

ИММУНОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНА-ГАММА КАК ФАКТОР РИСКА ПЕРСИСТЕНЦИИ РИНОСИНЦИТИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (РСВ) У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Белан Э.Б.*, Садчикова Т.Л.**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград*; Консультативно-диагностическая поликлиника аллергологии и клинической иммунологии, Волгоград**

В настоящее время персистенция риносинцициально-вирусной инфекции у детей с атопическим фенотипом рассматривается в качестве маркера повышенного риска развития бронхиальной астмы (БА). Предполагается, что одной из причин закрепления вируса в организме является недостаточность Т-клеточного ответа, в частности, определяемого Т-хелперами.

Цель: оценить зависимость персистенции РСВ инфекции у детей с атопическим дерматитом (АтД) от активности Th-звена иммунитета.

Материалы и методы: в исследование включены 68 детей в возрасте до 5 лет, больных АтД. Диагностику АтД проводили по общепринятым критериям. Персистенцию РСВ определяли по наличию вирус-специфических IgG в сыворотке крови в диагностическом титре (ООО «ППДП», Санкт-Петербург). Активность Th1- и Th2-звена иммунитета определяли по уровню продукции, соответственно, интерферона-гамма (IFN γ) и интерлейкина-4 (IL-4) в сыворотке крови (Ме [P25%-P75%], пг/мл) (CYTImmune, США). Достоверность различий между группами определяли по критерию Уитни-Манна.

Результаты: персистенция РСВ диагностирована у 36,8% (25/68) детей (группа «РСВ+»), 63,2% (43/68) вирусспецифических IgG в сыворотке крови не имели (группа «РСВ-»).

При исследовании цитокинового статуса детей достоверные различия ($p < 0,05$) между группами «РСВ+» и «РСВ-» касались только IFN γ , уровень которого в группе «РСВ-» значительно превышал таковой в «РСВ+» (соответственно, Ме 6,09 и Ме 1,56 пг/мл); содержание IL-4 в сыворотке крови, как и соотношение цитокинов, не имели различий в обоих случаях. Вместе с тем, существуют некоторые особенности распределения между группами суммарного количества IFN γ и

IL-4 (Ме 12,5 пг/мл для группы в целом). Несмотря на отсутствие достоверных различий между «РСВ+» и «РСВ-», в первой группе (Ме 5,51 пг/мл) 72,9% (18/25) детей имели суммарный уровень продуцируемых цитокинов $< 12,5$ пг/мл, в то время как среди серонегативных больных (Ме 20 пг/мл) они были в меньшинстве (39,5% (17/43)).

Выводы: персистенция РСВ-инфекции у детей с АтД ассоциируется с недостаточностью Th-зависимого иммунитета, преимущественно за счет дефицита продукции IFN γ . Данный факт следует учитывать при прогнозировании заболеваемости БА у ребенка, а также при определении тактики ведения подобных больных.

ОСОБЕННОСТИ ИМУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ РАЗВИТИЕМ МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНОГО СИНДРОМА

Бертрам Л.И., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Герасименко С.М., Лобацевич В.Ю., Князева Е.Ф.

Тюм ГМА, областная инфекционная клиническая больница, Тюмень, Россия

«Мононуклеозоподобный» синдром включает в себя лихорадку, ангину, гепатоспленомегалию, лимфоаденопатию и является основным при инфекционном мононуклеозе, вызванном Эпштейн-Барра вирусом, но может отмечаться и при других заболеваниях, в частности при ангине. Возбудители инфекционного мононуклеоза и ангины попадают в организм человека через слизистые оболочки. Эпштейн-Барра вирус распространяется по крови, активно воздействуя на иммунную систему. Ангина чаще вызывается стрептококками, распространение которых при благоприятном течении болезни ограничивается лимфоидными образованиями ротоглотки и регионарными лимфатическими узлами. Токсины возбудителя всасываются в кровь, оказывая общетоксическое действие, влияют на формирование иммунологических реакций.

Целью работы было проанализировать в сравнении иммунологические показатели при инфекционных заболеваниях, сопровождающихся развитием мононуклеозоподобного синдрома.

Под наблюдением находилось 67 детей в возрасте от 4 до 15 лет, госпитализированных в областную инфекционную больницу города Тюмени, из них с инфекционным мононуклеозом было 43, с ангиной 24 ребенка. На 4-10-й день болезни определяли: CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$, CD16 $^{+}$, CD20 $^{+}$, CD23 $^{+}$, CD7 $^{+}$, CD71 $^{+}$, CD38 $^{+}$, CD50 $^{+}$, CD54 $^{+}$, HLA-DR $^{+}$ лимфоциты (на лазерном цитометре «FACSscan BECTON DICKINSON»), уровни основных классов иммуноглобулинов (по Манчини, 1965), показатели фагоцитоза, ЦИК3, ЦИК5, ЦИК7. Группу сравнения составили 14 здоровых детей сопоставимого возраста.

