенка (см)	0,3±0,07	0,4±0,09	0±0#	0,2±0,04*

* - достоверное отличие от клеточного типа при данном способе терапии, p<0,05;

- достоверное отличие от контроля (базисная терапия) при данном типе ИО, p<0,05

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Лизогуб Н.В., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л.

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава;

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им.

Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва, Россия

Известно, что частые ОРВИ способствуют развитию в организме интерфероно-иммунодефицита и являются одним из факторов обострений бронхиальной астмы (БА). Применение индуктора интерферона (IFN) в комплексной терапии больных БА позволит увеличить продукцию IFN лейкоцитами и тем самым повлиять на течение БА. В этой связи целью исследования было: оценить клинико-иммунологическую эффективность применения циклоферона в комплексной терапии больных атопической бронхиальной астмой для снижения частоты ОРВИ.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 19 пациентов с атопической бронхиальной астмой средней степени тяжести. Циклоферон применяли *per os* по 300 мг/сут на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23 дни поступления в клинику. Контрольную группу составили 8 пациентов с бронхиальной астмой лёгкой и средней степени тяжести. Микрометодом в цельной гепаринизированной крови определяли показатели интерферонового статуса: циркулирующий интерферон, уровень продукции α - и γ -IFN лейкоцитами, уровень продукции спонтанного IFN *in vitro*. Уровень IL-4 и сывороточного γ -IFN исследовали методом ИФА с использованием тест-систем «ProCon» (Санкт-Петербург) до и после курса терапии.

Результаты: изначально у 89% пациентов основной группы и у всех пациентов контрольной группы выявлены выраженные нарушения интерферон-продуцирующей способности лейкоцитов: снижение продукции α -IFN лейкоцитами соответствовало 1-4 степени недостаточности; снижение продукции γ -IFN - 2-4 степени дефицита. У 68% пациентов интерфероновый статус оценивали сразу же после лечения циклофероном. Продукция α - и γ -IFN лейкоцитами достоверно возрастала: α -IFN со $143,1 \pm 49,64$ Ед/мл до $338,5 \pm 82,88$ Ед/мл ($p=0,04$), γ -IFN с $16,54 \pm 6,9$ Ед/мл до $33,2 \pm 6,13$ Ед/мл ($p=0,03$). Через 2 месяца после лечения циклофероном интерфероновый статус оценивали у 84% пациентов. Продукция α -IFN лейкоцитами составляла $328,8 \pm 57,3$ Ед/мл, γ -IFN - $41,5 \pm 7,4$ Ед/мл, что было достоверно выше изначальных показателей. В этот же период выявлено достоверное снижение уровня спонтанного интерферона, который у больных бронхиальной астмой до лечения имел высокие значения (с $1,62 \pm 0,34$ до $0,625 \pm 0,17$ Ед/мл, $p=0,034$). Те же тенденции сохранились и через 1/2 года. Интерферонпродуцирующая способность лейкоцитов пациентов контрольной группы значимо не изменялась. Достоверных изменений уровней сывороточных IL-4 и γ -IFN после лечения циклофероном не выявлено. В течение 1/2 года наблюдения за пациентами основной и контрольной групп заболеваемость ОРВИ значимо не отличалась. В то же время в группе пациентов, получавших циклоферон, у 7 человек (36,8%) обострений астмы на фоне ОРВИ не отмечалось, тогда как в контрольной группе таких пациентов было только 2 (25%). В настоящее время оценивается возможность применения инъекционной формы циклоферона в комплексной терапии при обострениях бронхиальной астмы на фоне ОРВИ.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ У ЛИКВИДАТОРОВ МЕЖКОНТИНЕНТАЛЬНЫХ БАЛЛИСТИЧЕСКИХ РАКЕТ (МБР)

Литовская А.В., Шмакова Т.В., Пузаткина О.В., Шипова Е.Е., Фролова С.В.

ФГУН «Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии», Нижний Новгород, Россия

При мониторинге состояния здоровья и иммунной системы работников центра ликвидации МБР установлено развитие нарушений, частота которых нарастает с увеличением длительности производственного контакта с компонентами ракетного топлива (РТ) и другими неблагоприятными факторами. В частности, гептил и продукты его окисления, обладающие гепатотропным действием, могут оказывать токсическое влияние на гепато-билиарную систему. Имеются данные об повышении аланин- и аспартаминотрансфераз (АлАт и АсАт), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТТ) под влиянием этих соединений. Среди рабочих различных технологических участков выявлены заболевания печени и желчевыводящих путей, в 10-30% случаев - нарушения печеночного обмена (гиперферментемия, билирубинемия, диспротеинемия). Поскольку циклоферон (ЦФ) с успехом применяется в лечении поражений печени (вирусные гепатиты), которые сопровождаются выраженным синдромом цитолиза (увеличение активности аминотрансфераз), представляло интерес изучение возможностей его использования у лиц, работающих в условиях воздействия гепатотропных соединений.

Целью работы явилась оценка клинико-иммунологической эффективности циклоферона у ликвидаторов МБР при наличии отклонений показателей функции печени - гиперферментемии.

Материалы и методы. Исследование состояния здоровья и иммунного статуса проведено у 30 работников ЦЛ МБР (26 мужчин и 4 женщин в возрасте от 21 до 59 лет со стажем работы от полугода до 13 лет) перед назначением ЦФ (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) и через месяц после окончания курса терапии (по 2 мл 12,5% раствора в сутки в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 21, 24 дни). Группой сравнения служили лица, не имевшие контакта с вредными факторами производства (21 человек). Определяли иммунофенотип лимфоцитов крови, уровни цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF α , IFN γ), иммуноглобулинов (M, G, A, E), ЦИК, активность фагоцитоза (тест с латексом и НСТ-тест), ферментов (АлАт, АсАт, γ -ГТТ), результаты обрабатывали в Microsoft Excel с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. При фоновом обследовании у работников отмечалось снижение содержания CD19⁺ - и CD25⁺ - клеток, IgM, IgG при увеличении уровня IgA, IgE, а также IL-2, IL-4, TNF α . Число нейтрофилов, способных к поглощению, было низким, однако интенсивность поглощения оказалась повышенной, как и активность кислородзависимого метаболизма. Высокие уровни АлАт наблюдались у 12 из 30 лиц, а АсАт и/или γ -ГТТ - у 14 из 30, при этом средние значения АлАт составляли $63,20 \pm 14,17$ Е/л, АсАт - $55,07 \pm 12,67$ Е/л (норма - до 40 Е/л). Через 1 месяц после окончания курса терапии ЦФ установлено повышение первоначально сниженных CD19⁺ - и CD25⁺ - лимфоцитов, а также увеличение CD16⁺ - и HLA-DR⁺ - клеток, что сопровождалось соответствующими изменениями и частоты отклонений указанных клеточных популяций

от нормативных значений. Так, частота высоких значений CD19⁺ клеток с 3,3% увеличилась до 31,6% (P<0,01), а низких - с 76,6% уменьшилась до 47,4% (P<0,05). Частота повышенного содержания HLA-DR⁺ клеток с 13,3% выросла до 52,4% (P<0,001). Существенных изменений в содержании цитокинов не произошло. Выявлено уменьшение изначально высокого уровня IgA и продолжающееся - IgM, IgG. Определелась нарастание изначально сниженного ФЧ наряду с повышением метаболической активности нейтрофилов, а также уровня лизоцима. Выявленных изменений ферментативной активности сыворотки крови не отмечалось при наличии тенденции к понижению содержания АлАт и АсАт, при этом частота высокой γ -ГТТ встречалась в 2 раза реже (P>0,05).

Полученные материалы свидетельствуют о позитивной динамике большинства показателей иммунитета у ликвидаторов МБР с нарушением функции печени через 1 месяц после проведения курса терапии ЦФ. Клиническая эффективность заключалась в отсутствии случаев ОРВИ, рецидивов herpes labialis у лиц с частыми вирусными инфекциями, понижении частоты обострений хронических воспалительных болезней желудочно-кишечного тракта и печени в течение 5 месяцев наблюдения.

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМОРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРОБИОТИКАМИ

Лобзин Ю.В., Добрица В.П., Петров Л.Н., Жоголев С.Д., Огарков П.И., Осмоловский С.К., Соркин В.В., Самсонова М.В., Цыган В.Н.,

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург; МАПО, Санкт-Петербург, Россия

За последние годы в эксперименте и клинической практике накоплено достаточно много данных по возможностям и ограничениям неспецифической и специфической иммунорегуляции в организме пробиотиками. Так, специальные формы отдельных препаратов нового поколения и отработанные курсы, схемы и дозы их назначения способны:

1. Провести неспецифическую пробиотическую подготовку иммунной системы слизистых организма человека к последующему восприятию и адекватному реагированию на введение вакцинных бактериальных и/или вирусных антигенов посредством нормализующего иммуномодулирующего и регуляторного воздействия через дендритные (и другие антигенпрезентирующие) клетки слизистых MALT – системы (иммунной системы слизистых человека, Mucos Associated Lymphoid Tissue), направленных на выработку протективной устойчивости к вводимым с вакцинами антигенам и гаптенам бактериальной и/или вирусной этиологии.

2. Инициировать программируемую последовательность активации иммунной системы для получения более сильного специфического иммунного ответа в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета без сопутствующих побочных эффектов на организменном уровне в виде возможного повышения температуры, мышечных или суставных болей, ломоты, неспецифического озноба и утраты обычной активности, трудо- или боеспособности, обострения хронических заболеваний и др.

3. Активизировать готовность пациента к эффективным Th1, Th2 типам иммунного ответа за счет формирования и подготовки основных эшелонированных уровней иммунитета организма человека к введению чужеродных антигенов и, соответствен-

но, повысить результативность введения используемых вакцин, пролонгировать их протективное действие за счет более продолжительной сывороточной циркуляции индуцированных антител, увеличить безопасность и общую эффективность применения вакцинных препаратов за счет повышения афинности и авидности вырабатываемых после вакцинации на фоне пробиотика специфических антител IgM, IgG и IgA -классов, стимулирования функциональных свойств завершенности фагоцитоза фагоцитами и активацию их предшественников - системно в крови и местно на слизистых в бронхах и альвеолах.

4. Существенно повысить неспецифическую резистентность организованных коллективов в период вынужденного тесного контакта в ограниченных пространствах жизнеобеспечения и при адаптации к новым условиям.

5. Уменьшить долю носительства патогенной и условно-патогенной микрофлоры как бактериальной, так и вирусной природы (пневмококков, золотистого стафилококка, гемофильной палочки, микоплазм, хламидий, вирусов гриппа, парагриппа, адено-, RS- и коронавирусов, некоторых других возбудителей).

6. Снизить заболеваемость пневмониями и острыми респираторными инфекциями в организованных коллективах в 2,2-3,5 раза.

7. Облегчить тяжесть клинического течения заболеваний пневмониями и респираторными инфекциями в случае их развития, уменьшить число осложнений и число койко-дней госпитализации больных.

8. Следует особо отметить, что применение пробиотика Витафлор позволило существенно повысить резистентность организма больного, поддерживать гомеостаз и сохранять протективную устойчивость к инфекционно-воспалительным заболеваниям в сочетании с супрессией не только инфекционного воспаления, но и иммуно-аллергического компонента воспаления и составляющих его аллергических реакций первого, третьего и четвертого типов.

ОЦЕНКА АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОГО И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА РУЗАМ В КОНТРОЛИРУЕМОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Логина Н.Ю., Феофанова Т.В., Серова Т.А., Алентьева С.Ю., Ершов И.В., Башкатова Л.П.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Больные аллергическими заболеваниями, получавшие базисную терапию, были распределены в две группы, сходные по возрастному-половому составу, длительности и тяжести заболевания: опытную, дополнительно получавшую рузам (группа 1 - 34 чел.), и контрольную - (группа 2 - 37 чел.). Значения показателей иммунного статуса (ПИС) определяли до и после курса рузама. При статистическом анализе данных использовали непараметрический критерий Доктора («Клинические исследования лекарственных средств в России», 2004, № 3-4, с. 24; Тезисы V международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств», 2005, с. 156). Динамику ПИС анализировали в зависимости от положения их начальных значений относительно границ 90% -го интервала нормы (ГН): сниженные, повышенные и находящиеся в ГН. Эффект лечения в каждой из групп оценивали по относительной частоте положительной динамики (ПД), которая отражала процессы нормализации (рост/снижение изначально сниженных/повышенных значений ПИС) и стабилизации

ЧАСТОТА ПД В ОПЫТНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ (n – РАЗМЕР КОНКРЕТНОЙ ВЫБОРКИ)

Показатель	Область начальных значений	ПД ₁ (%)	n ₁	ПД ₂ (%)	n ₂	p	Δ ПД ₂₋₁ (%)	ДИ	М (%)
% CD8 ⁺	сниженные вне ГН Σ	36,4	22	74,2	31	0,0135	38,2	12,9; 63,5	
		39,1	23	75,8	33	0,0130	36,7	9,6; 63,8	
		35,5	31	72,2	36	0,0056	36,7	14,4; 59,0	
% CD16 ⁺	Σ	48,5	33	75,0	36	0,0432	26,5	4,6; 48,4	
Общий IgE	повышенные Σ	66,7	15	36,8	19	0,1671			64,4
		79,4	34	62,9	35	0,2113			60,6

(значения ПИС до и после лечения остаются в ГН). При $p < 0,05$ констатировали наличие статистически значимого действия рузама, которое оценивали как положительное при $ПД_1 > ПД_2$ и как отрицательное при $ПД_1 < ПД_2$. Для этих случаев вычисляли разность эффектов ($\Delta ПД$) в группах 1 и 2: $\Delta ПД_{2-1} = ПД_2 - ПД_1$ и доверительные интервалы (ДИ) для этой разности. При $p > 0,05$ определяли мощность (М) используемого статистического критерия. Статистически достоверные результаты различия частот ПД в опытной и контрольной группах получены только для двух показателей: процента CD8⁺ и CD16⁺ лимфоцитов. Антиаллергический эффект рузама определяли по частоте нормализации повышенных значений уровня общего IgE и по суммарной частоте нормализации и стабилизации значений этого признака для всей области его значений (Σ).

Результаты расчетов представлены в таблице.

Выявлена тенденция ($p = 0,17$) к повышению частоты нормализации и стабилизации уровня общего IgE под действием рузама; отсутствие статистически значимых различий может быть связано с недостаточной мощностью критерия в данном исследовании ($M < 80\%$). Выявлено статистически значимое действие рузама на популяции лимфоцитов, приводящее к снижению частоты нормализации и стабилизации % CD8⁺ Т-клеток и натуральных киллеров.

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА СПЛЕНОПИДОМ-МА

Макаров А.А., Сускова В.С., Чернилина И.А., Игнатенко С.Н.

ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, ГКБ №13, Москва, Россия

Проблема эффективного лечения острого панкреатита (ОП) пока не решена. Летальность достигает 25-27% и больше. В последнее время в патогенезе ОП всё большее значение придается возникающему вторичному иммунодефициту.

С целью проведения иммунокорректирующей терапии провели лечение ОП полученными нами из селезенки телят препаратом Спленоид-МА (Сп), содержащего биологически активные вещества с молекулярной массой 1000 кД и ниже и, в том числе, широкий спектр про- и противовоспалительных цитокинов (ЦК). Сп с успехом использовался нами ранее при лечении гнойно-септических и воспалительных заболеваний, поэтому мы решили апробировать Сп для лечения ОП.

Препарат включался в комплексную терапию и вводился внутримышечно 3-6 раз через день (реже больше) в дозе, вызывающей временный (на 2-8 часов) подъем температуры на 0,3-0,5°C, что указывало на преимущественно противовоспалительное действие цитокинов препарата. Сп апробирован на 17 больных и вводился им с учетом времени от начала ОП. Больным 1-ой группы (6-ым) – в первые 5-7 дней в ферментативную фазу. Во 2-ой группе (5-ым) – на 8-14 сутки – в реактивную фазу (РФ). И в 3-ей группе (6-ым) на 15-20 сутки в продолжающуюся РФ и фазу осложений, в том числе - гнойных (2 больных).

До начала лечения Сп-ом большинство больных находились в тяжелом состоянии. У 12 больных диагностировался острый асептический панкреонекроз (ПН) и у 3-х – отечный панкреатит. Выявились также: гнойный перитонит (у 3-х), абсцессы брюшной полости (у 2-х) и парапанкреатические инфильтраты (у 12-ти больных). У 10 больных отмечалась гиперамилаземия (до 200-640 Ед/л и больше), и у 4-х ферментативный перитонит. Более чем у 1/2 части больных наблюдались признаки эндотоксикоза, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево. В 3-х случаях выявлена незначительная печеночно-почечная недостаточность.

Использование Сп в комплексном лечении ОП дали положительный эффект в 88% случаев, в том числе: у 60% больных 1-ой группы и 100% - во 2-ой и 3-ей группах с улучшением состояния до средней тяжести соответственно в среднем к 4,8, 10 и 17 суткам и выздоровлением в среднем к 18,7, 21,5 и 24,3 суткам лечения. Летальный исход (12%) отмечен только у 2-х больных 1-ой группы к 4 и 10 суткам и в основном был связан с обострением сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, дистрофией печени и др. У 72,6% выживших больных к 7-10 суткам панкреонекроз уменьшался либо уже не выявлялся. У 84% больных к 7-10 суткам уменьшались либо уже не определялись парапанкреатические инфильтраты и выпот жидкости в брюшную полость (к 7-18 суткам). Имевшиеся к началу лечения Сп гнойные осложнения – гнойно-фибринозный перитонит (у 3-х) был устранен к 8, 11 и 30 суткам, также как и дренированные абсцессы в брюшной полости (у 2-х) – к 4- и 5-суткам. Свежие очаги инфицирования не диагностировались. У большинства больных к 3-8 суткам лечения уменьшались или устранялись боли в животе, восстанавливалась перистальтика кишечника, прекращалось вздутие живота и в 2-3 раза снижался уровень гиперамилаземии. Наблюдавшаяся у 50% больных высокая температура (в среднем – 37,9°C) к 3-9 суткам нормализовалась. Удалось устранить к 2-7 суткам лейкоцитоз. Число лейкоцитов уменьшилось в среднем с $12,8 \times 10^9$ до $9,1 \times 10^9$ ($a=9$). Устранялся и палочко-ядерный сдвиг. Число п/я клеток снизилось с 16,1% (в среднем) до нормы. Положительное действие Сп проявилось в устранении у 92% больных лимфопении. К 6-7 суткам число лимфоцитов повысилось в среднем с 7,3% до 26,3%. Почечно-печеночная недостаточность, судя по лабораторным данным, у больных не развивалась, а наблюдавшаяся (у 3 больных) – купировалась к 3-8 суткам лечения. Наилучший эффект получен при лечении больных в реактивную фазу (во 2-й группе). Лечение больных Сп в ферментативную фазу

требует осторожности. Следует начинать его не раньше 6-7 суток от появления болезни. Лечение в фазе осложнений (с 3-й недели и позже) требует продления курса терапии Сп и адекватной санации.

Анализ полученных данных указывает на достаточно высокую эффективность лечения ОП и его осложнений Спленидом-МА, позволившего снизить летальность в 2 раза (до 12%) и предупредить развитие гнойных осложнений, сепсиса и полиорганной недостаточности. Одна из вероятных причин успеха – иммунокорректирующее действие полицитокинного Спленида МА.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИДОНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА И ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В.

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

В основе развития атопического дерматита (АД) у детей, осложненного грибковой инфекцией, лежат иммунологические нарушения, что является показанием для назначения иммунокорректирующей терапии. Исходя из этого, целью исследования явилось изучение иммунологической эффективности иммуномодулятора полиоксидония при осложненных формах АД у детей.

Обследуемую группу составили 45 детей с АД, осложненным вторичной грибковой инфекцией в возрасте от 3 до 15 лет, которые получали в составе комплексной противоаллергической терапии антимикотики и иммуномодулятор полиоксидоний, оказывающий прямое воздействие на фагоциты, естественные киллеры и стимулирующий антителообразование. Полиоксидоний назначался в дозе 0,1 мг/кг массы тела через день, в количестве 10 инъекций на курс (первые 5 инъекций через день, затем 2 раза в неделю). Контрольную группу составили 30 детей с осложненными формами АД, получавших только традиционную противоаллергическую терапию и антимикотики. По возрасту, клинической характеристике, тяжести течения и сопутствующей патологии статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено. Пациентам проведено углубленное клиническое, аллергологическое, культуральное микологическое обследования и определение в сыворотке крови циркулирующего канديدозного антигена. Комплексное иммунологическое обследование проводилось в динамике и включало в себя определение показателей клеточного звена иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, $CD19^+$), гуморального звена (IgA, IgG, IgM, ЦИК) и фагоцитарной активности нейтрофилов (ФИ, ФЧ, НСТ_{сн} и НСТ_{сн}-тест).

Результаты иммунологического обследования пациентов с осложненными формами АД, получавших в составе комплексной терапии полиоксидоний, по сравнению с контрольной группой, выявили выраженную положительную динамику со стороны показателей клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. Отмечалось достоверное повышение относительного количества CD_3^+ -Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), абсолютного и относительного количества $CD4^+$ ($p < 0,05$), соотношения $CD4^+/CD8^+$ ($p < 0,05$), ФИ ($p < 0,001$), ФЧ ($p < 0,01$) и НСТ_{сн}-теста ($p < 0,001$). Итак, на фоне проводимой терапии имеет место повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хел-

перов, иммунорегуляторного индекса, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. Активация стимулированного НСТ-теста указывает на улучшение метаболических процессов в клетке и ее функционального резерва. На фоне нормализации иммунологических показателей общий терапевтический эффект составил 85,5% со снижением индекса SCORAD в 2 раза (с 64 до 31,3), сокращением периода обострения в 2 раза (с 30 до 15 дней) и продлением ремиссии в 4 раза (с 2-х до 10 месяцев).

Таким образом, включение иммуномодулятора полиоксидония в состав комплексной терапии атопического дерматита, осложненного микотической инфекцией у детей, приводит к высокой клинической эффективности на фоне нормализации показателей клеточного звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов.

ВЛИЯНИЕ ВИУСИДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Мамутова Г.А., Алиева Д.А., Мусаходжаева Д.А.¹

НИИ акушерства и гинекологии МЗ РУз;

¹ Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Исследования последних десятилетий свидетельствуют об увеличении частоты TORCH-инфекций у женщин с невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе. В последние годы значительно возросло число больных, устойчивых к стандартной терапии. В нарушении динамического равновесия между вирусной инфекцией и иммунной защитой макроорганизма значительную роль играет цитокиновый состав иммунной системы.

Целью работы явилось изучение уровня провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β в сыворотке крови у женщин с НБ инфекционного генеза до и после лечения с включением Виусида (фирма Life Remedy, США). Было обследовано 29 женщин в возрасте от 19-37 лет, с mixed-инфекцией ЦМВ-ВПГ и НБ в анамнезе. Из них 18 женщинам в комплексную терапию включали Виусид. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин того же возраста. Терапия Виусидом осуществлялась следующим образом: по 2 пакетика в день в течение 10 дней. С промежутком по 20 дней курс лечения повторяли в течение 3 месяцев. Изучение уровня TNF α и IL-1 β (ООО “Цитокин”) в сыворотке крови проводили методом ИФА. Проведенные исследования показали, что у женщин с НБ, обусловленным инфекционным фактором, наблюдалось усиление экспрессии периферическими лимфоцитами CD16, CD25 и HLA-DR молекул, при этом количество CD95⁺-лимфоцитов достоверно снижалось по сравнению с показателями контрольной группы ($P < 0,01$). Уровень провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1 β в сыворотке крови был повышенным в 2,5 раза ($P < 0,01$). При невынашивании беременности инфекционного генеза повышается интенсивность пролиферативных процессов. В результате комплексного лечения с применением препарата Виусид наблюдалось снижение количества клеток, экспрессирующих маркеры CD16, CD25, HLA-DR по сравнению с данными группы, получавших только традиционное лечение. Достоверно снизился уровень изученных цитокинов ($P < 0,05$). Обнаруженное иммуномодулирующее действие препарата способствует более быстрому купирова-

нию основных клинических проявлений инфекционных факторов и восстановлению большей части изученных параметров иммунной системы.

ПРИМЕНЕНИЕ ТИМОГЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Михальцова Е.Н., Петленко С.В.,
Начарова Е.П., Богданова Е.Г., Романюк Ф.П.¹,
Сидорова Т.А.¹, Тихомирова А.Р.¹

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург;

¹*Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия*

Эпизоды бронхообструкции у детей раннего возраста, развивающиеся на фоне различных форм респираторной патологии, представляют серьезную проблему детской пульмонологии. В части случаев рецидивы бронхообструкции у детей могут приводить к развитию астмы. Не последняя роль в появлении этих состояний принадлежит неадекватным реакциям иммунной системы. Применение в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома (БОС) фармакологических средств, обладающих иммунорегуляторным действием, может способствовать как уменьшению длительности заболевания, так и предупреждению повторных эпизодов БОС.

Цель исследования состояла в изучении влияния «Тимогена» на клинические проявления и состояние иммунной системы в процессе лечения детей с бронхообструктивным синдромом.

Обследовано 26 детей с БОС, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ДГБ № 4 Санкт-Петербурга. Диагноз БОС выставлялся на основании клинических данных и функциональных тестов. Изучение влияния «Тимогена» проводилось по принципу рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Все работы выполнялись по решению этического комитета с письменного информированного согласия родителей. Препарат (плацебо) назначался больным после нормализации температуры тела (2-3 день лечения) в форме дозированного назального спрея в дозе 25 мкг в сутки. Длительность курса - 7 дней. Иммунологические исследования выполнялись в день поступления и через 7 дней после окончания иммунотропной терапии.

За время наблюдения (от 1,5 до 6 месяцев) после проведения курса тимогена у детей, получающих данный препарат, по сравнению с детьми, получающими плацебо, был отмечен ряд положительных эффектов. Отмечалось более легкое течение острых респираторных заболеваний: уменьшилась продолжительность случая на 2-3 дня, менее выражены симптомы интоксикации, заболевание протекало на фоне более низких цифр температуры тела, реже возникал синдром бронхиальной обструкции (на фоне ОРВИ) и клинически он был менее выражен (менее выражена одышка, сократилось время длительности симптомов, таких как кашель и хрипы в легких). В группе детей, получавших «Тимоген», отмечено снижение частоты рецидивов ОРВИ, в том числе с эпизодами бронхообструкции. В этой группе обследованных, среди повторно заболевших ОРВИ, не было отмечено случаев бронхообструкции, при этом заболевание протекало преимущественно в легкой, не осложненной форме. Амбулаторное при-

менение (после выписки пациентов из стационара) повторных курсов «Тимогена» (до 3-х 5-7 дневных приемов препарата с интервалами 10-14 дней) предупреждало развитие ОРВИ у детей в 100% случаев, даже в период неустойчивой эпидемической ситуации в городе (ноябрь-январь). Первичное иммунологическое исследование не выявило достоверных межгрупповых различий. При повторном обследовании, у детей получивших «Тимоген», отмечалось достоверное увеличение содержания клеток с фенотипом CD4 и синхронное снижение лимфоцитов CD8, что способствовало повышению индекса иммунорегуляции на 18%. «Тимоген» способствовал значительному (на 216%) снижению популяции CD25 (IL2-R) и достоверному повышению концентрации S-IgA.

Назначение «Тимогена» в комплексной терапии БОС способствует уменьшению длительности основных симптомов заболевания, снижению частоты или предупреждению повторных эпизодов бронхообструкции, а также активации клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты.

LDSYQCT – КЛЮЧЕВОЙ ПЕПТИД В СТРУКТУРЕ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА ЧЕЛОВЕКА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ АКТИВАЦИОННЫЙ АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ

Молдогазиева Н.Т., Александрова И.А.,
Терентьев А.А., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М.,
Тагирова А.К., Беспалова Ж.Д.¹,
Кудрявцева Е.В.¹, Овчинников М.В.¹,
Казимирский А.Н.

*ГОУ ВПО Российский Государственный
Медицинский Университет Росздрава;*

¹*Лаборатория синтеза пептидов
Кардиологического научного центра,
Москва, Россия*

В структуре альфа-фетопротеина человека выделяют ряд участков, ответственных за рост, развитие, клеточную дифференцировку и транспорт эстрогенов. Можно предполагать, что полипептидная цепь альфа-фетопротеина (АФП) представляет собой комплекс биологически активных пептидов, которыми этот белок обеспечивает или защищает растущие эмбриональные ткани. В основе такого предположения лежит структурное сходство отдельных участков альфа-фетопротеина и цитокинов, а также регуляторных белков апоптоза (TNFR α , Fas, Bcl-2). Защита эмбриональных тканей от иммунной системы материнского организма определяется вхождением в апоптоз (программированную клеточную гибель) активированных лимфоцитов. Активационный апоптоз лимфоцитов развивается как завершение активационного (дифференцировочного) процесса в ходе которого на поверхности лимфоцитов последовательно экспрессируются ранние активационные антигены (рецепторы CD25, CD71), а затем поздние активационные антигены (рецепторы HLA-DR и CD95). Fas-антиген (CD95) – маркер готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза. Система взаимодействующих рецепторов Fas(CD95) и FasL(CD178) - важнейший механизм активационной элиминации лимфоцитов, благодаря включению которого удаляется большинство лимфоцитов после выполнения ими возложенный на них функций.

Изучение механизмов, при помощи которых поверхностные рецепторы Fas и FasL регулируют программиро-

ванную гибель клеток, а также факторов, регулирующих их экспрессию, в сочетании с прямой регистрацией апоптоза лимфоцитов, может дать важную информацию для понимания гомеостаза иммунной системы.

Цель исследования состояла в определении влияния синтетического пептида LDSYQCT, соответствующего фрагменту АФП₁₄₋₂₀, на экспрессию активационных рецепторов лимфоцитов, а также уровня апоптоза лимфоцитов у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Исследование синтетического пептида LDSYQCT проведено на лимфоцитах периферической крови 7 пациентов с диагнозом атопическая бронхиальная астма в период обострения заболевания, а также 20 лимфоцитах здоровых доноров. Диагноз подтвержден данными клинико-лабораторных исследований. Синтетический пептид LDSYQC(Асм)Т получен методом твердофазного синтеза в лаборатории синтеза пептидов Кардиологического научного центра РФ, где Асм – ацетоамидометильная защитная группа, прикрывающая SH-группу цистеина, защищая ее от окисления и димеризации по сере.

Культивирование лимфоцитов проводили в стандартных условиях в течение 16 ч. После окончания культивирования лимфоциты отмывали от пептида и подвергали процедуре иммунофенотипирования. Определение апоптоза лимфоцитов включает в себя традиционную подготовку препарата лимфоцитов, фиксированных на стекле с помощью полилизина, обработку лимфоцитов FITC-мечеными моноклональными антителами и финальное окрашивание хроматина клеток пропидий йодидом.

Результаты. Под влиянием пептида LDSYQCT количество CD95⁺-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой увеличивается с 4,64±0,34% до 13,19±0,99% (p<0,001). При этом экспрессия лиганда FasL(CD178) также испытывает тенденцию к увеличению, превышая почти в 2 раза уровень здоровых доноров. Исследования апоптоза в CD95⁺-лимфоцитах показывают, что этот показатель также повышается с 31,51±3,16% до 64,30±5,66% (p<0,001). В то же время количество CD95 позитивных лимфоцитов, находящихся в состоянии апоптоза у здоровых доноров составляет не менее 80%.

Заключение. Таким образом, исследуемый пептид LDSYQCT (АФП₁₄₋₂₀) увеличивает экспрессию рецептора запуска активационного апоптоза CD95, повышает апоптоз среди CD95⁺-лимфоцитов. Молекулярный механизм усиления апоптоза лимфоцитов под влиянием пептида может быть объяснен либо активацией внутриклеточных тирозинкиназ, вызывающих синтез или активацию рецептора CD95, либо действием пептида на уровне плазматической мембраны, вызывающим тримеризацию уже синтезированных субъединиц рецептора CD95.

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПРОТОТИП ФРАГМЕНТА ТИМИЧЕСКОГО ГОРМОНА - ИМУНОФАН, РЕГУЛЯТОР АКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Новиков С.А.

ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Явление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток и микроорганизмов к широкому ряду цитостатических и антимикробных препаратов представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной биологии и медицины. МЛУ возникает в ре-

зультате активации различных АТФ-зависимых транспортных белков Р-гр и MRP. Такие белки обеспечивают интенсивное откачивание из клетки любых токсических соединений, включая химиотерапевтические препараты. Представленное направление исследований основывается на применении естественных прототипов пептидных гормонов (регуляторных пептидов) центральных органов иммунитета для преодоления МЛУ.

В этой связи представляло интерес определить регуляторные свойства гидрофильного регуляторного гексапептида - имунофана на активность транспортных белков МЛУ.

В работе использовали перевиваемые линии клеток рака гортани человека Нер-2. Клетки Нер-2 высевали в чашки Петри в среде ДМЕМ с 10% телячьей сывороткой по 1,5 млн. на чашку. Чашки ставили в СО₂ инкубатор. При исследовании скорости выхода из клеток родамина 123(R123) клетки предварительно нагружали флуорохромами. Активность в клетках транспортных белков, ответственных за МЛУ определяли по скорости выхода из клеток родамина 123. Все измерения флуоресценции проводили на спектрофотометре Perkin-Elmer MF44 при постоянном перемешивании и температуре 37°С. Длины волн возбуждения и эмиссии 488 и 520 нм для родамина. Клетки Нер-2 (1-1,5 млн.), прикреплённые к прозрачной пластиковой пластинке, помещали в кювету. При определении выхода R123 из клеток Нер-2 возбуждающий световой поток проходил не через клетки и, следовательно, регистрировался R123 только в среде. Первоначально определяли скорость выхода флуорохромов в контроле, затем в кювету добавляли исследуемый агент и продолжали регистрацию увеличения R123 в среде. Эффект воздействия оценивали отношением скоростей выхода в контроле и после введения агента. Все эффекты пептида сравнивали с действием известного ингибитора МЛУ- циклического пептида циклоспорина А.

Сравнительный анализ действующих концентраций имунофана и циклоспорина А на активность транспортных белков демонстрирует их различия не менее чем в тысячу раз. Так, имунофан оказывает ингибирующее влияние на выход R123 из клеток Нер-2 при концентрации 0,12 нМ. Напротив, циклоспорин А не действует до концентрации 10 нМ. Пептид оказывает максимальный эффект в диапазоне концентраций 1-3 нМ, а циклоспорин А при концентрациях 0,8-2,5 мкМ. Величина максимального коэффициента подавления скорости выхода R123 для имунофана несколько ниже 2,8±0,2, чем для циклоспорина А 3,2±0,1. Эта разница, может быть, обусловлена тем, что в клетках Нер-2 циклоспорин А ингибирует два транспортных белка Р-гр и MRP, а регуляторный гексапептид влияет только на MRP. Появление максимума объясняется тем, что использованные агенты не только подавляют АТФ-зависимый активный транспорт R123, но и увеличивают пассивный транспорт через мембрану во внеклеточное пространство. С увеличением концентрации порядка 3 нМ последний эффект начинает преобладать и значение R уменьшается.