ТАБЛИЦА. ПОКАЗАТЕЛИ ТН-ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Показатель/ группа	РСВ+ (n=25)	РСВ- (n=43)	Всего (n=68)
IFN γ , пг/мл	1,56 [1,04 -2,31]	6,09 [3,10-11,3]	3,40 [1,56-9,44]
IL-4, пг/мл	4,36 [2,14 -10,03]	8,8 [2,62 -98,00]	6,05 [2,35-55,2]
IFN γ /IL-4	0,26 [0,19-1,08]	0,76 [0,06-1,48]	0,43 [0,14-1,42]
IFN γ +IL-4, пг/мл	5,51 [4,33-12,71]	20 [8,04-107,2]	12,5 [5,41-61,91]

По результатам обследования больных у всех пациентов выявлен лейкоцитоз ($p < 0,05$). Со стороны клеточного иммунитета у больных инфекционным мононуклеозом были повышенными $CD3^+$ (общее количество Т-лимфоцитов) и абсолютные значения $CD71^+$ лимфоцитов (активированные Т-лимфоциты) ($p < 0,05$). При ангине общее количество Т-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов не отличались от показателей контрольной группы и было ниже, чем при инфекционном мононуклеозе ($p < 0,05$). У пациентов с инфекционным мононуклеозом, в отличие от больных с ангиной, выражено снижалось количество $CD4^+$ лимфоцитов (хелперов/индукторов), возможно за счет элиминации инфицированных клеток, запуска процессов апоптоза. У всех обследованных больных выявлено повышение абсолютных значений цитотоксических клеток ($CD8^+$). Выраженное нарастание процента и абсолютных значений $CD8^+$ лимфоцитов отмечалось только при инфекционном мононуклеозе, что может быть связано с развитием ответной реакции против Эпштейн-Барр вируса. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов при инфекционном мононуклеозе приводили к инверсии иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$). Со стороны клеток с активационными маркерами у всех пациентов выявлено повышение процента и абсолютных значений DR антигенов HLA. Наиболее значимо $HLA-DR^+$ клетки (практически в 5 раз) нарастали при инфекционном мононуклеозе. Молекулам HLA-DR отводится ключевая роль в регуляции апоптоза всех типов антигенпрезентирующих клеток. При острой Эпштейн-Барр вирусной инфекции возрастание экспрессии HLA-DR на клеточных мембранах может быть проявлением осуществления прямого механизма HLA-DR-опосредованного апоптоза видоизмененных вирусом лимфоцитов. Значения В-лимфоцитов ($CD20^+$) и активированных В-лимфоцитов ($CD23^+$) при инфекционном мононуклеозе были низкими ($p < 0,001$, $p1 < 0,001$), а иммуноглобулинов всех изучаемых классов – высокими ($p < 0,05$). При ангине выявлено нарастание только IgM ($p < 0,05$). Повышение уровня ЦИК отмечалось у всех обследованных больных, что свидетельствовало о процессах элиминации инфекта и формировании резистентности в ходе болезни. Наиболее выражено повышались значения ЦИК3, ЦИК5, ЦИК7 при инфекционном мононуклеозе, видимо вследствие виремии, а также непосредственного поражения моноцитов-макрофагов Эпштейн-Барра вирусом. При ангине отмечалось снижение поглотительной способности фагоцитов, что при высоких значениях ЦИК может определять формирование осложнений.

Выводы. Изменения иммунологических показателей при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии имеют много общего.

При ангине, локализованной бактериальной инфекцией, иммунологические реакции с формированием нестойкого типоспецифического иммунитета протекают с наиболее выраженным гуморальным компонентом и преобладанием Th2-хелперов. Эпштейн-Барра вирус является Т-зависимым и при инфекционном мононуклеозе процессы пролиферации контролируются клеточными реакциями и Th1-клетками.

Особенности иммунологических реакций при инфекционном мононуклеозе и ангине необходимо учитывать при назначении иммунокорригирующих препаратов.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ В РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

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

Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Читинская медакадемия, Чита, Россия

В ходе развития ВИЧ-инфекции происходят выраженные сдвиги в иммунном статусе пациентов. Степень этих сдвигов закономерно связана с изменением клинической симптоматики.

Целью исследования стало сравнение состояния системы иммунитета ВИЧ-инфицированных в субклинической стадии (3) и стадии вторичных заболеваний (4) (классификация В.И.Покровского, 2001). Были поставлены **задачи**: 1. Определение показателей иммунитета в группах больных и здоровых людей 2. Выявление маркеров прогрессии ВИЧ-инфекции 3. Анализ взаимосвязей изученных показателей универсальными статистическими методами с выявлением значимых.