Гидрофильный гексапептид – имунофан оказывает регуляторное действие на активность транспортных белков МЛУ в зависимости от их функционального состояния. В период транспорта субстрата гексапептид ингибирует белки МЛУ, а в латентный период стимулирует их активность. Специфическая активность имунофана по тесту ингибирования МЛУ превосходит известные субстратные аналоги не менее чем в 1000 раз.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИНГАМИНА – СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ЭНДОГЕННОГО ПСЕВДОПЕПТИДА γ -L- ГЛУТАМИЛ-ГИСТАМИНА

Носейкина Е.М.¹, Оспельникова Т.П.², Небольсин В.Е.³, Ковалева В.Л.¹, Григорян С.С.²

¹ВНЦ БАВ, Старая Купавна;

²ГУ НИИ ЭМ им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва;

³«ФАРМИНТЕРПРАЙЗЕС», Москва, Россия

Введение. В проведенных ранее исследованиях было показано, что эндогенный пептидомиметик γ -L- глутамил-гистамин и его синтетический аналог Ингамин оказывают депрессивный эффект на развитие аллергического воспаления дыхательных путей.

Цель: изучить возможную иммуномодулирующую активность Ингамина как один из вероятных механизмов его противовоспалительного действия на модели экспериментального аллергического ринита разной степени выраженности.

Методы. Морские свинки были активно сенсибилизированы по схеме Nagai et al. (1993) в нашей модификации. Для моделирования разных типов аллергического воспаления использовали временную вариабельность ингалации овальбумина (ОА) (от 1,5 до 3 мин). Исследуемое соединение вводилось ежедневно в течение последних 6 дней периода иммунизации в виде аэрозоли (1 мг/мл/животное). Для оценки противовоспалительного эффекта Ингамина использовался цитологический анализ жидкости назального смыва (НС). Иммуномодулирующая активность соединения оценивалась по способности лейкоцитов периферической крови к продукции α -IFN *in vitro*.

Результаты. Показано, что один из вариантов аллергического воспаления (выраженное) характеризуется увеличением цитоза в 2 раза и более значимым снижением макрофагов и увеличением количества эозинофилов в жидкости НС в 10-20 раз. При этом отмечается снижение α -IFN-продуцирующей способности лейкоцитов. При другом варианте аллергического воспаления (слабо выраженном) отмечается незначительное изменение цитоза и увеличение количества эозинофилов в НС не более, чем в 3-4 раза. α -IFN-продуцирующая способность лейкоцитов при этом не имеет значимых отличий от уровня контроля. Нами установлено, что Ингамин, примененный на фоне выраженного аллергического ринита, проявляет противовоспалительные, противоаллергические и иммуномодулирующие свойства. При лечении Ингамином в данном варианте модели отмечалось значительное снижение как абсолютного, так и процентного содержания эозинофилов в НС, а также нормализация других клеточных показателей (цитоз, количество макрофагов и лимфоцитов). При этом способность лейкоцитов к продукции α -IFN возрастала в 15 раз по сравнению с нелечеными животными. В отличие от данного варианта при моделировании аллергического воспаления меньшей степени выраженности после лечения Ингамином отмечалась только тенденция к нормализации процентного содержания эозинофилов в НС. Стимулирующего эффекта на α -IFN-продуцирующую способность лейкоцитов не наблюдалось.

Выводы. Иммуномодулирующий эффект Ингамина, возможно, вносит определенный вклад в его противовоспалительную активность и значимо проявляется в условиях моделирования выраженного аллергического ринита.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ БЕСТИМА У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Осипова И.В., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Логинова М.П., Круглова М.А., Тулупов А.Н., Колобов А.А.

НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Известно, что для пострадавших с тяжелой механической травмой в раннем посттравматическом периоде характерно развитие недостаточности клеточного иммунитета, включающее нарушения функциональной активности Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, которое в немалой степени определяет риск инфекционных осложнений и исход травматической болезни.

В связи с этим изучалось иммуномодулирующее действие нового синтетического дипептида γ -D-GLU-L-Trp - Бестима, избирательно активирующего Т-клеточный иммунитет (ГНЦ НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург). Были обследованы больные с тяжелой механической травмой и с шоком II степени тяжести (средний бал шокогенности $9,1 \pm 2,0$), у которых в раннем посттравматическом периоде развилась пневмония. В стандартную схему лечения был включен Бестим, который вводили внутримышечно в дозе 100 мкг в 1 мл физиологического раствора 1 раз в день в течение 5 дней. Пациенты были обследованы до введения Бестима, после курса лечения и на 18 сутки после лечения. Группу сравнения составили пострадавшие с аналогичной тяжестью травмы ($8,7 \pm 3,5$), посттравматической пневмонией, но без применения Бестима. Средний возраст обследованных пациентов опытной группы – $36,3 \pm 8$ лет, группы сравнения – 38 ± 7 лет.

Развитие посттравматической пневмонии у пострадавших в обеих группах наблюдалось на 3-5 сутки после поступления и сопровождалось нейтрофильным гранулоцитозом с выраженным палочкоядерным сдвигом, увеличением хемилюминесценции (ХЛ) полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и снижением содержания в крови $CD3^+$ Т-лимфоцитов ($39 \pm 10\%$) и $HLA-I^+$ клеток ($38 \pm 32\%$). После курса введения препарата в крови больных сохранялся гранулоцитоз, в 2 раза уменьшалось число незрелых нейтрофильных гранулоцитов, в 1,6 раз возросла ХЛ мононуклеаров и ПМЯЛ крови, достоверно увеличилось содержание $CD3^+$ -лимфоцитов (до $65 \pm 10\%$). Одновременно наблюдали уменьшение одышки, снижение температуры тела, уменьшение инфильтрации в легких при рентгенологическом исследовании. На 18 сутки после окончания введения Бестима произошло восстановление до уровня нормы оксидантной активности клеток крови, содержания $HLA-I^+$ клеток (до $67 \pm 23\%$). У пострадавших в группе сравнения аналогичных изменений не выявлено. На фоне улучшения иммунологических показателей происходило более эффективное разрешение посттравматической пневмонии, что способствовало сокращению сроков лечения пострадавших.

Таким образом, положительные изменения клинических и иммунологических показателей у больных с тяжелой механической травмой и посттравматической пневмонией, леченных с применением Бестима, позволяют рекомендовать включение данного препарата в протокол лечения этих больных.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ГЛУБОКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРА БЕСТИМ

Павлиенко Ю.В., Долгушин И.И.,
Латюшина Л.С., Никушкина К.В.

НИИ Иммунологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава»,
ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава», Челябинск, Россия

Проблема лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ЧЛО) по-прежнему представляет интерес для исследователей. Больные с острой гнойной инфекцией занимают примерно 62% коечного фонда отделений ЧЛХ, из них большинство – это пациенты с флегмонами с одонтогенным источником инфекции. Современное течение флегмон ЧЛО характеризуется неуклонным ростом атипичных, малосимптомных («стёртых») форм, а также агрессивных, тяжёлых форм, склонных к распространению на соседние клетчаточные пространства. Значительно увеличилось количество таких тяжёлых осложнений флегмон челюстно-лицевой области, как медиастинит, сепсис, тромбоз пещеристого синуса. Исследование иммунного ответа при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области остаётся актуальным, так как даже использование современных схем комплексного лечения во многих случаях не приводит к быстрому выздоровлению больных (А.Е. Терещенко с соавт., 2000, В.С. Агапов с соавт., 2001, В.Н.Балин с соавт., 2001, П.В. Морозов, 2001).

Целью нашей работы было исследование влияния Бестима на состояние клеточного иммунитета у больных с глубокими одонтогенными флегмонами ЧЛО. Бестим – новый синтетический дипептид (γ -D-глутамил-L-триптофан натрия соль), разработанный в ГНЦ НИИ особо чистых препаратов (Санкт-Петербург). Бестим оказывает влияние на реакции клеточного иммунитета, стимулируя преимущественно Т-хелперы I типа и активизируя дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов. Данный препарат применялся у 10 больных с глубокими одонтогенными флегмонами на фоне традиционного лечения, включающего вскрытие и дренирование гнойного очага, антибактериальную, десенсибилизирующую, дезинтоксикационную терапию. Группу сравнения (n=15) составили больные с аналогичной патологией, получавшие только базисную терапию. Все больные были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и распространённости гнойного процесса, находились на лечении в отделении ЧЛХ ЧОКБ. В группу контроля вошли 30 клинически здоровых доноров.

Больным первой группы со 2-х суток лечения внутримышечно вводили Бестим по 0,1 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Исследование периферической крови пациентов обеих групп проводилось на 2 и 14 сутки послеоперационного периода по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации С.В. Сибиряк с соавт. (1997). Определяли относительное и абсолютное содержание CD3, CD4, CD8, CD16 лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс CD4/CD8.

В процессе исследования было определено, что исходные показатели не отличались у больных 1 и 2 групп и были ниже показателей группы контроля. Отмечалось снижение абсолютного и относительного содержания CD3, CD4 лимфоцитов, нормальных киллеров, иммунорегуляторного индекса. В динамике лечения у больных 1 группы

(Бестим) определялась тенденция к восстановлению абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, ряд показателей клеточного звена иммунитета приближался к данным группы контроля – нормализовалось содержание CD4, CD8 лимфоцитов, соотношение CD4/CD8. У пациентов группы сравнения к 14 суткам лечения оставались низкими относительное и абсолютное содержание общего числа Т-лимфоцитов, хелперов/индукторов, а также относительное число CD8 и CD16 клеток. Хелперно-супрессорный коэффициент в динамике сохранился ниже показателей контрольной группы.

Таким образом, иммуномодулятор Бестим способствовал восстановлению клеточного звена иммунитета у больных с одонтогенными флегмонами глубокой локализации, что может служить основанием для включения его в комплекс медикаментозной терапии для данной категории пациентов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭХИНАЦЕИ И ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Параев А.В., Фошина Е.П., Ключников С.О.,
Краснопрошина Л.И.

РГМУ, Москва, Россия

У детей с частыми эпизодами острой респираторной инфекции, с затяжным течением заболевания наблюдаются различные формы иммунного дисбаланса и признаки витаминно-минеральной недостаточности. Поэтому целесообразно назначение таким пациентам иммуностимулирующих препаратов в сочетании с витаминными и минеральными комплексами.

Цель – изучение клинико-иммунологической эффективности сочетанного применения препарата «Эхинацея 400» и витаминно-минерального комплекса «Энимал парад ассортед» (Cevan International, США) в группе длительно и часто болеющих детей.

Материалы и методы. Группе детей (40 человек) в возрасте от 4 до 13 лет проводилась терапия препаратом «Эхинацея 400» в возрастной дозировке 3 курса по 7 дней с перерывом 5-6 дней в сочетании с витаминно-минеральным комплексом в течение 1 месяца. Проводилась оценка уровня заболеваемости острыми респираторными инфекциями в течение года до и после лечения, а также изучение уровней секреторных иммуноглобулинов классов А и G в слюне по методу Манчини.

В результате терапии частота ОРЗ снизилась в 3,5 раза; Длительность эпизодов ОРЗ в среднем уменьшилась в 1,8 раза; количество дней приема антибиотиков за год сократилось почти в 7 раз. Анализ уровней секреторных иммуноглобулинов в слюне выявил четкое иммуномодулирующее влияние проведенного лечения на местный иммунитет, которое выразилось в повышении содержания IgA у пациентов с исходно низким показателем. Произошло снижение уровня IgG у детей с первоначально высоким содержанием его до лечения, что косвенно свидетельствует об отсутствии активного воспаления в носоглотке. У детей с исходно нормальными показателями секреторного иммунитета достоверных различий после лечения не было выявлено.

Таким образом, проведенная терапия имела положительный эффект, выражающийся в снижении частоты и длительности ОРЗ и нормализации некоторых показателей мукозального иммунитета.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ИММУНОМОДУЛЯТОРА БЕСТИМ

**Петров А.В., Пигарева Н.В., Котов А.Ю.,
Виноградова В.И.¹, Заболотных Н.В.¹,
Витовская М.Л.¹, Колобов А.А., Симбирцев А.С.**

*ГосНИИ особо чистых биопрепаратов,
Санкт-Петербург, Россия;*

*¹НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург,
Россия*

Бестим – иммуномодулятор пептидной природы, применяемый для коррекции вторичных иммунодефицитов различной этиологии. Инъекционная форма препарата разрешена для медицинского применения, в настоящее время проводится разработка пероральной (таблетированной) формы препарата. Целью данной работы было изучение иммуномодулирующих свойств Бестима и сравнение активности таблетированной формы и препарата для парентерального введения на интактных мышах и на модели экспериментального генерализованного туберкулеза легких.

Бестим вводили мышам F1(CBA×C57BL/6) и SPF Balb/C внутрибрюшинно (в/б) в дозах 0,1 и 1,0 мкг/кг в 200 мкл PBS и перорально (п/о) в дозах 0,1-10,0 мкг/кг в 200 мкл дистиллированной воды с наполнителем таблетки в течение 3 дней. Анализ иммунного ответа проводили через 72 часа после последнего введения. Исследовали Конканавалин А (КонА)-стимулированную пролиферацию тимоцитов и спленоцитов, КонА-индуцированную продукцию цитокинов культурами спленоцитов, а также субпопуляционный состав Т-клеток тимуса и селезенки.

В группах животных, получавших Бестим, выявлено усиление КонА-индуцированной пролиферации тимоцитов, а также усиление продукции IL-2 культурами клеток селезенки, стимулированных КонА. В некоторых экспериментах отмечено также снижение продукции IL-4 и повышение продукции IFN γ . Максимальный эффект отмечен в группах, получавших 1 мкг/кг Бестима в/б или п/о. В экспериментах на SPF мышах линии Balb/C также отмечено изменение субпопуляционного состава тимуса, а именно снижение процента двойных позитивных клеток на 10-25% и увеличение на 5-10% двойных негативных и CD4⁺CD8⁺ тимоцитов и на 10-15% CD4⁺CD8⁺ тимоцитов.

Для оценки протективного эффекта таблетированной формы Бестима в модели экспериментального генерализованного туберкулеза легких мышей линии C57BL/6 инфицировали введением в хвостовую латеральную вену второй генерации 3-х недельной культуры *M. tuberculosis Erdman*. Бестим вводили в течение 5 дней п/о в дозах 0,1, 1,0 и 10,0 мкг/кг или в/б в дозах 0,1 и 1,0 мкг/мл на фоне двух противотуберкулезных препаратов.

Максимальный защитный эффект получен в группах, получавших Бестим в/б и п/о в дозе 1,0 мкг/кг. Отмечено достоверное снижение тяжести поражения легочной ткани и высеваемости *M. tuberculosis*. Гистологический анализ препаратов легких выявил уменьшение признаков деструкции легочной ткани, уменьшение количества и размеров гранулем, а также изменение их клеточного состава (преобладание лимфоцитов). При анализе показателей иммунной системы отмечено значительное усиление фагоцитарной и переваривающей активности макрофагов, увеличение антиген-специфической пролиферации спленоцитов. Продукция IL-10 спленоцитами при стимуляции *M. bovis BCG in vitro* была снижена.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что иммуномодулирующее действие Бестима проявляется во влиянии на дифференцировку Т-клеток и функциональную активность Т-лимфоцитов (усиление продукции IL-2, поляризация в направлении Th1). Таблетированная форма Бестима сохраняет иммуномодулирующие свойства, наблюдающиеся при парентеральном введении препарата у мышей, и так же эффективно защищает животных в модели экспериментального генерализованного туберкулеза легких.

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА “ДЕРИНАТ” НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ КРОВИ И УРОВЕНЬ СЕКРЕТОРНОГО IgA У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

**Пивоварова Л.П., Громов М.И., Новиков Е.И.,
Арискина О.Б., Осипова И.В., Логинова М.П.,
Бобров К.Ю., Малышев М.Е., Лимантова Е.Ф.,
Сорокина Е.В.**

*Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия*

Применение иммуномодулирующей терапии в послеоперационном периоде у больных с гнойными заболеваниями органов малого таза может способствовать репарации тканей, более быстрому восстановлению утраченных в результате заболевания функций, снижению вероятности образования спаек.

В связи с этим нами было проведено исследование влияния дерината на общую и местную иммунную реактивность, на течение процессов репарации в послеоперационном периоде у больных с гнойными заболеваниями придатков матки. Деринат (ЗАО “Техномедсервис”, Москва) представляет собой набор полинуклеарных фрагментов нативной ДНК. Этот препарат способствует ускорению регенерации клеток костного мозга, иммунной системы, покровных тканей.