Материалы и методы: кровь для анализов бралась утром натощак у 78 пациентов в 3 стадии (**1 группа** – 43 женщины, 35 мужчин), 26 больных в 4 стадии ВИЧ-инфекции (**2 группа** – 18 женщин, 8 мужчин, в стадии 4А – 13 человек, 4Б – 12 человек, 4В – 1 человек, в том числе с проявлениями СПИД-индикаторных заболеваний – 4) в возрасте от 16 до 46 лет. Время наблюдения на Д-учете колебалось от 3 месяцев до 5 лет, период жизни с ВИЧ-инфекцией пациентов в 3 стадии – от 1 до 5 лет, в 4 стадии – 3-7 лет. **Контрольную группу** составили 25 человек (18 женщин, 7 мужчин) в возрасте от 16 до 24 лет.

У всех обследованных определялись показатели ОАК с использованием автоматического гемоанализатора ABX Micros 60, иммунограммы – на проточном цитометре EpicsXL-MCL фирмы Beckman Coulter (реактивы Immunotech, поставка компании «Биохиммак»). Стандартная статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета MS Excel.

Обнаружены значительные сдвиги в показателях иммунограммы ВИЧ-инфицированных обеих групп в сравнении с контролем: высоко достоверное снижение числа лейкоцитов, $CD3^+$, $CD3^+4^+$, $CD16^+56^+$ (NK) лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса ИРИ – более чем в 2 раза, $CD19^+$ (В)-лимфопения. Обращает внимание состояние двух клеточных популяций: $CD3^+8^+$ и $CD3^+HLA-DR^+$. Для обеих групп пациентов наблюдается резкий рост процента и числа этих клеток по мере прогрессирования заболевания с достоверными различиями между всеми сравниваемыми группами. Наиболее значительно выросла популяция Т-клеток, экспрессирующих HLA-DR (в 3 раза – в 1-й группе и в 4 раза – во 2-й). Интересным оказался тот факт, что минорная субпопуляция $CD3^+16^+56^+$ (NKT)-клеток, достоверно уменьшившаяся в 3 стадии ВИЧ-инфекции, возвратилась к показателю в контрольной группе у пациентов в 4 стадии болезни. Уровни иммуноглобулинов превысили средние контрольные значения в 1,3-1,5 раза (максимально IgG). Фагоцитарное число не претерпело изменений. Базальный фагоцитарный индекс имел тенденцию к снижению, а в стимулированном варианте достоверно снизился во второй группе по сравнению с первой.

Корреляционный анализ выявил значительную динамику взаимосвязей между многими показателями, причем различия обнаружились для 3 и 4 стадий ВИЧ-инфекции. В частности, это касается маркерной субпопуляции $CD3^+HLA-DR^+$ лимфоцитов. У всех ВИЧ-позитивных лиц становятся положительными корреляции ее

с уровнем $CD3^+$, $CD3^+8^+$, $CD3^+16^+56^+$ клеток, появляется отрицательная зависимость от процента $CD3^+19^+$ и фагоцитарного числа после стимуляции, исчезает – от уровня $CD16^+56^+$ клеток. В отличие от предыдущей, в 4 стадии ВИЧ-инфекции уровень $CD3^+HLA-DR^+$ имеет положительную корреляцию с числом тромбоцитов и отрицательную – с процентом $CD3^+4^+$ лимфоцитов.

Таким образом, переход ВИЧ-инфекции в стадию вторичных заболеваний связан с выраженной активацией Т-звена с ростом $CD3^+HLA-DR^+$, $CD3^+16^+56^+$, $CD3^+8^+$ субпопуляций лимфоцитов, а также сменой корреляционных взаимосвязей, отражающих, вероятно, изменения в цитокиновом балансе иммунорегуляции.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Вишневецкая И.Ф., Касимова Н.Б., Карпенко С.Ф., Тверетиннов Е.Б.

НИИКИП Астраханской государственной медицинской академии, Астрахань;
Областная инфекционная клиническая больница, Астрахань, Россия

Парентеральные вирусные гепатиты остаются серьезной проблемой России. По данным Всемирной Организации Здравоохранения более 1/3 населения мира уже инфицированы различными формами хронических вирусных гепатитов, и сейчас 5% из них являются носителями этой инфекции. Регистрация вирусного гепатита С, введенная с 1994 года, за последние 5 лет продолжает прогрессивно увеличиваться.

Целью нашей работы было изучение изменения метаболической активности нейтрофилов крови у больных вирусным гепатитом С.

На базе Астраханской областной инфекционной клинической больницы было обследовано 56 больных с вирусным гепатитом С (ВГС) умеренной степени активности. Диагноз был поставлен на основании клинических данных, подтвержденных нахождением HCVAg. Все больные обследовались в динамике: до и после проводимого лечения. В качестве контроля обследовалось 48 здоровых доноров.