30 больных с гнойными заболеваниями придатков матки, которым была выполнена экстренная операция по удалению гнойного очага, были разделены на опытную (16 человек, средний возраст 35±3 года) и контрольную (14 человек, средний возраст 36±2 года) группы. Наряду с традиционным лечением пациенткам опытной группы, начиная с 1 дня после операции, ежедневно однократно в/м вводили 75 мг дерината в течение 4-5 дней. Было проведено обследование после операции: клиническое, инструментальное, лабораторное. Иммунологическое исследование проведено в 1 и 5-6 дни после операции и включало клинический анализ крови, подсчет в крови CD4⁺ Т-лимфоцитов, ЦТТЛ (CD8⁺), HLA-DR⁺ и CD11b/CD18⁺ мононуклеаров иммуноцитохимическим методом. Бактерицидные свойства лейкоцитов оценивали по уровню спонтанной и индуцированной зимозаном хемилиуминесценции крови (ХЛ), состояние местного иммунитета - по уровню секреторного IgA (sIgA) в слизи канала шейки матки.

У больных обеих групп не наблюдалось различий содержания в крови CD4⁺, CD8⁺, HLA-DR⁺ и CD11b/CD18⁺ мононуклеаров. К 5-6 дню после операции выявлено различие (p<0,05) в уровне индуцированной ХЛ крови. Значения в опытной группе снизились до нормы (14±5 мВт), в то время как в контрольной группе сохранялось двукратное превышение нормы (25±5 мВт). Снижение sIgA в слизи шейки матки свидетельствовало о купировании местной воспалительной реакции к этому сроку в опытной

ДИНАМИКА УРОВНЯ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КРОВИ И СОДЕРЖАНИЯ СЕКРЕТОРНОГО IgA В СЕКРЕТЕ ШЕЙКИ МАТКИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Показатели	Норма, М±m	Контрольная группа, М±m		Опытная группа, М±m	
		1 сутки после операции	4-5 сутки после операции	1 сутки после операции	4-5 сутки после операции
ХЛ спонтанная, мВт	7±2	*17±7	10±4	*16±9	10±2
ХЛ индуцированная, мВт	10±3	43±33	*25±5#	30±24	14±5#
Секреторный IgA, нг/мл	48±12	*205±36	*145±42#	*157±82	63±25#

Примечание: # - различия достоверны (p<0,05) между группами; * - различия достоверны по сравнению с нормой

группе (63±25 нг/мл) и сохранении ее активности - в контрольной группе (145±42 нг/мл).

При оценке общего состояния пациенток на 3-4 день после операции наблюдали меньшую степень гиперемии и болезненности в области раны у больных опытной группы. В этой же группе к моменту выписки из стационара двигательная активность пациенток оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе.

Вывод. Применение дерината в послеоперационном периоде у пациенток с гнойными заболеваниями придатков матки способствует активизации процессов репарации, что подтверждается клиническими данными и показателями функциональной активности фагоцитов крови и местного иммунитета.

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА2 В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА

Плужников М.С., Катинас Е.Б., Рябова М.А., Карпищенко С.А., Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Тотолян Арег А.

Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) – наиболее часто встречающаяся опухоль верхних дыхательных путей, ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Выделяемые по времени начала заболевания, ювенильная и взрослая формы заболевания гистологически идентичны, но различны по клиническому течению: для ювенильного папилломатоза характерно частое рецидивирование и высокая распространенность, а у взрослых есть риск малигнизации папиллом.

Целью работы было выявить особенности системного и местного иммунитета при РРП, оценить клиническую и иммунологическую эффективность местной терапии рекомбинантным интерфероном-альфа (IFN-α) и определить клинические и лабораторные показания к его назначению.

Под наблюдением находился 41 больной РРП (26 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 16 до 69 лет. Исследование включало: клинический осмотр, гистологическое исследование папиллом, определение ДНК ВПЧ в папилломах методом ПЦР, определение фенотипа циркулирующих в крови лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺) методом проточной цитофлуориметрии. В ларингеальном секрете определялись уровни IFN-γ, TNF-α, GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-10 методом мультиплексного иммуноанализа. Контрольную группу составили здоровые лица молодого возраста (n=6, 18-30 лет).

У всех больных РРП исходно выявлено снижение функциональной активности Т-лимфоцитов при сохранении их количественных соотношений в пределах нормы и выраженное снижение количества Т-киллеров и естественных киллеров. В ларингеальном секрете обнаружены повышенные уровни цитокинов, модулирующих ответ по Th1-типу (IFN-γ и TNF-α). Кроме того, выявлен высокий уровень IL-4, характерный для развития оппортунистического Th2-ответа.

Ингаляции 1 млн. ЕД препарата «Интераль» или «Роферон» проводились 1 раз в день, курсовая доза составляла 10-15 млн. ЕД.

Эффективность лечения составила 45,5%, при полном регрессе опухоли и 45% при частичном регрессе. Наибольший эффект наблюдался при часто рецидивирующем ювенильном папилломатозе с агрессивным течением и гистологической картиной активно пролиферирующей опухоли. У больных с полным регрессом опухоли в ларингеальном секрете выявлены исходно высокие уровни TNF. В процессе лечения IFN-α отмечен рост уровней цитокинов, модулирующих иммунный ответ по Th1-типу (IFN-γ, IL-12, IL-2) и GM-CSF, снижение исходно высокого уровня IL-10, снижение уровней IL-4 и IL-13. При частичном регрессе опухоли уровни IFN-γ, IL-12, IL-2 и GM-CSF снижались по сравнению с исходными значениями и на протяжении всего курса лечения колебались в пределах нормальных значений, после отмены препарата наблюдался рост уровней IL-4 и IL-13.

При анализе субпопуляций лимфоцитов в периферической крови после лечения была отмечена тенденция к нормализации количества естественных киллеров и лимфоцитов положительных по CD25, однако выявленные изменения были статистически недостоверны.

Таким образом, местная терапия рекомбинантным IFN-α эффективна при ювенильном папилломатозе с агрессивным течением. В качестве прогностического признака эффективности местной интерфероновой терапии может служить исходно высокий уровень TNF-α в ларингеальном секрете, а показателями эффективности лечения – положительная динамика со стороны IFN-γ, IL-2 и IL-12.

АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ И ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА IN VITRO НА ЕГО ИНТЕНСИВНОСТЬ

Подгайная Е.А., Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р., Фирсова А.С.

Институт фтизиатрии и пульмонологии АМН, Киев, Украина

В настоящее время отмечается рост популярности системных и ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении хронических заболеваний органов дыхания как специфического, так и неспецифического генеза. Однако, несмотря на высокую противовоспалительную активность ГКС,

общепризнанным является также иммунодепрессивный эффект данных препаратов. Учитывая, что процессы апоптоза оказывают существенное влияние на все этапы функционирования иммунной системы, особенно при наличии хронических заболеваний, значительный интерес представляет определение характера действия ГКС на интенсивность апоптоза иммунокомпетентных клеток с целью уточнения механизма их действия и целесообразности применения данных препаратов в комплексном лечении больных с заболеваниями легких. **Цель исследования:** сравнительное изучение интенсивности апоптоза лимфоцитов периферической крови (ПК), а также действия дексаметазона *in vitro* на активационный апоптоз лимфоцитов у больных туберкулезом легких и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). **Материалы и методы.** Проведено иммунологическое обследование 26 больных туберкулезом легких (у подавляющего большинства которых была инфильтративная форма), 19 больных ХОЗЛ и 22 практически здоровых лиц. Определено количество апоптотических лимфоцитов в ПК, интенсивность активационного апоптоза лимфоцитов под действием неспецифического митогена ФГА и влияние дексаметазона *in vitro* на уровень апоптоза активированных лимфоцитов. Идентификацию апоптоза проводили морфологическим методом после окраски препаратов красителем Хёхст 33342. **Результаты.** Установлено, что содержание апоптотических лимфоцитов в ПК больных (как при ХОЗЛ, так и при туберкулезе) было достоверно ниже соответствующего показателя у здоровых лиц. Уровень активационного апоптоза лимфоцитов *in vitro* при туберкулезе превышал норму вдвое ($19,8 \pm 1,7\%$ и $9,5 \pm 1,3\%$ соответственно). У больных ХОЗЛ интенсивность апоптоза после активации лимфоцитов ФГА статистически не отличалась от нормы. Анализ результатов изучения действия дексаметазона на модели активационно-индуцированного апоптоза показал разнонаправленное его влияние на лимфоциты обследованных пациентов. Было определено, что при ХОЗЛ, как и у здоровых лиц, дексаметазон проявляет себя в качестве индуктора апоптоза активированных лимфоцитов. У большинства больных туберкулезом дексаметазон *in vitro* оказывает антиапоптотическое действие, достоверно снижая апоптоз лимфоцитов, предварительно активированных ФГА. Таким образом, проведенные исследования показали наличие при заболеваниях легких нарушений интенсивности апоптоза лимфоцитов, которые при туберкулезе и ХОЗЛ существенно отличаются. При исходно сниженном содержании апоптотических лимфоцитов в ПК у больных обеих групп, уровень апоптоза активированных *in vitro* лимфоцитов у больных ХОЗЛ мало отличается от нормы, тогда как при туберкулезе этот показатель двукратно её превышает. Определено, что дексаметазон оказывает различное действие на активационный апоптоз лимфоцитов при ХОЗЛ и туберкулезе. Установленное модулирующее влияние дексаметазона на апоптоз активированных лимфоцитов способствует уточнению механизма действия глюкокортикостероидов при их использовании в комплексной терапии туберкулеза легких и ХОЗЛ.

ИММУНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА МОДУЛЯТОРОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Пронин А.В., Николаева Т.Н., Зорина В.В.

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва, Россия

Иммуномодуляторы бактериального происхождения (ИМП) и пробиотики обладают высокой биологической

активностью, оказывая влияния на факторы как неспецифической резистентности организма к инфекции, так и на специфический иммунитет, и применяются в комплексных схемах лечения и профилактики различных нозологических форм заболеваний.

Препарат «Сальмозан», разработанный в ГУ НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи, представляет собой безбелковый и безлипидный полисахарид О-соматического антигена *S.typhi abdominalis* 4446, в настоящее время используется для лечения и профилактики инфекционных заболеваний у животных. Бактерии *Lactobacillus acidophilus* 100Аш входят в состав пробиотического препарата «Ацилакт» (ФГУН МНИИЭМ им.Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора), применяющегося с высокой эффективностью при лечении острых и хронических форм патологий желудочно-кишечного тракта, заболеваниях слизистой полости рта и женской половой сферы.

Цель работы: изучение протективных и иммуномодулирующих свойств препарата «Сальмозан» и бактерий *L.acidophilus* 100Аш.

Задачи: изучить протективную активность «Сальмозана» при заражении мышей СВА бактериями вирулентных штаммов *Kl.pneumoniae* и *Ps.aeruginosa*. Изучить действие «Сальмозана» и штамма *L.acidophilus* 100 Аш на пролиферацию и функциональную активность Т- и В-лимфоцитов и цитотоксические функции ЕК-клеток селезенки мышей при самостоятельном и совместном введении модуляторов. Изучить влияние «Сальмозана» и *L.acidophilus* 100 Аш на выработку фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (МИФ), клетками пейеровых бляшек (ПБ) и селезенки мышей СВА.

Материалы и методы: бактерии *Kl.pneumoniae* (в/в 1×10^4 КОЕ/мл), *Ps.aeruginosa* (в/бр 1×10^4 КОЕ/мл), *L.acidophilus* 100Аш (per os 1×10^8 КОЕ/мл), препарат «Сальмозан» (0,02, 0,2, 2,0, 20,0 и 50 мкг/мл).

Пролиферация спленоцитов и функциональная активность иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов изучены в реакции бласттрансформации (РБТЛ). Проведен анализ цитотоксической активности ЕК-клеток селезенки. Продукция МИФ клетками ПБ и селезенки определялась в реакции торможения миграции макрофагов (РТММ).

Результаты. Показана, зависящая от дозы, протективная активность «Сальмозана». Наибольший эффект при заражении мышей вирулентным штаммом *Kl.pneumoniae* отмечен в дозах 20,0 мкг/мл и 0,2 мкг/мл (83% и 67%, соответственно). Выживаемость животных, зараженных *Ps.aeruginosa*, составила 50% при дозе препарата 20,0 мкг/мл.

Оценка влияния «Сальмозана» на пролиферацию спленоцитов в условиях *in vitro*, выявила модулирующий эффект препарата. Наибольший уровень включения ^3H -тимидина спленоцитами отмечен при дозе 0,2 мкг/мл.

Сенсибилизация экспериментальных животных «Сальмозаном» в дозе 10 мкг/мышь не вызывает усиления пролиферативной активности иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов селезенки.

Анализ влияния «Сальмозана» в дозах 20,0 мкг/мл и 0,2 мкг/мл на цитотоксическую активность спленоцитов в условиях *in vitro* показал увеличение индексов цитотоксичности в 6-7 раз, по сравнению с контрольными значениями.

Сенсибилизация мышей «Сальмозаном» в дозе 10 мкг/мышь усиливает продукцию МИФ клетками ПБ на 7 сутки.

Таким образом, препарат «Сальмозан» оказывает протективный и иммуномодулирующий эффекты, активирует реакции клеточного иммунного ответа.

Исследования влияния бактерий *L.acidophilus* 100Аш на показатели клеточных иммунных реакций выявили усиление пролиферации интактных спленоцитов в присутствии гомологичных ультразвуковых лизатов и нативных фильтратов. Сенсибилизация мышей *L.acidophilus* 100Аш не оказывала выраженного влияния на пролиферативную активность иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов селезенки.

Показана стимуляция функциональной активности ЕК-клеток селезенки в присутствии гомологичных ультразвуковых лизатов в дозе 1×10^8 КОЕ/мл и нативных фильтратов в дозе 1×10^9 КОЕ/мл *L.acidophilus* 100Аш.

Бактерии *L.acidophilus* 100 Аш стимулировали продукцию МИФ на 7 сутки после сенсибилизации животных иммунокомпетентными клетками ПБ и селезенки в равной степени.

Оценка комплексного влияния «Сальмозана» и *L.acidophilus* 100 Аш выявила существенное усиление показателей пролиферации иммунокомпетентных клеток, в большей степени Т-лимфоцитов, и, в меньшей, В-клеток, по сравнению с введением препарата и бактерий *L.acidophilus* 100Аш отдельно. Активация цитотоксических функций ЕК-клеток селезенки в данных условиях эксперимента не выявлена.

Одномоментная сенсибилизация мышей препаратом «Сальмозан» и *L.acidophilus* 100Аш приводила к усилению продукции МИФ клетками лимфоидных органов по сравнению с аналогичными показателями при введении одного препарата. Полученные данные свидетельствуют о способности «Сальмозана» и ЛАБ активировать клетки миелоидно-моноцитарного ряда и стимулировать выработку данного цитокина Т-лимфоцитами.

Заключение. Таким образом, установлен взаимоусиливающий эффект препарата «Сальмозан» и бактерий *L.acidophilus* 100Аш при одномоментной сенсибилизации животных на пролиферацию иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов, выработку МИФ клетками ПБ и селезенки. Исходя из полученных результатов, перспективным является создание комбинированных препаратов на основе иммуномодуляторов и пробиотических ЛАБ для иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных и соматических заболеваний.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ. ЭФФЕКТ ЛАСТИКА.

Пухальский А.Л.¹, Шмарина Г.В.¹,
Сабельников А.², Алешкин В.А.³

¹Медико-генетический научный центр РАМН,
Москва, Россия;

²Восточно-Каролинский университет, Гринвилл,
Северная Каролина, США;

³Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Алкилирующие препараты, прежде всего циклофосфамид (Цф) и мелфалан (Мф), первоначально были синтезированы для лечения злокачественных новообразований, затем получили применение в качестве иммунодепрессантов, а в настоящее время все шире используются как иммуномодуляторы. При этом, если в практической медицине такое применение алкилирующих агентов носит в достаточной мере эмпирический характер, то в сфере экспериментальных исследований иммуномодулирующие

свойства этих препаратов имеют строгое теоретическое обоснование. Так, в опытах на животных было установлено, что Цф избирательно элиминирует регуляторные Т-клетки (Treg), ранее идентифицировавшиеся как Т-супрессоры [1]. В экспериментах *in vitro* было показано, что такая элиминация связана со способностью алкилирующих агентов блокировать проведение сигнала от поверхностных клеточных рецепторов, в частности, от рецептора для IL-2 (IL-2R) [2]. Хорошо известно, что для Treg этот цитокин является главным фактором выживания. В то же время, объяснить эффективность терапии нецитостатическими дозами алкилирующих препаратов только за счет элиминации Treg не представляется возможным. Следует заметить, что благоприятный эффект был получен как в отношении заболеваний, требующих иммуносупрессии (рассеянный склероз, болезнь Крона, васкулиты, диффузный пневмосклероз) [3], так и в отношении заболеваний, при которых скорее показана иммуностимуляция (лимфома, меланома) [4]. Трудно также объяснить длительность ремиссии, наступающей после короткого лечебного курса. Такое амбивалентное действие алкилирующих препаратов наводит на мысль о существовании некоего общего механизма, который включается при воздействии низких, а иногда и сверхнизких доз алкилирующих препаратов на клетки иммунной системы. Патогенез всех перечисленных выше заболеваний связан с aberrантным иммунным ответом. Однако, если у больных с аутоиммунной патологией имеет место чрезмерное воспаление, обусловленное гиперактивацией Т-эффекторов и дефектной функцией Treg, то при опухолевом процессе, наоборот, гиперактивации Treg сопутствует дефектная функция цитотоксических Т-лимфоцитов. Как уже говорилось выше, алкилирующие агенты блокируют проведение сигнала от различных поверхностных рецепторов клетки, включая IL-2R. Этот рецептор конститутивно экспрессируется Treg, а также представлен на мембране активированных Т-эффекторов. И те, и другие клетки, лишённые способности воспринимать сигнал от IL-2, обречены на гибель. Таким образом, при введении алкилирующих препаратов в нецитостатических концентрациях главные персонажи иммунного ответа (Т-клетки эффекторы и Treg) первыми покидают сцену. Вместе с ними элиминируются и клетки памяти, которые также конститутивно экспрессируют IL-2R. На место погибших иммунокомпетентных клеток приходят наивные Т-лимфоциты, которые под воздействием внешних факторов (антигены, адьюванты, цитокиновый и гормональный профиль) дифференцируются в новые клетки-эффекторы и Treg. В результате наступает состояние, которое мы назвали «эффектом ластика», когда память о характере иммунного ответа оказывается стертой, и иммунная система получает возможность начать иммунный ответ в очаге воспаления как бы с «чистого листа». В каком направлении будет происходить это новое «программирование» в значительной степени зависит от условий, в которых происходит дифференцировка наивных Т-клеток. Так, при введении больному адьювантов (например, противоопухолевой вакцины) следует ожидать преобладания ответа по типу Th1, а в случае применения глюкокортикоидов – по типу Th2.

Выводы. 1. Иммуномодулирующая активность алкилирующих препаратов носит уникальный характер, что связано со способностью этих соединений блокировать проведение сигнала поверхностными рецепторами клетки. 2. Происходит избирательная элиминация клеток, определяющих характер иммунной реакции, – активированных

Т-эффекторов и Т-супрессоров (Treg). 3. Память о характере иммунного ответа оказывается стертой (эффект ластика) и иммунная система может быть «запрограммирована» заново.

Литература

1. Yasunami R. & Bach J.-F. // *Eur. J. Immunol.* - 1988/ - Vol. 18. - P. 481-484.
2. Pukhalsky A.L. & Shmarina G.V. // *Pharmacology.* - 2001. - Vol. 62. - P. 129-432.
3. Stallmach A. et al. // *Gut.* - 2003. - Vol. 52. - P. 377-382.
4. Turk M.J. et al. // *J. Exp. Med.* - 2004. - Vol. 200. - P. 771-782.

ВЛИЯНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА «ЭНСОРАЛ» НА НЕЙРОИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И КОМОРБИДНЫМИ ПОГРАНИЧНЫМИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Ракша-Слюсарева Е.А., Жданок Ю.И., Воробьева В.Г., Слюсарев А.А., Выдумчик Г.Ф., Пиманенко Н.Ю., Бусурин М.Ю.

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького;

НИИ медицинских проблем семьи ДонГМУ, Донецк, Украина

Продукция медиаторов воспаления (МВ) является одним из ключевых звеньев патогенеза бронхиальной астмы (БА). Посредством цитокинов МВ усугубляют дезинтеграцию гипоталамических механизмов регуляции и адаптации респираторной системы, и способствуют развитию или декомпенсации пограничных нервно-психических расстройств (ПНПР).

С целью разработки нового метода комплексного лечения БА у детей (мальчиков – 25, девочек – 42) с ПНПР исследована сравнительная эффективность энтеросорбента «Энсорал». Основная (ОГ; n=37) и контрольная (КГ; n=30) группы были рандомизированы по полу, возрасту (11-17 лет), особенностям клинической картины коморбидных заболеваний. У детей с БА II (18) и III (49) степени тяжести выявлены одно или несколько ПНПР: соматоформная вегетативная респираторная дисфункция (23), специфические фобии (19), тревожная субдепрессия (17), органические расстройства личности (15), генерализованное тревожное расстройство (11), обсессивно-компульсивное расстройство (10), ночные кошмары (7) и ужасы (4). У 41 (61,2%) больного коморбидные заболевания протекали на резидуально-органическом фоне, который был представлен отдаленными последствиями перинатальной (32) и бытовой (17) черепно-мозговой травмы и отравления окисью углерода (4). У 2 пациентов накануне исследования был обнаружен церебральный липидоз. Базовую терапию БА осуществляли в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии по лечению БА (1998) с при-

менением ингаляционных кортикостероидов и β_2 -адреномиметиков в адекватных возрастных дозировках. В ОГ комплексную терапию сочетали с «Энсоралом» («Белбиофарм», Белоруссия) в дозе 0,4 г (1 болюс) x 2 раза в сутки в течение 3-х недель. Динамику каждого симптома и симптомокомплекса в структуре БА и ПНПР оценивали в условных баллах с использованием профильных клинических шкал.

Результаты ($X \pm \sigma$) сравнительной эффективности «Энсорала» в комплексной терапии детей с БА и ПНПР приведены в таблице.

Выводы. Эффективная элиминация избыточных медиаторов воспаления приводит к существенному сокращению сроков купирования обострений бронхиальной астмы. Применение энтеросорбента «Энсорал» в комплексной терапии бронхиальной астмы способствует более полной редукции коморбидных пограничных нервно-психических расстройств. Положительный клинический эффект особенно отчетливо выражен у пациентов с отдаленными последствиями перинатальных и бытовых черепно-мозговых травм и отравления окисью углерода.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Рождественская Ю.В., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Орлов М.Д., Кашуба Е.В., Ханипова Л.В., Князева Е.Ф., Черемных Л.Г., Лобаевич В.Ю., Чернышкова М.В., Тюленев А.А.

ФГОУ ВПО ТюмМА Росздрава;

Областная инфекционная клиническая больница;

Центр охраны материнства и детства;

Фирма «Биотех», Санкт-Петербург,

Тюмень, Россия

Проблема терапии клещевого энцефалита не теряет своей актуальности и в настоящее время. По мнению как отечественных, так и зарубежных исследователей в области инфектологии, одними из перспективных направлений признаются рекомбинантные препараты цитокинов, обладающие прямым замещающим действием и оказывающие различные индуктивные эффекты.

Цель настоящей работы - изучить влияние ронколейкина на клиническое течение и иммунный ответ больных менингеальной формой КЭ, провести корреляционный анализ межиммунных связей. Ронколейкин назначался 29 пациентам в возрасте от 20 до 75 лет на 1-2 неделе заболевания, наряду с традиционной терапией, в суточной дозе 0,5 мг подкожно 3 раза через 48 часов. Контрольную группу составили 29 пациентов, сопоставимых по форме и тяжести клещевого энцефалита, получавших традиционное лечение. Фенотип лимфоцитов оценивался на 3-4 неделе клещевого энцефалита. Изучены межиммунные взаимосвязи в острый период КЭ на 1-2 и 3-4 неделях на фоне

Группы, количество пациентов	Редукция обострения БА, дни		Редукция ПНПР (21-й день КТ), %	Изменение показателя по завершении КТ		
	25%...50% <	100%		ОФВ ₁ , %	IgE, нг/мл	IL-4, пкг/мл
ОГ, 37	3,1 ± 1,1	8,9 ± 2,2**	71,9 ± 5,8**	+28,1 ± 1,9**	-482,7 ± 49,1***	-17,1 ± 1,6**
КГ, 30	3,7 ± 1,6	10,3 ± 2,7	56,1 ± 7,3	+17,5 ± 2,3	-371,5 ± 52,3	-13,1 ± 2,0
ОГ: ОФ, 23	4,2 ± 2,7	9,2 ± 3,1*	82,4 ± 6,9***	+25,7 ± 3,3*	-431,9 ± 57,7*	-14,2 ± 2,9*
КГ: ОФ, 20	4,5 ± 2,5	11,4 ± 3,5	54,7 ± 8,2	+13,2 ± 2,7	-346,7 ± 41,4	-10,1 ± 2,1

Примечания: ОФ – пациенты с резидуально-органическим фоном и церебральным липидозом; ОФВ – объем форсированного выдоха на 1-й минуте; * P < 0,05; ** P < 0,01; *** P < 0,001.

ОГ-КТ

ОГ-КТ

ОГ-КТ

традиционной терапии и после применения ронколейкина. Вычислялись процент достоверных связей (ПДС), коэффициент тесноты связи (КТС) и средняя интенсивность связей (СИС).

Применение ронколейкина не влияло на частоту клинических проявлений менингеальной формы КЭ, поскольку препарат назначался на фоне развернутой клинической картины заболевания. В обеих группах одинаково часто регистрировались общемозговые, менингеальные симптомы интоксикации. У больных, получавших в комплексной терапии ронколейкин, выявилась тенденция к снижению длительности основных симптомов и синдромов. Более быстро купировались общеинфекционная (лихорадка $6,77 \pm 0,42$ против $7,5 \pm 0,38$; головная боль - $8,03 \pm 0,81$ против $10,21 \pm 0,76$; симптомы интоксикации - $10,9 \pm 1,19$ против $11,2 \pm 0,83$) и менингеальная симптоматика (менингеальный синдром - $7,34 \pm 0,59$, против $8,59 \pm 0,9$). Выявлены достоверные различия в длительности таких симптомов, как нистагм ($6,75 \pm 1,4$ против $11,2 \pm 1,6$ $p < 0,05$) и мозжечковые нарушения ($8,09 \pm 0,92$ против $13,1 \pm 1,27$), что говорит о меньшей длительности внутричерепной гипертензии у пациентов, получавших ронколейкин. У пациентов, получавших ронколейкин, экспрессия маркеров клеточного звена на 3-4 неделе заболевания нормализовалась ($CD3^+ 68,8 \pm 0,96$, $CD4^+ 38,83 \pm 1,54$, $CD7^+ 78,11 \pm 1,08$, $CD8^+ 23,7 \pm 1,19$). Сохранялась повышенная экспрессия маркеров адгезии и активации ($CD54^+ 45,81 \pm 3,098$, $p < 0,05$, $CD11b^+ 29,95 \pm 1,56$, $CD38^+ 47,88 \pm 1,79$, $HLA-DR 23,98 \pm 2,51$, $p < 0,05$). Происходила активная наработка иммуноглобулинов (IgA $254 \pm 24,98$ $p < 0,05$, IgM $216 \pm 12,9$, $p < 0,05$, IgG 1347 ± 75), которые превышали как нормативные показатели, так и показатели пациентов, не получавших ронколейкин (IgA $225,89 \pm 16,13$, IgM $190,63 \pm 13,25$, IgG $1203,96 \pm 62,97$, $p < 0,05$). У больных, находящихся на традиционной терапии в аналогичные сроки сохранялась депрессия показателей клеточного звена ($CD7^+ 62,1 \pm 3,41$ $p < 0,05$, $CD3^+ 61,94 \pm 1,85$, $CD4^+ 36,59 \pm 1,34$, $p < 0,05$) и маркеров активации ($CD38^+ 38,88 \pm 2,51$ $p < 0,05$), повышение экспрессии HLA-DR⁺ $17,17 \pm 1,31$, $p < 0,05$.

Анализ межмимунных взаимосвязей показал, что на 1-2 неделях КЭ ПДС составил 13,5%, КТС 0,54, СИС 0,32. В динамике на 3-4 неделях напряженность в системе снижается (ПДС 12,8%, КТС 0,44, СИС 0,25), максимально после применения ронколейкина (ПДС 3%, КТС 0,1, СИС 0,17).

Таким образом, применение ронколейкина в комплексной терапии менингеальной формы КЭ приводит к укорочению клинических признаков внутричерепной гипертензии. Иммуный ответ характеризуется более быстрым восстановлением основных показателей клеточного звена, активным антителообразованием, длительным сохранением экспрессии активационных маркеров и более низкой напряженностью межмимунных взаимосвязей.

ВЛИЯНИЕ ВИЛОНА И ЭПИТАЛОНА НА ЭКСПРЕССИЮ НЕКОТОРЫХ CD-МАРКЕРОВ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Розенберг В.Я., Бутыльский А.Н., Кузник Б.И.¹

Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом;

¹Читинская медакадемия, г.Чита, Россия

Значительные функциональные изменения различных субпопуляций лимфоцитов отмечены на всех стадиях

ВИЧ-инфекции. Вполне закономерно предположение о нарушении пептидергической регуляции функций иммунокомпетентных клеток при этой тяжелой патологии.

Целью исследования стало изучение влияния пептидных регуляторов вилон (Lys-Glu) и эпیتالона (Ala-Glu-Asp-Gly) на показатели иммунограммы ВИЧ-инфицированных пациентов в опытах *in vitro*.

Были поставлены следующие задачи: 1. Проанализировать влияние вилон и эпیتالона на показатели иммунограммы у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфопенией. 2. Проанализировать влияние вилон и эпیتالона на показатели иммунограммы у ВИЧ-инфицированных пациентов без лимфопении.

Материалы и методы. Кровь для анализов бралась утром натощак у пациентов в 3 стадии ВИЧ-инфекции (n=6) в возрасте от 21 до 28 лет. Время наблюдения на Д-учете колебалось от 2 до 4 лет, период жизни с ВИЧ-инфекцией – от 2,5 до 5 лет, половина больных имела лимфопению с числом лимфоцитов менее 700/мкл, лейкопении, тромбоцитопении, повышения СОЭ у обследованных не отмечалось.

У больных определялись показатели ОАК с использованием автоматического гемоанализатора ABX Micros 60, иммунограммы – на проточном цитометре EpicsXL-MCL фирмы Beckman Coulter (реактивы Immunotech, поставка компании «Биохиммак») с анализом популяций $CD3^+/4^+$, $CD3^+/8^+$, $CD3^+19^+$, $CD16^+/56^+$, минорной популяции $CD3^+16^+56^+$, а также активационных маркеров HLA-DR⁺ (в том числе на моноцитах), $CD28^+$, $CD95^+$, $CD25^+$. Использовались дозировки вилон - 0,2 мкг/мл, эпیتالона - 2 мкг/мл. В качестве контроля использовался физраствор. Ставились серии опытов через 3 и 24 часа в цельной крови с последующим анализом.

Результаты. У больных с лимфопенией через 24 часа вилон значительно повышал уровень $CD3^+/4^+$ -лимфоцитов (в среднем на 22% к контролю) и снижал уровни $CD16^+/56^+$, $CD3^+HLA-DR^+$ и $CD95^+$ (от 11 до 18%). Эпیتالон довольно резко влиял лишь на NKT, снизив их уровень в 2 раза. 3-часовая инкубация с вилоном, напротив, привела к уменьшению экспрессии $CD4^+$ и $CD8^+$ на Т-клетках (на 15%), и к выраженному увеличению субпопуляций $CD19^+$, $CD28^+$, $CD95^+$, $CD25^+$ (от 23 до 44%). Эпیتالон показывал тенденции к снижению $CD3^+/8^+$, $CD28^+$ (на 15%), как и вилон повышая уровень $CD19^+$.

У пациентов без лимфопении через 24 часа вилон (на 12%) и в большей степени эпیتالон (на 18%) снижали уровень $CD3^+/4^+$ -лимфоцитов, а также NKT (соответственно в 1,5 и 2 раза), одинаково повышая при этом уровень экспрессии HLA-DR⁺ как на Т-клетках, так и на моноцитах (в среднем на 29%). Также вилон увеличивал популяцию $CD8^+/28^+$ (на 40%) и $CD25^+$ (более чем в 2 раза). После 3-х часовой инкубации оба препарата снижают число лимфоцитов с $CD95^+$ и повышают - с $CD25^+$ (на 36%).

Выводы:

1. Наличие лимфопении изменяет реактивность клеток на действие пептидов.

2. Без лимфопении действие препаратов в данных концентрациях схоже и не увеличивает число Т-хелперов, влияя в основном на экспрессию активационных маркеров.

3. На фоне лимфопении преобладает стимулирующее действие вилон на Т-хелперы (24-часовая инкубация) либо экспрессию активационных маркеров и уровень В-лимфоцитов (3-х часовая инкубация).

ВЛИЯНИЕ ЭПИТАЛОНА НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Романова Е.Н., Малезик Л.П., Сизоненко В.А., Шаповалов К.Г.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Термическая травма вызывает значительные функциональные расстройства иммунной системы и ведет к формированию иммунологической недостаточности, что усугубляет общее состояние больных. В связи с этим мы исследовали иммунокорректор эпиталон (Ala-Glu-Asp-Glu), который сконструирован и синтезирован на основе изучения аминокислотного состава комплексного пептидного препарата эпиталамина, выделенного из эпифиза мозга животных. Нами проведено обследование и лечение 92 больных в Читинском областном ожоговом центре. Возраст пострадавших варьировал от 15 до 69 лет. Ожоги возникли в большинстве случаев от действия пламени. Площадь поражения составляла от 5 до 85% поверхности тела и глубиной поражения – II-IV степени. В первой (группа сравнения) - из 52 человек, проводилась общепринятая терапия. Во второй группе больных – из 26 человек, дополнительно к стандартной терапии со 2-4 дня назначали внутримышечно эпиталон по 10 мкг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Для выявления дозозависимых эффектов третьей группе пациентов из 14 человек был назначен эпиталон по 20 мкг по аналогичной, более низкой концентрации, схеме. По глубине и площади ожога группы больных были тождественны.