В нейтрофилах крови определяли активность следующих ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), отражающей цикл Кребса; лактатдегидрогеназы (ЛДГ), отражающей анаэробный гликолиз и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), отражающей активность пентозо-фосфатного шунта. Подсчет продукта реакции, выпадавшего в цитоплазме в виде темно-синих гранул проводили в световом микроскопе под иммерсионным увеличением $\times 1350$ полуколичественным методом Karlow.

Результаты исследования показали, что у больных ВГС до лечения наблюдалось резкое угнетение активности СДГ ($9,01 \pm 0,10$) по сравнению с показателями контрольной группы ($15,04 \pm 0,02$). Активность ЛДГ до лечения также значительно снижалась ($12,24 \pm 0,30$) по сравнению с нормой ($20,17 \pm 0,02$). Показатели активности Г-6-ФДГ в нейтрофилах до лечения, напротив, были значительно выше таковых у контрольной группы ($Г-6-ФДГ_{\text{н}} = 51,13 \pm 0,02$; $Г-6-ФДГ = 35,30 \pm 0,03$).

После лечения активность СДГ и Г-6-ФДГ в нейтрофилах больных ВГС практически восстанавливалась до нормальных показателей ($СДГ = 12,33 \pm 1,06$; $Г-6-ФДГ = 31,17 \pm 1,00$), а активность ЛДГ оставалась на прежнем уровне ($12,16 \pm 0,41$).

Таким образом, из всего вышесказанного можно сделать следующее заключение. У больных ВГС наблюдаются нарушения метаболизма нейтрофилов: угнетение активности цикла Кребса и анаэробного гликолиза при повышенной активности пентозо-фосфатного шунта. После лечения активность цикла Кребса и анаэробного гликолиза в нейтрофилах крови восстанавливается до нормальных цифр, тогда как восстановления активности пентозо-фосфатного шунта не происходит.

АКТИВНОСТЬ НЕФЕРМЕНТНЫХ КАТИОННЫХ БЕЛКОВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Галимзянов Х.М., Вишневецкая И.Ф., Углева С.В., Иванова Е.И., Богданова А.И.

НИИКИП Астраханской государственной медицинской академии, Астрахань;
Областная инфекционная клиническая больница, Астрахань, Россия

Проблема хронического гепатита С приобретает все большую актуальность в наши дни. По данным ВОЗ известно, что в мире зарегистрировано 100 млн лиц с признаками хронической инфекции гепатита С. В этой категории хронический гепатит выявляют у 60-70%. Таким образом, можно полагать, что в мире не менее 60 млн больных хроническим вирусным гепатитом С. Исследователи рассматривают проблему хронического вирусного гепатита С с разных сторон, в том числе и с точки зрения активности клеточных элементов крови.

Одним из факторов неспецифической резистентности организма являются неферментные катионные белки. Они обладают сильным бактерицидным действием и могут быть названы модификаторами ферментативных процессов в клетке медиаторами воспаления.

Мы изучали активность неферментных катионных белков (НКБ) в нейтрофилах крови больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) различной степени активности. Было обследовано 29 больных ХВГС с низкой степенью активности и 31 больной – с умеренной степенью активности. В качестве контроля обследовалось 48 здоровых доноров.

Применяли метод выявления катионных белков по В.Е.Пигаревскому (1981). Для этого мазки фиксировали в метаноле в течение 5 минут. Затем погружали их для окраски в водно-метаноловый раствор прочного зеленого с pH 8,1 на 15 минут. После этого мазки ополаскивали дистиллированной водой. Ядра докрашивали сафранином в течение 5 минут. Далее мазки промывали дистиллированной водой, высушивали и микроскопировали.

Под микроскопом лизосомы нейтрофильных гранулоцитов человека приобретают ярко-зеленый цвет, а клеточное ядро – сиреневатый. Подсчет проводили в световом микроскопе при иммерсионном увеличении $\times 1350$ полуколичественным методом Karlow.

У больных ХВГС с умеренной степенью активности до лечения активность НКБ была почти в два раза выше таковой у контрольной группы ($50,33 \pm 0,01$). У больных с низкой степенью активности ХВГС, напротив, отмечалось резкое снижение активности НКБ в нейтрофилах ($16,04 \pm 0,01$).

После проведенного лечения активность НКБ в нейтрофилах больных с умеренной активностью ХВГС продолжала нарастать ($56,14 \pm 0,01$), тогда как у больных ХВГС с низкой степенью активности данный показатель полностью нормализовался ($26,24 \pm 0,01$).