На 2, 10, 20 сутки после термического повреждения определяли концентрацию иммуноглобулинов А, М, G методом ИФА. Выявлено, что на 2 сутки после ожога значительно снижена концентрация исследуемых иммуноглобулинов во всех группах. На 10 сутки в первой группе больных продолжается сохраняться значительное снижение содержания иммуноглобулинов - IgA в 1,9 раза, IgM в 6,3 раза, IgG в 3,6 раза. Во второй и третьей группах отмечается тенденция к нарастанию концентрации иммуноглобулинов, по сравнению с больными получающими общепринятое лечение. Так содержание IgA по сравнению с первой группой выше в 1,9 раза во второй группе, с увеличением дозы эпиталона разница с группой сравнения незначительная – в 0,12 раз. Содержание IgM достоверно выше во второй и третьей группах по сравнению с первой группой – в 4,1 и 3,9 раза соответственно. Концентрация IgG в 3 раза больше в группах, получавших иммуностимулирующую терапию по сравнению с больными, получающими общепринятое лечение. К 20 суткам отмечается тенденция к нормализации содержания сывороточных иммуноглобулинов у больных, получавших тетрапептид, концентрация IgA и G превышает таковую у здоровых доноров. Содержание IgA во второй и третьей группах по сравнению с группой сравнения выше в 1,7 и 1,6 раза соответственно. Динамика нарастания IgM в группах, получавших эпиталон более выражена по сравнению с первой группой – в 3,5 и в 4,5 раза соответственно. Концентрация IgG во второй и третьей группах превышает таковую по сравнению с группой сравнения в 2,2 и 3 раза. Таким образом, эпиталон повышает концентрацию сывороточных иммуноглобулинов у ожоговых больных. В группе с большей дозой тетрапептида наиболее выраженный эффект обнаружен на двадцатый день – содержание IgM выше в 1,3 раза, IgG выше в 1,4 раза по сравнению с больными, получавшими эпиталон в меньшей дозе.

В наших исследованиях выявлено, что ведущим осложнением у ожоженных является пневмония. На втором месте сепсис, на третьем ожоговая энцефалопатия, далее острые язвы ЖКТ, ТЭЛА, ОПН. У пациентов, получавших эпиталон, по сравнению с группой сравнения достоверно реже встречаются пневмонии – в 1,6 и 2,6 раза соответственно, ожоговая энцефалопатия – в 3 и 1,2 раза. В первой группе сепсис диагностировали в 1,3 раза чаще, чем во второй, в третьей группе – таких случаев нет. Во второй группе осложнения со стороны ЖКТ в 1,2 раза меньше по сравнению с первой, в третьей группе – ни одного случая стрессовых язв. В группах с использованием тетрапептида эпифиза не наблюдалось случаев ТЭЛА, острой почечной недостаточности. Частота летальных исходов в группе, получающей общепринятую терапию составила 40,4 %, во второй группе – 34,6 %, в третьей – 14,2 %.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение эпиталона в лечении ожоговой болезни является перспективным в отношении восстановления функции иммунной системы, и как следствие, приводящего к снижению частоты осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕЧЕБНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАФЕРОНА ПРИ ГРИППЕ И ДРУГИХ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Савельева К.В., Учайкин В.Ф.¹, Кладова О.В.¹, Дриневский В.П.², Осидак Л.В.², Петров В.А.³, Бобров М.В.³, Егоров В.Б.⁴, Тарасов С.А., Елфимова У.В., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А., Эшштейн О.И.

¹Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия;

²НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург, Россия;

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;

⁴Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва, Россия

Введение. В период с 2001 по 2004 гг. были проведены контролируемые клинические исследования эффективности и безопасности анаферона детского при гриппе и других ОРВИ у детей. За указанные сроки в 4-х клинических центрах России было обследовано 305 пациентов с диагнозом грипп/ОРВИ, из которых 210 пациентам был проведен лечебный курс анаферона детского, а 95 пациентов получали плацебо на фоне симптоматической терапии.

Цель и задачи. Оценить клиническую эффективность анаферона при гриппе и других ОРВИ у детей и безопасность применения препарата у данной категории пациентов.

Материалы и методы. Дизайн проведенного исследования – двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах. В исследование включались дети в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с диагнозом гриппа/ОРВИ, пациенты соответствовали также следующим критериям: 1-2-й день заболевания; острое начало заболевания; наличие симптомов интоксикации; температура тела не ниже 37,5°C; отсутствие противовирусной, антибактериальной и иммуномодулирующей терапии перед включением в исследование. Период лечения составил 7-14 дней в зависимости от тяжести заболевания и выраженности его клинических проявлений, период наблюдения – 14 дней.

Анаферон детский (сверхмалые дозы антител к гамма-интерферону человека) и плацебо назначались по схеме: в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 мин, затем в течение тех же суток еще 3 таблетки через равные промежутки времени, на 2-14-е сутки – по 1 таблетке 3 раза в день. Все пациенты также получали симптоматическую терапию: отхаркивающие препараты, капли в нос, ингаляции с отварами трав, витамины. Осмотр и оценка состояния пациентов проводились ежедневно в течение 14-ти дневного срока наблюдения. Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам: срокам нормализации температуры тела, срокам исчезновения симптомов интоксикации, срокам исчезновения катаральных симптомов. Безопасность препарата оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений, а также по изменениям лабораторных показателей общего анализа крови и мочи.

Основные результаты. Назначение анаферона детского в первые дни заболевания приводило к сокращению длительности лихорадки: у пациентов, принимавших анаферон детский, температура тела нормализовалась в среднем на 3-й день заболевания (на $2,5 \pm 0,1$ сутки), в группе плацебо – на 4-й день заболевания (на $3,8 \pm 0,2$ сутки), при этом средняя температура тела на 3 сутки заболевания составляла $36,9^\circ\text{C}$ в группе анаферона детского и $37,2^\circ\text{C}$ в группе плацебо. В группе анаферона детского также отмечалось более быстрое исчезновение симптомов интоксикации (недомогания, адинамии) – на $2,5 \pm 0,1$ сутки заболевания, в группе плацебо – на $3,5 \pm 0,2$ сутки ($p < 0,01$). Длительность катаральных симптомов составила (соответственно для групп анаферона детского и плацебо): ринита – $3,8 \pm 0,1$ и $4,7 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$), гиперемии зева – $4,5 \pm 0,1$ и $5,3 \pm 0,1$ дня ($p < 0,001$), кашля – $3,5 \pm 0,1$ и $5,1 \pm 0,2$ дня ($p < 0,001$). Лечение анафероном детским способствовало уменьшению и частоты осложнений ОРВИ: частота гнойного ринита снижалась с 12% (в группе плацебо) до 5% (в группе анаферона). У пациентов, состояние которых требовало назначения антибиотиков, применение анаферона детского также значительно сокращало сроки заболевания. Анаферон детский хорошо переносился пациентами. Нежелательные явления, в том числе аллергические реакции, на фоне лечения не были зарегистрированы. Также не отмечалось патологических сдвигов в динамике показателей общего анализа крови и мочи, колебания которых соответствовали обычному течению инфекционного процесса.

Заключение. В проведенных клинических исследованиях была показана эффективность и безопасность анаферона детского при применении его у детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с диагнозом гриппа/ОРВИ. Применение анаферона детского по лечебной схеме, начиная с 1-2-го дня заболевания, сокращает длительность его основных симптомов примерно на 30%, а также снижает частоту осложнений заболевания.

НУКЛЕОТИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Серебряная Н. Б., Калинина Н.М.¹

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия;

¹МАПО, Санкт-Петербург, Россия

Возможность нуклеотидов регулировать клеточную активность была впервые выявлена по их способности

стимулировать сокращение гладкой мускулатуры, кардиомиоцитов, активировать тромбоциты и нейротрансмиссию. Позднее определили, что нуклеотиды стимулируют и иммунокомпетентные клетки, способствуя их пролиферации, дифференцировке, хемотаксису, секреции цитокинов, высвобождению лизосомальных компонентов и образованию реактивного кислорода или оксида азота. Исследование указанных феноменов привело к открытию нескольких типов нуклеотидных рецепторов, которые в настоящее время изучены и, как оказалось, чрезвычайно широко представлены на клетках различных типов (все клетки гемопоэтической природы, нервная, мышечная ткани и др.). Рецепторы для нуклеотидов, так называемые пуриnergические P2-рецепторы, классифицированы в 2 подсемейства: P2Y и P2X. Рецепторы P2Y – типичные представители семейства гептамерных спиралевидных трансмембранных рецепторов, связанных с G-белками. P2X рецепторы сформированы белковыми субъединицами, которые формируют селективные поры в цитоплазматической мембране. Особый класс рецепторов составляют рецепторы для нуклеозида аденозина (классифицированные как P1A-рецепторы). Эти рецепторы, как и P2Y-рецепторы являются членами семейства гептамерных спиралевидных рецепторов. Различные аденозиновые рецепторы стимулируют или ингибируют фермент аденилатциклазу, а также проводят сигналы ко многим другим эффекторным системам в клетке. P1A-рецепторы также представлены на всех клетках иммунной системы. К числу иммунологических феноменов, связанных с активацией лейкоцитов через пуриnergические P2-рецепторы, относят: 1) хемотаксис лимфоцитов, 2) повышение высвобождения IL-1β из клеток, 3) активацию iNO-синтазы, 4) формирование многоядерных гигантских эпителиоидных клеток. Из Т-лимфоцитов наиболее чувствительными к пуриnergической стимуляции оказались CD4⁺CD25⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки являются наименее чувствительными, а CD4⁺ имеют промежуточную чувствительность. Следствием высокой экспрессии нескольких подтипов P2YR и P2XR-пуриnergических рецепторов на стволовых клетках крови (СКК) является то, что нуклеотиды проявляют свойства мощных ранних ростовых факторов. В то же время, на сегодняшний день в числе используемых иммунотропных препаратов имеются такие, механизм действия которых в значительной степени связан с нуклеотидной регуляцией. К числу «позитивных» регуляторов относятся препараты Деринат и Ферровир, Изопринозин, а «негативных» – препарат Метотрексат. Иммуномодулирующие свойства ДНК-содержащих препаратов Деринат и Ферровир, изучались в экспериментальных и клинических условиях уже более десяти лет. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что позитивный эффект на течение заболевания эти препараты оказывают при коррекции различных дефектов, связанных как со снижением активности иммунных реакций (пострадиационные повреждения, хронические воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии), так и при избыточной активности некоторых звеньев иммунитета (неспецифический язвенный колит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит). Кроме иммуномодулирующего эффекта, эти препараты оказывают заметное корригирующее действие при ожоговой болезни, оказывают благоприятное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, способствуют восстановлению костной ткани при переломах и остеомиелите. Механизмы многообразных эффектов ДНК-содержащих препаратов становятся понятнее

при учетывании возможностей пуринергической регуляции через P1 и P2-рецепторы.

ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА ДИНАМИКУ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Силаев А.А., Андреев Д.Б., Турмова Е.П.

Владивостокский государственный медицинский университет, Приморская краевая клиническая Больница № 1;

ДВ филиал НИИКИ СО РАМН;

Филиал ГУНИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, Владивосток, Россия

Целью исследования явилось: оценить влияние рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) на продукцию цитокинов клетками крови у больных после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Для выполнения поставленной задачи было проведено динамическое наблюдение и обследование 80 пациентов с ИБС до и после аортокоронарного шунтирования, находившихся на лечении в Краевом кардиохирургическом отделении Приморской краевой клинической больницы № 1 г. Владивостока.

Группе пациентов (из 18 чел.) к стандартной схеме лечения был добавлен рекомбинантный интерлейкин-2 (ронколейкин). Ронколейкин вводили внутривенно капельно (500000 МЕ) в 400 мл. физраствора, с добавлением альбумина в течение 4 часов в 1-е сутки после операции, и подкожно (500000 МЕ) на 3-е сутки после операции. Исследования проводились рандомизированно – группы сравнения соответствовали по полу, возрасту, виду операционного вмешательства, длительности операции. Контрольную группу составили 50 здоровых доноров Краевой станции переливания крови.

Материалами служила сыворотка венозной крови. Исследования проводились в динамике: в 1, 5, 10 сутки после АКШ. Концентрацию IL-8, IL-12p70, IL-12p40 определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов «R & D diagnostics Inc» (США).

Результаты обследования: у пациентов с послеоперационными инфекционно-воспалительными осложнениями (послеоперационная пневмония, экссудативный плеврит) применение рекомбинантного IL-2 (ронколейкина) способствовало ограничению чрезмерного увеличения уровня IL-8 в 1 сутки после АКШ и снижению уровня IL-12p40 на 5 сутки. При этом клинические проявления этих осложнений были менее выражены. У пациентов с гладким течением послеоперационного периода под воздействием ронколейкина регистрировалось повышение показателя соотношения IL-12p70/IL-12p40 к 10 суткам послеоперационного периода, преимущественно за счет снижения уровня IL-12p40. Введение ронколейкина способствовало быстрому купированию клинических проявлений, сокращению частоты послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений на 28% и периода пребывания в стационаре на $3,8 \pm 0,2$ суток.

Таким образом, назначение ронколейкина в комплексной схеме лечения кардиохирургических больных оказывает модулирующее влияние на систему цитокинов и способствует снижению послеоперационных осложнений.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РЕЦИДИВОВ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ УСПЕШНО ПРООПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ (РОС)

Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Разик Саид

ФГУ МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росздрав, Москва, Россия

Известно, что РОС ассоциируется с развитием пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) и что в патогенезе этого заболевания важную роль играет ослабление антипролиферативных факторов (ростовых, трансформирующих). Значение иммунологических сдвигов в возникновении рецидивов отслойки сетчатки, которые встречаются у 10-30% успешно прооперированных по поводу РОС больных, практически не исследовано. Изучение этого вопроса и явилось **целью** работы.

Материалы и методы. Всего обследовано 247 больных (255 глаз) с разными клиническими формами РОС и стадиями ПВР (В, С1-3, D1-3), у которых после первого хирургического вмешательства удалось добиться полного прилегания сетчатки. Длительный клинко-иммунологический мониторинг (до 1,5-2 лет) был проведен 34 больным; из них у 5 (14,7%) в сроки от 4 до 6 месяцев после операции возник рецидив отслойки. Исследовали (ИФА): цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ); аутоантитела (IgG и IgM) к S-антигену сетчатки (м.м. 48 кДа). Тест-пробы: сыворотка крови (СК) до и после операции (на 8-й, 14-й, 21-й дни, затем - ежемесячно); субретинальная жидкость (СРЖ), полученная во время операции.

Результаты. Предоперационный скрининг показал, что в патогенезе ПВР при РОС кроме факторов, регулирующих собственно пролиферацию, участвует целый ряд иммуномедиаторов, опосредующих хемотаксические и воспалительные реакции (все исследованные цитокины, кроме IL-4 и IL-10). Показано, что ранние стадии ПВР (В-С2) ассоциируются главным образом с системными иммунными сдвигами, а поздние (С3-Д3) – с усилением местных реакций, при неадекватной клинической ситуации нормализации содержания цитокинов в СК. Последнее может быть следствием качественных изменений и углубления нарушений в общей системе иммунорегуляции.

Установлено, что угроза рецидива отслойки сетчатки зависит как от локальных, так и системных иммунологических сдвигов. Определены критерии риска: гиперпродукция TNF α и, в значительно меньшей степени, его синергистов – IL-1 β и IL-6 в СРЖ; усиление выработки TNF α , IL-1 β , IL-8, IFN γ в СК в пред- и, особенно, в послеоперационном периоде. Прогностическая информативность этих тестов проявлялась задолго до возникновения рецидивов отслойки сетчатки, что имеет особое значение при определении подходов к их профилактике.

Показано, что тканеспецифические антитела к S-антигену сетчатки (в основном - IgM; редко-IgG) являются определенным индикатором ее поражения: накапливаются по мере прогрессирования заболевания и исчезают на терминальных стадиях. Однако, существенного влияния на развитие рецидивов отслойки они не оказывали, что свидетельствует об ограниченной патогенетической роли.

Заключение. Таким образом, усиленная выработка хемотаксических и провоспалительных цитокинов на уровне глаза и/или всего организма вносит существенный вклад в патогенез ПВР при РОС и является предпосылкой рецидивов отслойки сетчатки у успешно проопериро-

ванных больных, Полученные данные определяют необходимость усиления пред- и послеоперационной иммуносупрессивной терапии (локальной и/или системной) и коррекции иммунологического дисбаланса – в случаях его выявления в ходе клинико-иммунологического мониторинга.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛОКАЛЬНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Снимщикова И.А., Халилов М.А.,
Лялюхина Е.И., Шманева И.А., Анцупова В.С.,
Колчева О.В.**

*Медицинский институт Орловского
государственного университета, Орел, Россия*

Одной из актуальных проблем современной педиатрии остается профилактика и лечение воспалительных заболеваний кожи, распространенность которых не имеет тенденции к снижению. Угревая болезнь поражает до 85% детей, преимущественно подросткового возраста. Результаты лечения различных форм угревой болезни, несмотря на использование широкого арсенала лекарственных средств и способов воздействия на пораженную кожу, не удовлетворяют полностью дерматологов и педиатров. Длительное лечение, значительные материальные затраты, частые осложнения, косметические изъяны – это все требует изыскания новых путей, совершенствования уже имеющихся способов терапии данной группы больных. Многочисленные исследования показывают сложный мультифакторный характер патогенеза угревой болезни, ведущую роль в котором играют иммунные нарушения. В связи с этим целью работы явилось повышение эффективности лечения угревой болезни у подростков путем разработки и оценки клинической эффективности способа локального применения препарата миелопид (композит свиных миелопептидов) путем мезотерапии. Основную группу составили 20 подростков с различными формами угревой болезни: папуло-пустулезной (7 человек), папулезной (8 пациентов) и конглобатными угрями (5 больных, соответственно), получавших локальную иммунокоррекцию. В контрольную группу были включены 20 пациентов, которым проводилась традиционная терапия. В обе группы были отнесены подростки, сопоставимые по полу, возрасту и характеру патологического процесса в коже. На фоне стандартной терапии угревой болезни (местной и системной) пациентам проводилась мезотерапия с включением в мезотерапевтический коктейль препарата миелопид в концентрации 1,5 мг/мл. Процедуру локальной иммунокоррекции осуществляли путем эпидермального напшажа с интервалом в 7 дней. Полный курс лечения составил 10 процедур.

Результатами проведенных исследований установлено, что включение в комплексное лечение подростков локальной иммунокоррекции препаратом миелопид сопровождалось регрессом высыпаний, прекращением появления новых элементов и уменьшением воспалительного компонента к четвертой процедуре у 100% больных. Это сочеталось с положительной динамикой исходно нарушенных показателей цитокинового статуса пациентов. Таким образом, полученные данные показывают перспективность включения в комплексное лечение подростков с различными формами угревой болезни локальной иммунокоррекции препаратом миелопид.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В МОДУЛЯЦИИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПОЛИОКСИДОНИЕМ И БАКТЕРИЯМИ РОДА *LACTOBACILLUS* У ПАЦИЕНТОВ С ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА

**Снопков В.Н., Бейсембаева Г.А.,
Алмагамбетов К.Х.**

*Карагандинская государственная медицинская академия, Областная клиническая больница,
Караганда;*

Республиканская коллекция микроорганизмов МОН РК, Астана, Казахстан

Введение. Система цитокинов в настоящее время определяется как самостоятельная система регуляции защитных реакций организма (Ярилин А.А., 1997; Тотолян А.А., 1999; Ершов Ф.И., 2002).

В норме в организме устанавливается и поддерживается баланс между протективным иммунитетом слизистых оболочек ЖКТ и антигенами собственной микрофлоры – оральная толерантность (Бондаренко В.М. и др., 2004; Ericsson K. L., Hubbard N. E., 2000 et al.).

При анализе микрофлоры кишечника за 5 лет у лиц различного возраста, проживающих в регионе Центрального Казахстана, установлено, что практически у всех обследованных с различными клиническими формами аллерго-иммунопатологией выявляются изменения в микрофлоре кишечника со снижением локальной защиты (Снопков В.Н., 2002). При разработке тактики лечения дисбактериоза кишечника в условиях экологического неблагополучия в нашем регионе, мы исходили из принципов назначения препаратов, восстанавливающих рост нормальной защитной флоры – лактобактерии, бифидобактерии, колибактерии (при сниженных показателях) без назначения антибактериальных препаратов, подавляющих рост условно-патогенной микрофлоры. При этом обязательным условием для приживания имплантируемых живых микроорганизмов является назначение иммуномодулирующих препаратов (полиоксидония, кипферона).

Казахстан обладает уникальными культурами молочнокислых бактерий, естественно контаминирующих в кумысе, в шубате, лечебные свойства которых издавна известны. Представители молочнокислых бактерий являются продуцентами витаминов, иммуноглобулинов, антибиотиков; бактерии рода *Lactobacillus* проявляют противоопухолевую активность (Цой И.Г., Шарманов Т.Ш. с соавт., 2000-2003 гг.).

Целью настоящего исследования явилось изучение провоспалительных (IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных (регуляторных) – IL-4, эндогенного антагониста рецепторов IL-1 – IL-1ra цитокинов в сыворотке крови 40 пациентов в возрасте 20 – 50 лет с аллерго-иммунопатологией и с дисбиотическими изменениями кишечника на фоне коррекции полиоксидонием (1 курс N 10 *per os* - 12 мг ежедневно или N 5 в/м 6 мг через 48 часов); а затем бактериями рода *Lactobacillus* в течение 20 дней с использованием пробиотических препаратов российского производства.

Методы исследования. Содержание цитокинов оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями, прилагаемыми производителями тест-систем (Вектор-Бест, Россия). Оптическую плотность регистрировали на микропланшетном фотометре iEMS Reader (Thermo Labsystems, Финляндия). Концентрацию цитокинов в сыворотках крови рассчитывали по калибровочной кривой (в пг/мл).

Для оценки эффективности проводимого лечения дисбактериоза использовали следующие временные критерии: клиническое улучшение при адекватной терапии наступает через 10 дней, а бактериологическое – через 1 месяц.

Как показали результаты настоящего исследования, у пациентов отмечалось увеличение продукции IL-1ra, провоспалительного цитокина IL-8 и противовоспалительного IL-4 по сравнению с соответствующими показателями у здоровых доноров нашего региона ($30,0 \pm 5,4$ и $16,5 \pm 4,2$ пг/мл, что свидетельствует о преобладании Th-2 - пути иммунного ответа).

Содержание TNF α в крови также было более высоким ($30,0 \pm 2,4$ пг/мл по сравнению с $2,6 \pm 0,4$ пг/мл у здоровых). Следует отметить, что в 80% случаев уровень сывороточного IFN γ был сниженным, или находился на нижней границе нормы.

Установлено, лактобактерии (ЛБ) на фоне применения полиоксидония способны оказывать комплексное воздействие: с одной стороны, наблюдается выраженная стимуляция факторов естественного иммунитета и продукции (IL-1ra, TNF α) клеточно-опосредованных иммунных реакций, с другой стороны, под влиянием ЛБ происходит активация системной продукции IFN γ , что приводит к стабилизации защитного барьера слизистой оболочки кишечника и восстановлению иммунологической толерантности.

Механизм позитивного иммуномодулирующего эффекта свидетельствуют о способности защитной лактофлоры влиять на цитокиновую сеть.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА IL-2 (РОНКОЛЕЙКИНА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЧАСТИЧНОЙ АДЕНТИЕЙ

Соломин В.Н., Махов В.А.

Стоматологическая клиника «Новодент», Новокузнецк, Россия;

МЛПУ Зональный перинатальный центр, Новокузнецк, Россия

Интерлейкин-2 (IL-2) относится к ключевым цитокинам, инициирующим развитие специфического иммунного ответа. В организме человека IL-2 проявляет множественное иммуностимулирующее действие. Прежде всего IL-2 является основным Т-клеточным ростовым фактором, определяющим пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, что приводит к появлению субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов памяти и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ).

Целью настоящей работы было изучить особенности течения воспалительной реакции у пациентов с частичной адентией при использовании интерлейкина-2 (ронколейкина) в дентальной имплантации.

Материалы и методы: в основу работы положено изучение особенностей местной воспалительной реакции и содержания сывороточного IL-2 у пациентов в процессе дентальной имплантации. Основную группу составили 22 пациента с частичной адентией, подвергшихся дентальной имплантации с использованием на первом этапе FRP-лоскутов обогащенных препаратом IL-2 (ронколейкином). При этом мы использовали контрольное определение содержания IL-2 в слюне сыворотки, образуемым в результате приготовления FRP-лоскутов.

Контрольную группу составили 42 пациента обоего пола с частичной адентией, подвергшихся дентальной имплантации аналогичными имплантатами по общепринятой методике. В данной группе также использовались FRP-лоскуты, без каких-либо добавок.

Определение концентрации интерлейкинов в сыворотке крови выполнялось твердофазным иммуноферментным методом на тест-системе «ProCon IL-2» (Протеиновый контур-Тест, Санкт-Петербург, Россия) по инструкции изготовителя. Статистические методы: попарное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна-Уитни с использованием пакета SPSS 12 (SPSS Lab., США).

Установлено, что при местном использовании ронколейкина в комплексе проведения дентальной имплантации, статистически значимо снижается частота развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, более гладко протекает начальный период остеоинтеграции. Контрольные посевы с места оперативного доступа показали достоверное снижение числа высеваемых культуральных колоний (1,7 раза).

Также установлено, что местное использование ронколейкина, не ведет к повышению общего уровня IL-2 в периферической крови больных в ближайшем послеоперационном периоде.

Полученные результаты позволяют считать оправданным дальнейшее изучение использования межклеточных медиаторов, а именно интерлейкинов, для контроля и управления процессом воспаления и регенерации при дентальной имплантации.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА РИМОЛАНТ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН (результаты экспериментального и клинического исследований)

Спруджа Д¹., Быкова Е²., Артюх М¹., Гардюшина В¹., Скуинь Л.³, Хемий Л.², Ясюк Т.²

¹Рижский Университет им. П. Страдыня;

²Рижский Центр Репродукции, Латвия;

³Российская Медицинская Академия Постдипломного образования, Москва, Россия

В настоящее время анализ результатов рождаемости в зависимости от состояния репродуктивного здоровья мужчин (проводился анализ мужской спермы) в 61 стране за период с 1938 по 1991 годы, опубликованный в 1992 году группой датских исследователей (Carlsen E., Giwercman A. et al., 1992), и нарастающая тенденция к увеличению бездетных браков вызывает озабоченность современной медицины. В связи с этим в 1995 году была образована группа контроля качества мужского репродуктивного здоровья Северо-Балтийских стран.

Ее целью было проведение исследования репродуктивного здоровья мужчин упомянутых выше стран. Учитывая актуальность проблемы, в Латвии состоянию репродуктивного здоровья мужчин в настоящее время уделяется повышенное внимание. Среди многочисленных социальных и медико-биологических причин роста данной патологии существенное место занимает проблема изыскания методов терапии. В связи с этим получение препаратов для улучшения репродуктивного здоровья с учетом выявленных нарушений врожденного и адаптивного иммунитета чрезвычайно актуально. В 1995 году на базе

Рижского Центра Репродукции совместно с лабораториями Рижского Университета Страдыня получен новый иммуномодулятор (Римолан®), изготовленный из трофобласта плаценты человека. Разработанная технология позволила сохранить в нем природно-сбалансированные концентрации репродуктивных гормонов, цитокинов, аминокислот. Учитывая состав препарата Римолан® была поставлена цель изучить его влияние на репродуктивную систему самцов крыс. Моделью для показателей сперматогенеза и гормонального статуса были выбраны лабораторные животные - белые крысы линии Wistar.

Были поставлены следующие задачи исследования: оценить физиологические показатели контрольной (здоровой) и экспериментальных групп животных (получавших этанол, цефалексин и ацетат свинца); оценить состояние их сперматогенеза, обратив особое внимание на степень агглютинации сперматозоидов; провести гистологический анализ семенников; определить уровень репродуктивных гормонов в сыворотке крови; в конце эксперимента взвесить и рассчитать в контрольной и экспериментальной группах животных относительный коэффициент массы внутренних органов.

В результате полученных данных выявлено статистически достоверное снижение процессов сперматогенеза, повышение уровня агглютинации сперматозоидов и снижение уровня тестостерона в группе животных, получивших этанол и антибиотики. После введения Римолана® выявлено увеличение подвижности сперматозоидов у животных всех экспериментальных групп, статистически достоверно увеличено количество сперматогоний, сперматид и сперматозоидов в группе животных, получивших этанол и антибиотики; повышена интенсивность сперматогенеза, снижен процесс агглютинации сперматозоидов; повышен уровень тестостерона в сыворотке крови животных, принимавших этанол и цефалексин. Клиническую апробацию Римолана® провели среди 19 мужчин-волонтеров, у которых были диагностированы нарушения процессов сперматогенеза, наличие высоких уровней антиспермальных антител Total, IgG и IgA (abhs SERATEC – Германия), снижение уровня репродуктивных гормонов (ЛГ, Эстрадиола и Тестостерона). На основании полученных результатов отработана схема терапии.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «ПРОФЕТАЛЬ»

Суховая Д.А.¹, Хорошева Л.Р.¹, Гаврилова Т.В.¹, Черешнев В.А.¹, Родионов С.Ю.¹

¹Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

Альфа-фетопротеин - сывороточный белок онкофетоплацентарного комплекса, обладающий иммунорегулирующими свойствами, на основе которого был создан препарат «Профеталь», производимый филиалом Института физиологии и иммунологии УрО РАН ЗАО «Институт новых медицинских технологий».

Разработаны методы получения альфа-фетопротеина из сыворотки крови человека и очистки для создания лекарственной формы препарата «Профеталь». На основе разработанных методов создана технология производства лекарственной формы препарата «Профеталь» в промышленных условиях по международным стандартам GMP и ISO 9000.

Выделение и очистка альфа-фетопротеина осуществлялись методом аффинной хроматографии с использованием иммуносорбентов, полученных на основе ковалентного связывания поликлональных антител с нерастворимым носителем Sepharose CL-4B (CL-2B, CL-6B). Основными технологическими стадиями получения лекарственной формы препарата «Профеталь» являются получение сыворотки методом центрифугирования, инактивация, фильтрация через мембраны с размером пор 0,22 мкм, аффинная хроматография на сорбенте с антителами козы к альфа-фетопротеину, ультрафильтрация, очистка, включающая спиртовое осаждение и аффинную хроматографию на сорбенте с антителами кролика к иммуноглобулинам G человека, ультрафильтрацию и стерилизующую фильтрацию. Полученный раствор альфа-фетопротеина стабилизируется лиофильным высушиванием с декстранами.

Впервые разработана технология получения альфа-фетопротеина в соответствии со стандартами GMP и ISO 9000, на основе которого разработана лекарственная форма препарата «Профеталь».

Данная технология обеспечивает высокий выход и высокую чистоту производимого альфа-фетопротеина (таблица). Разработана также схема воспроизводства сорбентов, лежащих в основе технологии, для обеспечения непрерывности процесса производства альфа-фетопротеина.

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН ЧЕЛОВЕКА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ

Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т., Татарин Ю.С.

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва, Россия

Альфа-фетопротеин (АФП) человека, наиболее известный эмбриоспецифический белок, по химической структуре является гликопротеином с молекулярной массой 68-73 кД, имеющим трехдоменную пространственную организацию с характерным расположением 15 дисульфидных связей. Несмотря на стабильность в растворе, АФП обладает достаточной конформационной подвижностью и изменяет конформацию под воздействием различных факторов, таких как высокие концентрации эстрогенов и жирных кислот, изменение pH среды и др. Изменение конформации молекулы сопровождается изменением антигенных и функциональных свойств АФП. Предполагается, что в нативной молекуле АФП часть биологически активных участков скрыты внутри белковой глобулы, которые выявляются, становясь доступными для взаимодействия, лишь при изменениях конформации молекулы.

Название пробы	АФП, мкг/мл	Концентрация IgG человека (ИТД), мкг/мл	% контаминации
До второй стадии хроматографии	501,97	0,9	0,18
После второй стадии хроматографии	962,87	0	0

В составе АФП выявлен ряд участков с подтвержденной или предполагаемой биологической активностью: участки связывания эстрогенов, жирных кислот и билирубина, пептид, ингибирующий рост (GIP), мотивы гетеро- и гомодимеризации и др. Выявленный нами в составе АФП человека гептапептид LDSYQCT (АФП₁₄₋₂₀) обладает иммуномодулирующими свойствами. Нами изучаются конформационно-динамические свойства данного пептида и его аналогов, методами молекулярной динамики (МД), а также сконструирована модельная система и изучается взаимодействие эстрогенсвязывающих пептидов АФП с 17 β -эстрадиолом. Метод МД основан на расчете классических (ньютонических) траекторий движения молекулы в фазовом пространстве координат и импульсов ее атомов, и позволяет провести детальный (микроскопический) анализ конформационно-динамических процессов, происходящих в макромолекуле. Результаты анализа (данные о структуре и межмолекулярных взаимодействиях) можно сравнивать с экспериментально измеряемыми величинами, а также получать информацию о параметрах, которые трудно определить экспериментальными способами. Метод МД обеспечивает новым подходом к пониманию архитектуры и динамических свойств АФП и его пептидов, а также механизма их функционирования.

Использование методов биоинформатики является ещё одним перспективным подходом для исследования АФП. С использованием программы ClustalW (версия 1.82) и баз данных первичных структур белков Swiss-Prot и TrEMBL нами проведено попарное и множественное выравнивание последовательностей белков семейства альбуминоидных генов, к которому, наряду с СА, афамином и витамин Д-связывающим белком, принадлежит АФП. На основе полученных данных осуществлен анализ филогенетических взаимоотношений этих белков и консервативных аминокислотных остатков в функционально активных участках, что может оказаться важным для понимания взаимосвязи структуры и функции не только АФП, но и других белковых молекул.

В настоящее время нет данных рентгеноструктурного анализа АФП, его трехмерная (3D) структура еще не известна, что связано с трудностями кристаллизации этого белка. Пока не выяснена пространственная организация функционально-важных участков АФП, остаются неизученными механизмы укладки и силы, вызывающие сворачивание и разворачивание белковой глобулы АФП. Решению этих задач способствуют интенсивно развивающиеся в последнее время методы компьютерного моделирования. Наличие достаточно высокой степени сходства (39% идентичности) между аминокислотными последовательностями АФП и сывороточного альбумина (СА), для которого 3D структура установлена с помощью рентгеноструктурного анализа, предоставляет возможность для компьютерного построения модели пространственной структуры АФП на основе гомологии. Для моделирования на основе гомологии особенно важно, что трехмерная структура (способ укладки) гомологичных белков (в данном случае АФП и СА) является в большей степени консервативной, чем их первичная структура. В базе данных PDB (protein data bank) нами было обнаружено 24 варианта 3D структуры СА человека. Из них для построения модели с использованием программы MODELLER были отобраны шесть 3D структур (1AO6, 1BM0, 1E7A, 1GNI, 1HA2, 1UOR), которые были получены с высокой степенью разрешения (менее 3.0Å) и отличались друг от друга наличием или отсутствием в своем составе лиганда. Построенные простран-

ственные структуры АФП были оптимизированы с привлечением экспериментальных данных, оценены и проанализированы, включая расчет элементов вторичной структуры и расположение биологически активных участков.