Таким образом, из всего вышесказанного следует, что у больных с умеренной активностью ХВГС происходит напряжение активности неферментных катионных белков, продолжающееся и после курса лечения, тогда как у больных ХВГС с низкой степенью активности угнетение НКБ полностью нормализуется после проведенной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

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

*Красноярский Государственный Университет,
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН;
Красноярская государственная медицинская
академия, Красноярск, Россия*

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) является представителем семейства герпетических вирусов и может оказывать непосредственно цитопатическое воздействие на иммунокомпетентные клетки. Одним из вариантов клинического течения инфекционного процесса, вызываемого EBV, является инфекционный мононуклеоз. В последние годы отмечается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом, что обусловлено как истинным его увеличением, так и улучшением диагностики. В настоящее время до конца не изучены иммунные механизмы патогенеза данного заболевания, а также отсутствуют средства специфической профилактики и этиотропной терапии.

Целью данного исследования явилось изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах.

Всего обследовано 215 детей в возрасте 1-14 лет. Среди них 70 детей в возрасте 1-3 года (29 – здоровых, 41 – больной), 53 ребенка в возрасте 4-6 лет (33 – здоровых, 20 – больных) и 92 ребенка в возрасте 7-14 лет (71 – здоровый, 21 – больной). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16 и CD19. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле.

Результаты проведенного исследования показали, что у детей с инфекционным мононуклеозом во всех обследуемых возрастных группах наблюдалось значительное увеличение количества лейкоцитов в периферической крови и повышение абсолютного числа лимфоцитов. Кроме того, у больных в младшей и старшей возрастных группах обнаружено статистически значимое повышение процентного содержания лимфоцитов в крови.

При изучении иммунофенотипического спектра лимфоцитов периферической крови у детей с инфекционным мононуклеозом во всех наблюдаемых возрастных группах установлено повышение абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), относительного и абсолютного числа CD8⁺-клеток на фоне снижения величины иммунорегуляторного индекса.

Одновременно с отмеченными изменениями у больных в средней возрастной группе наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) относительно контрольных показателей. Следует отметить, что у больных в старшей возрастной группе выявлено статистически значимое снижение относитель-

ного и увеличение абсолютного количества CD4⁺-клеток по сравнению с контрольными параметрами. При этом у больных в средней возрастной группе установлено понижение процентного содержания CD4⁺-лимфоцитов, а у больных раннего возраста повышение абсолютного числа CD4⁺-клеток в периферической крови. Кроме того, только в группе больных младшего возраста обнаружено увеличение абсолютного числа CD16⁺-клеток, в то время как в средней и старшей возрастных группах отмечалось достоверное снижение процентного содержания CD16⁺-лимфоцитов. В то же время только у больных в средней возрастной группе наблюдалось достоверное понижение как относительного, так и абсолютного содержания В-лимфоцитов, экспрессирующих CD19⁺ антиген, по сравнению с показателями контрольной группы.

При оценке гуморального звена иммунитета обнаружены однонаправленные изменения уровней IgM и IgG в сыворотке крови во всех обследуемых группах детей с инфекционным мононуклеозом. При этом концентрация IgA в сыворотке крови оказалась повышенной в средней и старшей возрастных группах, в то время как у больных раннего возраста данный показатель статистически значимых различий с параметрами контроля не имел. Содержание ЦИК в крови достоверно от контрольных величин отличалось только у больных старшей возрастной группы.

Таким образом, состояние иммунного статуса у детей с инфекционным мононуклеозом характеризуется развитием клеточной и гуморальной реакции на инфекцию, но при проявлении онтогенетических особенностей. Сравнительный анализ иммунологических параметров показал, что у детей в возрастной группе 1-3 года отмечалась недостаточная активность факторов гуморальной защиты. Возможно, подобные изменения связаны с относительно незрелой иммунной системой у детей раннего возраста.

ВЛИЯНИЕ НЕНАСЛЕДУЕМЫХ РОДИТЕЛЬСКИХ HLA-DR НА ФОРМИРОВАНИЕ ГУМУРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К ОСНОВНЫМ ВАКЦИННЫМ АНТИГЕНАМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Семенова Е.М.

*Институт экологии человека СО РАН;
Кемеровский областной перинатальный центр, Россия*

Изучали влияние ненаследуемых родительских HLA-DR на формирование гуморального иммунного ответа к дифтерийному и коревому вакцинным АГ у их потомства в возрасте 9-14-и месяцев жизни и в динамике. Проанализировали HLA-DR фенотипы 83 семейных пар и их детей. HLA-DR типирование семейных пар и их детей выполняли с помощью лимфоцитотоксического теста. Панель для типирования, полученная из НИИ гематологии и переливания крови (Санкт-Петербург). Все обследуемые дети были иммунизированы вакцинами АКДС и ЖКВ в декретированные сроки. Динамику выработки АТ оценивали путем вычитания количества АТ в 9 месяцев из такового в 14 месяцев у каждого ребенка. Напряженность гуморального иммунитета к дифтерии и кори определяли в РИГА с использованием соответствующих эритроцитарных антигенов. Защитной против дифтерии считали концентрацию АТ $\geq 0,019$ МЕ/мл, а защитным против кори – обратный титр АТ ≥ 10 . Ненаследуемые материнские (НМ) и ненаследуемые отцовские (НО) HLA-DR были определены как присутствующие в фенотипе матерей и отцов