ВЛИЯНИЕ ANTI-CD3 МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ НА АКТИВАЦИЮ ЛИМФОЦИТОВ В КУЛЬТУРАХ МНПК ПРИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К НПВП

Титова Л.Д.

ГНЦ - Институт иммунологии, Москва, Россия

Исследования проводились с целью определения природы реакций на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Определяли количество CD3⁺, CD3CD25⁺, CD25⁺ клеток в культурах мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) цитофлуориметрическим методом с использованием моноклональных антител (мАТ) в пробах с различной концентрацией лекарства у трех пациентов с установленной гиперчувствительностью к НПВП. Положительным контролем были пробы с ФГА. В качестве антигена использовали нестероидные противовоспалительные препараты. Параллельно ставились пробы, в которые предварительно добавляли анти-CD3 мАТ в оптимальных дозах для блока CD3 рецептора. В этих пробах показатели экспрессии CD3 молекул резко снижались (пациент "С" 1-е сутки инкубации: М=9%, n=8). При добавлении анти-CD3 мАТ определялось значительное увеличение CD3CD25⁺ клеток на третьи сутки культивирования в пробах с повышенными параметрами активированных Т-лимфоцитов в ответе на НПВП. Можно предполагать о взаимном костимулирующем эффекте анти-CD3 мАТ и лекарства в реакциях гиперчувствительности к НПВП.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОПИЧЕСКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ АДЕНОИДОВ

Толкачева Е.В., Сотникова Н.Ю., Борзов Е.В.

ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н.Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Иваново, Россия

Глоточная миндалина является периферическим органом иммунной системы, контролирующим адекватность местного иммунного ответа. Увеличение аденоидов происходит на фоне нарушения иммунологического баланса в организме как на местном, так и на системном уровне. Топическая иммунотерапия представляется целесообразной для коррекции дисбаланса и восстановления нормального иммунологического профиля.

Целью нашего исследования было выявить изменения иммунного статуса у детей 5-7 летнего возраста с гипертрофией аденоидов после лечения препаратом «Суперлимф», представляющего собой естественный комплекс цитокинов. Материалом для исследования служила периферическая кровь. Исследование проводилось до и после лечения «Суперлимфом». Относительное содержание основных популяций периферических лимфоцитов и уровень их активации определяли с помощью моноклональных антител («МедБиоСпектр», Москва) методом проточной цитометрии. Было пролечено 28 детей 5-7 летнего

возраста с диагнозом гипертрофия аденоидов 2-3 степени. Препарат вводился в носоглотку в растворе на крахмал-агаровом геле в виде капель через нос после предварительного эндоназального душа физиологическим раствором два раза в день в течение 10 дней. Топическая цитокиноterapia препаратом «Суперлимф» оказывала выраженный клинический эффект и способствовала увеличению длительности ремиссии. Анализ данных иммунологического исследования показал, что у детей с гипертрофией аденоидов до лечения было снижено по сравнению с показателями здоровых детей содержание Т-лимфоцитов и CD8⁺CD16⁺ лимфоцитов. Уровень пан-В лимфоцитов (CD20⁺) не отличался от средних показателей здоровых детей, но содержание популяции В-1 лимфоцитов с фенотипом CD20⁺CD5⁺ достоверно превышало нормативные значения. У детей с гипертрофией аденоидов отмечалась ранняя активация лимфоцитов на фоне снижения экспрессии HLA-DR⁺ антигенов и рецепторов к трансферрину на поверхности лимфоцитов. После лечения нормализовалось содержание Т-лимфоцитов, CD8⁺CD16⁺ клеток, снижался уровень В-1 (CD20⁺5⁺) лимфоцитов до средних значений здоровых детей. Таким образом, топическая цитокиноterapia приводит к снижению содержания В-1 лимфоцитов, участвующих в развитии аутоиммунных процессов и нормализует цитотоксический ответ. Стабилизация иммунологических реакций приводит к уменьшению роста аденоидной ткани. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования топической цитокинотерапии для консервативного лечения гипертрофии аденоидов.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ И АФФИНОЛЕЙКИНОМ У БОЛЬНЫХ АРТРОПАТИЧЕСКИМ ПСОРИАЗОМ

Трофимова И.Б., Денисова Е.В., Мац А.Н., Сходова С.А.

*Московский Государственный
Медико-стоматологический Университет;*

Московская ГКБ №14 им. Короленко;

НИИВС им. И.И.Мечникова РАМН, Москва, Россия

В качестве базисной терапии при инвалидирующей форме артропатического псориаза (АП) обычно используют метотрексат (М.). Препарат селективно ингибирует пролиферацию синовиальных клеток, действует противовоспалительно и иммуносупрессивно. Однако М. нередко, особенно у тяжелых больных АП, при длительном его применении вызывает лейко- и тромбоцитопению, что может быть купировано включением в терапевтический комплекс иммуноотропного препарата Аффинолейкина (А.).

Нами проводилась оценка эффективности комплексного лечения М. и А у 16 больных АП (мужчин в возрасте от 27 до 72 лет, средний возраст 56,1 лет, с I–III степенью активности поражения суставов) с определением популяционного состава γ Т-лимфоцитов до и после лечения. Контрольная группа составила 20 больных (мужчины в возрасте от 19 до 73 г.- средний возраст 56,3 лет I-III степенью активности поражения суставов.). При сравнительном клинико-лабораторном изучении эффективности проводимого лечения оказалось: 1 - снижение активности воспалительного процесса на 50%-20% у 2/3 больных, получавших М. и А., было достигнуто на протяжении 4-5 туров лечения, в группе сравнения у половины больных

на 35-20% в течении 7-9 туров лечения. 2 - в то время как у 15% больных группы сравнения при лечении М. были зафиксированы лейко- и тромбоцитопения. При лечении М. и А. Полностью стабилизировались гемограмма и «иммунограмма» (содержание клеток, несущих CD3, CD4, CD8, CD16, CD72), у 70% из них уменьшилось (практически до нормы) число CD3 γ Т-лимфоцитов.

Можно предположить, что А. при сочетании его применении с М. у больных АП сдерживает атаку γ Т-лимфоцитов на синовиальные ткани пораженных суставов и при этом потенцирует цитостатический эффект М. нивелируя его отрицательное действие.

ВЛИЯНИЕ БЕСТИМА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРВИЦИТАМИ

Угай И.Ю.

*НИИ иммунологии Челябинской государственной
медицинской академии, Челябинск, Россия*

Инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости и встречаются у 60-70 % амбулаторных больных (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995; Краснопольский В.И. и соавт., 1997). При этом воспалительные процессы в области слизистой оболочки влагалищной части шейки матки и цервикального канала обнаруживают у 15-20 % обследуемых больных (Русакевич П.С., 2000). Больных с хроническим эндоцервицитом в настоящее время относят к группе риска в отношении развития рака шейки матки (Parashari A. и соавт., 1995; Краснопольский В.И., 1997). Особое значение имеет проблема цервицита у беременных в связи с неблагоприятным его влиянием на течение гестационного процесса, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного (Долгушина В.Ф., 1991; Савельева Г.Н., 1999). На основании данных литературы следует, что при цервицитах развивается дисфункция механизмов антимикробной защиты репродуктивного тракта и системного иммунитета (Курносенко И.В. 2001; Телешева Л.Ф., 2001). Коррекция этих нарушений наряду с общепризнанной лекарственной терапией способствует более раннему и стойкому выздоровлению (Савельева Г.М. и соавт., 1999).

Исходя из этого, нами был выбран синтетический пептидный иммуномодулятор бестим, позволяющий целенаправленно корректировать дефекты иммунной системы на уровне цитокинового статуса. Оценка клинико-иммунологического эффекта данного препарата при лечении женщин с хроническими цервицитами и стала целью нашей работы. Препарат был синтезирован во ВНИИ ОЧБП (г. Санкт-Петербург). Бестим активизирует дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, повышает продукцию IL-2, значительно повышает фагоцитарную активность макрофагов, при этом отсутствует выраженное влияние бестима на продукцию свободных радикалов, что предохраняет ткани от повреждения, возникающего вследствие стимуляции фагоцитов. Это делает применение препарата относительно безопасным.

Нами было обследовано и пролечено 36 женщин с хроническими цервицитами. Использовались клинические, инструментальные (кольпоскопия, УЗИ органов малого таза) и морфологические (биопсия эктоцервикса) методы

обследования. Больным проводилось двукратное комплексное иммунологическое исследование периферической крови и цервикального секрета, которое включало в себя: определение субпопуляции лимфоцитов методом CD-типирования (CD3, 4, 8, 16, 20, 56, 95) с помощью моноклональных антител, исследование количества и функциональной активности нейтрофилов (НСТ-редуцирующая, лизосомальная, фагоцитарная), изучение уровня цитокинов (IL-1, 8, TNF α), компонентов комплемента (C1, C2, C3, C4, C5), иммуноглобулинов А, М, G методом ИФА.

Бестим назначался параллельно с этиотропными препаратами с первого дня менструального цикла в/м в течение 5-ти дней 1 раз в сутки в дозе 100 мкг.

Критериями эффективности проведенной терапии служили сроки нормализации клинических симптомов, сроки санации (элиминации микроорганизмов), сроки нормализации иммунологических показателей

Этиологический состав заболеваемости распределился следующим образом: 13 (36,1%) женщин с цервицитами хламидийной этиологии, 12 (33,3%) – уреоплазменной, 8 (22,2%) – микоплазменной, у 3 (8,3%) имела место микстинфекция.

Иммуномодулирующее действие бестима состояло в увеличении процентного и абсолютного числа CD4 (Т-хелперов), CD3, CD16, увеличении CD4/CD8, повышении продукции IFN γ , Ig G в периферической крови и цервикальной слизи, повышении поглотительной и переваривающей способности (увеличение индекса завершенности фагоцитоза).

Результаты свидетельствуют, что эффективность синтетического дипептида бестима выявлена при всех этиологических вариантах хронического цервицита.

Таким образом, наши исследования доказали, что применение бестима при лечении женщин с хроническими цервицитами существенно повышает эффективность этиотропной и патогенетической терапии данной патологии. Выявленная динамика иммунологических показателей позволяет с уверенностью обосновать целесообразность назначения бестима этой группе больных.

АЛЛОФЕРОН-3 В ИММУНОТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Черныш С.И.¹, Сафронникова Н.Р.², Серебряная Н.Б.³

¹Санкт-Петербургский государственный университет;

²НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова;

³Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Коррекция иммунного ответа справедливо считается одной из главных задач терапии папилломавирусных (ВПЧ) инфекций. Нарушения иммунологического надзора приводят к рецидивированию заболевания, увеличивают риск злокачественной трансформации инфицированных клеток. В последние годы арсенал иммуномодулирующих средств пополнился аллоферонами, новой группой пептидных препаратов природного происхождения. В случае ВПЧ-инфекций особый интерес представляет аллоферон-3, отличающийся высокой биологической активностью при нанесении на кожу и слизистые оболочки. В присутствии аллоферона-3 усиливается способность естественных киллеров распознавать и лизировать аномаль-

ные клетки, а также продукция интерферона лейкоцитами в ответ на стимуляцию вирусным антигеном.

Цель и задачи. В задачу настоящего исследования входила оценка на примере ВПЧ-инфекции эффективности нового подхода к лечению вирусных заболеваний, направленного на активацию местного иммунного ответа аллоферонами.

Материал и методы. Для лечения ВПЧ-инфекций использован препарат «Алломедин», действующим веществом которого является пептид аллоферон-3. Препарат применялся в режиме монотерапии или в сочетании с Аллокином-альфа (3 инъекции по 1 мг аллоферона-1). В исследовании участвовали пациентки с верифицированным диагнозом ВПЧ-инфекции шейки матки (онкогенные 16, 18, 31 и 32 типы), а также больные с плоскими бородавками и папилломами кожи.

Основные результаты. Нанесение геля Алломедин на очаг поражения у больных с ВПЧ-инфекцией шейки матки показало высокую противовирусную активность препарата. У 84% больных (16 из 20 человек) вирус, по данным ПЦР-анализа биоптата, после лечения не выявлялся. В группе, получавшей Алломедин в сочетании с Аллокином-альфа, эффективность терапии по данным ПЦР-анализа составила 94,5% (52 из 55 человек). У всех больных с кожными папилломами и плоскими бородавками (4 человека) отмечено рассасывание (вплоть до исчезновения) этих доброкачественных новообразований, а также блокирование появления новых элементов. Ни у одного из 79 пациентов побочных эффектов лечения не выявлено.

Заключение. Алломедин обладает высокой терапевтической эффективностью в отношении различных типов ВПЧ. В перспективе применение Алломедина открывает возможности не только лечения ВПЧ-инфекций, но и профилактики связанных с ними злокачественных новообразований. Основываясь на этих клинических наблюдениях и результатах доклинических исследований, можно рассчитывать, что подход к иммунотерапии, связанный с применением аллоферона-3, окажется эффективным и в отношении других заболеваний вирусной этиологии.

КЛЕТОЧНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К РЕАФЕРОНУ *IN VITRO* У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ В ДИНАМИКЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ

Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А.

Красноярский краевой онкологический центр, Россия;

Красноярская государственная медицинская академия, Россия;

Красноярский государственный университет, Россия

Современным подходом к лечению больных почечно-клеточным раком (ПКР) является комбинированный метод, включающий в себя наряду с радикальной нефрэктомией интерферонотерапию. Не вызывает сомнения что клиническое использование препаратов интерферона (IFN) наиболее целесообразно с учетом индивидуальной клеточной чувствительности.

Целью исследования явилось изучение клеточной чувствительности к реаферону *in vitro* у больных ПКР до и после 1 курса реаферонотерапии.

На базе Краевого онкологического центра проведены динамические наблюдения за больными ПКР (T₃N₀M₀)

перед началом реаферонотерапии (N=45) и через 3 недели после 1-го курса (N=20). Клеточную чувствительность к реаферону определяли, исследуя хемилюминесцентный (ХЛ) ответ (De Sole et al., 1988) нейтрофильных гранулоцитов крови больных ПКР без воздействия реаферона на клетки и при наличии разных доз реаферона (рекомбинантного IFN- α 2a) в реакционной среде.

При анализе клеточной чувствительности к реаферону у обследуемых пациентов было выявлено четыре типа реакции нейтрофильных гранулоцитов на экзогенный ИФН после 1-го курса реаферонотерапии. В первом случае клеточная чувствительность к реаферону снижается после 1-го курса лечения данным препаратом. Повышение индекса активации нейтрофильных гранулоцитов наблюдается уже при более высокой, чем до лечения, дозе реаферона. Такой ответ наблюдался в 40% случаев. Второй по частоте встречаемости (25% случаев) тип изменения клеточной чувствительности после 1 курса интерферонотерапии – когда до лечения нейтрофилы реагируют усилением кислородного метаболизма на среднюю из исследуемых нами доз (5 млн. МЕ), а после лечения приобретают способность к модуляции ХЛ ответа в присутствии более низкой дозы реаферона (3 млн. МЕ). Третий тип изменения клеточной чувствительности наблюдался нами у 15% от всех обследуемых, и характеризовался тем, что после лечения сохранялась чувствительность нейтрофильных гранулоцитов к дозе реаферона, назначенной на 1-й курс интерферонотерапии. Четвертый тип клеточного ответа наблюдался в 20% случаев и заключался в полном исчезновении положительного ответа нейтрофильных гранулоцитов на воздействие всех исследуемых доз реаферона *in vitro* через три недели после 1-го курса лечения. Таким образом, результаты проведенных исследований установили, что клеточная чувствительность к реаферону после 1-го курса интерферонотерапии сохраняется на исходном уровне только в 15% случаев. У 85% наблюдаемых пациентов чувствительность нейтрофильных гранулоцитов к реаферону изменяется. Данное обстоятельство дик-

тует целесообразность определения клеточной чувствительности к препаратам интерферонов у больных ПКР для оптимизации адьювантной иммуноотерапии.

ИММУНОЦИТОТЕРАПИЯ. ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ярилин А.А.

ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия

Цитотерапия, начало которой положили пересадки костного мозга, в настоящее время выходит на качественно новый уровень и привлекает большое внимание как исследователей, так и практиков-клиницистов. Достаточно напомнить об экспериментальных и клинических разработках, посвященных применению в медицине стволовых клеток. В области иммунологии наиболее целенаправленно развиваются направления цитотерапии, связанные с созданием вакцин (противоопухолевых, направленных против аутоиммунных и аллергических заболеваний), основанных на использовании дендритных клеток. Другим востребованным направлением иммуноцитотерапии (адоптивной иммуноотерапии) является лечебное применение эффекторных клеток, в частности ЛАК-, СИК-, ТИЛ-терапия. В последнее время этот список пополнился разработками, направленными на клиническое использование регуляторных клеток различной природы, прежде всего, естественных регуляторных Т-клеток. Адоптивная иммуноотерапия относится к наиболее «наукоемким» лечебным технологиям, и на пути ее внедрения в клиническую практику лежит большое число проблем научного и технологического характера (достаточно назвать необходимость преодоления несовместимости по генам МНС, опасность контаминации, проблемы, связанные с наращиванием клеток в культуре и т.д.). В лекции будут рассмотрены научные предпосылки иммуноцитотерапии, порождаемые ею проблемы и перспективы развития этого направления клинической иммунологии.