и отсутствующие в фенотипе ребенка. Влияние ННО и ННМ HLA-DR на выработку поствакцинальных АТ против дифтерии и кори изучали во всей выборке, а также отдельно в группах детей не экспрессирующих HLA-DR3 и HLA-DR5 в фенотипах. Для этого оценивали частоту встречаемости ННО и ННМ HLA-DR в группах детей с разным уровнем антителообразования в указанные сроки. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации. Исследовав всю выборку (83 ребенка и их родителей), установили, что из всех ненаследуемых родительских HLA-DR только ненаследуемый отцовский HLA-DR1 был статистически значимо отрицательно ассоциирован с динамикой антителообразования на дифтерийный компонент АКДС с 9 по 14 месяц жизни (28,6% и 8,3%; $\chi^2=4,26$; $p=0,033$). Аналогичная ситуация была обнаружена у детей, экспрессирующих HLA-DR3, хотя статистически значимые отличия касались лишь 9 месяцев жизни (66,6% против 11,6%, соответственно; $\chi^2=5,74$; $p=0,016$). Взаимосвязь ненаследуемых родительских HLA-DR с характером антителообразования на ЖКВ во всей выборке детей отсутствовала. Однако, у детей, экспрессирующих АГ DR5, из всех ненаследуемых родительских HLA-DR только ненаследуемый материнский АГ DR2 был статистически значимо ассоциирован с низкой выработкой АТ после вакцинации против кори в 14 месяцев жизни (55,5% против 15,4%; $\chi^2=3,96$; $p=0,046$). Таким образом, выявлено влияние ненаследуемых родительских HLA-DR на характер поствакцинальной выработки АТ к дифтерии и кори в раннем детском возрасте. Низкая выработка АТ к дифтерийному вакцинному АГ в возрасте 9 и 14 месяцев у детей была взаимосвязана с ННО HLA-DR1. У детей HLA-DR5⁺ слабая выработка АТ к коревому вакцинному АГ в возрасте 14 месяцев имела ассоциацию с ННМ HLA-DR2.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ МИКОПЛАЗМ И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА НЕЙТРОФИЛЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Горина Л.Г., Гончарова С.А., Раковская И.В., Машканцева И.В.

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН; Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Согласно современным представлениям иммунопатологические процессы являются основным механизмом развития бронхиальной астмы, хотя в последнее время все чаще внимание исследователей привлекает роль вирусной и микоплазменной инфекций в возникновении данного заболевания. Частое обнаружение микоплазм у больных бронхиальной астмой является достаточно тревожным симптомом, т.к. длительное инфицирование дыхательных путей поддерживает механизмы иммуносупрессии, обусловленной влиянием микроорганизмов, их антигенов, продуцируемых ими факторов на иммунокомпетентные клетки, что в результате приводит к развитию иммунопатологических реакций, следствием чего являются различные прогрессирующие деструктивные и пролиферативные процессы. Большую роль играют нейтрофилы при бронхиальной астме, нарушение их функциональной активности при БА наблюдается достаточно часто. Принимая во внимание, что нейтрофилы участвуют практически во

всех звеньях и формах аллергического воспаления, нельзя отделить исход этого заболевания от функциональной активности нейтрофилов.

С целью выявления антигенов *M.pneumoniae* (*M.p*) и *M.hominis* (*M.h.*), и выяснения их воздействия на функциональную активность нейтрофилов были обследованы дети ($n=64$) с бронхиальной астмой в возрасте от 2 до 14 лет (Морозовская больница, Москва), контрольную группу ($n=10$) составили дети в таком же возрасте, поступившие в хирургическое отделение этой больницы для проведения плановых операций. Антигены микоплазм в сыворотках крови определяли в реакции агрегат-гемагглютинации (РАГА), в мазках из носоглотки – в реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), антитела к ним (IgM-, IgG-, IgA-, IgE – классы) – иммуноферментным методом. Постановку реакции альтерации нейтрофилов осуществляли по модификации метода, предложенного Фрадким (1985), окраску мазков проводили по методу Паппенгейма-Крюкова.

Частота обнаружения антигенов *M.p.* и *M.h.*, а также ассоциации этих видов микоплазм у детей с БА в РАГА и РИФ составила 18,75, 17,18 и 29,68% случаев, антител к ним, а также одновременное выявление антител к *M.p.* и *M.h.* (суммарный процент) – 70,3; 75 и 60,9%, соответственно. При исследовании в реакции альтерации нейтрофилов проб крови 10 больных, положительных на антиген *M.p.* в 6 пробах наблюдалось повреждение нейтрофилов (не менее 20% поврежденных клеток), в контроле этот показатель составил 1. В пробах крови больных БА, у которых был обнаружен антиген *M.h.* ($n=10$), структурные нарушения выявили в 3, в контрольной группе – в одном случае. При внесении специфического антигена (10 мкг в 0,1 мл – по белку) в пробы крови больных детей с БА число проб с четко выраженной альтерацией нейтрофилов увеличилось до 9 – для *M.p.* и 7 – для *M.h.*

Эти результаты подтверждают данные, полученные ранее по изучению цитотоксического действия некоторых видов микоплазм на различные клетки, в том числе на лимфоциты (Горина Л.Г. и др., 1988). Одной из причин цитотоксического действия является непосредственное воздействие *in vivo* структурных компонентов микоплазм на численность и функциональную активность клеток-хозяина. Цитотоксичность связана в основном с биоплазматическими мембранами клеток микоплазм и продуцируемыми ими факторами, вызывающими дестабилизацию внутриклеточных структур. Исходя из этого, несомненный интерес вызывают аспекты, связанные с дальнейшим изучением иммунопатологической роли микоплазм при БА.

ТОКСОПЛАЗМОЗ: ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ И ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА ПРИ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИИ

Долгих Т.И., Запарий Н.С., Калитин А.В., Соколова Т.Ф., Турок Н.Е.

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

В последние годы проблема токсоплазмоза привлекает все большее внимание специалистов. Это связано с тем, что, во-первых, увеличилось число лиц с вторичными иммунодефицитами, а во-вторых, все чаще на этом фоне

стали регистрироваться случаи микст-инфекции, при которых токсоплазмоз сочетается с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), возбудитель которой – цитомегаловирус (CMV) способен вызывать или усиливать иммуносупрессию, усугубляя течение заболевания. Эти инфекции могут приводить к перинатальным потерям, формировать патологию плода и новорожденного, а также вызывать поражение различных органов и систем у детей и взрослых. Все это в целом диктует необходимость проведения научных исследований.

Цель работы: на основе оценки лабораторных тестов и иммунореактивности оптимизировать диагностику и лечение пациентов с токсоплазмозом при моно- и микст-инфекции. **Задачи исследования:** 1. Оценить иммунореактивность и интерфероновый статус у пациентов на различных этапах инфекционного процесса. 2. Определить оценочные критерии развития инфекционного процесса у больных с данной патологией при моно- и микст-инфекции.

Методы и материалы исследования. Обследовано 70 пациентов в возрасте от 3 до 45 лет, которые были разделены на 2 группы. В I группу вошли 32 пациента, серопозитивных по отношению к *T. gondii*. Во II группу были включены 38 пациентов с микстинфекцией (токсоплазмоз+ЦМВИ). Контрольную группу составили 35 доноров. Материалом для исследования служила кровь. Для подтверждения первичной инфекции или обострения хронического токсоплазмоза методом ИФА определяли авидность IgG и IgA к *T. gondii* на тест-системах «EUROIMMUN» (Германия). Активность ЦМВИ устанавливали в случае детекции в лейкоцитарной взвеси антигенов CMV (метод РИФ, наборы «VERCELL», Испания) или ДНК (метод ПЦР, набор «Литех», Москва). Содержание фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкина 6 (IL-6) и интерферонов (IFN α , IFN γ) определяли в ИФА на тест-системах «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург). Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител. Уровень общих IgA, IgM и IgG оценивали турбидиметрическим методом. Оценку моноцитарно-макрофагальной звена проводили по стандартным методикам. Статистическую обработку данных проводили по методу Фишера и U-критерию. Корреляционные связи выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Основные результаты. Установлено, что при микст-инфекции преобладала глазная форма, которая встречалась в 24,2% случаев – в 1,5 раза чаще, чем при моноинфекции ($p<0,05$) в зависимости от стадии заболевания на фоне повышения процентного и абсолютного содержания CD8-лимфоцитов; в 1,8 раза чаще ($p<0,05$) имело место снижение соотношения CD4/CD8 – лимфоцитов; в 2,8 раза чаще ($p<0,01$) страдало фагоцитарное звено. В обеих группах пациентов наблюдалось увеличение концентрации общего IgA (в 1,5 раза и в 2,7 раза, соответственно, $p<0,05$), что коррелировало с наработкой специфических IgA, низкоавидных IgG и тяжестью заболевания ($r_s=0,64$). Уровень ЦИК превышал контрольное значение в 2,4 и 3,2 раза, соответственно по группам ($p<0,01$). Установлена *дискордантность* изменений цитокинового профиля. В I группе содержание TNF α было повышено по сравнению с контролем в 2,1 раза ($p<0,01$), а при микст-инфекциях – в 5,6 раза ($p<0,001$). Аналогичные изменения выявлены и при исследовании IL-6. Оценивая систему интерферона, мы полагаем, что следует выделить два типа ее реагирования в ответ на воздействие инфекционного агента: для I типа (определялся у 73% пациентов) было характерно сниженное по

сравнению с контролем содержание сывороточного IFN γ , для II – его повышение, причем наиболее значимое при микст-инфекции. Установлена корреляционная связь ($r_s=0,84$) между виремией и содержанием IFN γ .

Заключение. Таким образом, полученные результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о наличии у больных токсоплазмозом иммунной дисфункции, наиболее выраженной при смешанной инфекции, а также о дискордантности изменений цитокинового профиля у данной категории пациентов, что требует дополнительных исследований. Длительная персистенция CMV в клетках иммунной системы усугубляет иммунные нарушения и обосновывает иммунокоррекцию на всех этапах мониторинга.

ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ ИНГИБИЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА МЫШЕЙ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Петров А.В., Пигарева Н.В., Симбирцев А.С.

ГУ Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;
ГосНИИ особо чистых биопрепаратов,
Санкт-Петербург, Россия

Определялись особенности иммунного ответа мышей C57BL/6 при различной скорости развития и тяжести течения генерализованного туберкулеза у мышей.

Материалы и методы. Туберкулезную инфекцию различной тяжести течения моделировали при внутривенном заражении мышей C57BL/6 возрастающими инфицирующими дозами 3-х недельной культуры *M. tuberculosis* Erdman (1×10^7 , 2×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 КОЕ/мышь).

Результаты исследования. На 15 день после заражения в легких всех мышей зарегистрирован распространенный туберкулезный процесс различной степени тяжести течения, прямо пропорциональной массивности инфицирующей дозы. При этом у мышей, зараженных 1×10^7 КОЕ/мышь (стандартная инфицирующая доза), отмечено угнетение: пролиферации тимоцитов и спленоцитов на КонА (0,5 и 1,0 мкг/мл), на экстракт убитой BCG (Э) (10,0 мкл/мл), на живую BCG (10,0 мкг/мл); спонтанной и индуцированной продукции IL-2 тимоцитами и спленоцитами; спонтанной продукции IFN γ спленоцитами и ответа на КонА и BCG; продукции спленоцитами IL-10 на все митогены. Параллельно в культурах спленоцитов этих мышей выявлен более высокий, чем у интактных животных, уровень продукции IFN γ на 25 мкл/мл Э (в 7 раз), спонтанной продукции IL-4 (в 7,8 раза) и IL-12 p40 (в 2,8 раза), а также секреции IL-12 p40 в ответ на КонА (в 2,6 раза). Существенно повышенным у инфицированных мышей было и содержание нитрита в супернатантах спленоцитов.

У мышей, зараженных высокими инфицирующими дозами, пропорционально повышению тяжести течения туберкулезного процесса усиливалась степень угнетения: пролиферации спленоцитов на КонА и на BCG; спонтанной продукции IL-2 спленоцитами; секреции спленоцитами IFN γ на КонА и BCG; секреции IL-12 p40 на BCG; продукции спленоцитами IL-4 в ответ на КонА. На ингибцию сменился и повышенный при стандартной дозе заражения уровень продукции спленоцитами IFN γ в ответ на Э и секреция спленоцитами IL-12 p40 (спонтанная, на КонА, на Э). При всех дозах заражения была полностью подавлена продукция спленоцитами IL-2 в ответ

на все митогены и спонтанный синтез $IFN\gamma$. Повышался с увеличением распространенности инфекции лишь уровень продукции IL-10 на все митогены и содержание нитрита в супернатантах спленоцитов (в контрольной культуре, в ответ на Э и BCG).

Заключение. Прогрессирование экспериментального туберкулеза у мышей C57BL/6 сопровождается угнетением пролиферативного ответа тимоцитов и спленоцитов, усилением ингибиции продукции спленоцитами IL-2, смесью первоначальной стимуляции продукции спленоцитами $IFN\gamma$, IL-4 и IL-12 p40 на угнетение. Продукция IL-10 и содержание нитрита в супернатантах спленоцитов с увеличением тяжести течения инфекции повышались.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ В УСТОЙЧИВОСТИ К ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Залялиева М.В., Ярулина Г.Д., Юлдашева Н.Ю.

*Институт иммунологии АНРУз,
Ташкент, Узбекистан*

Определяющее значение генотипа хозяина ВИЧ-инфекции несомненно. Одними из генетических маркеров прогрессии ВИЧ являются гены рецепторов хемокинов – CCR5, выполняющих корецепторную функцию при проникновении вируса ВИЧ в макрофаги и Т-лимфоциты. Известно значение делеции 32 пары оснований гена CCR5del 32 в патогенезе ВИЧ-инфекции – индивидуумы гомозиготного дефектного гена CCR5del 32 практически не восприимчивы к заражению ВИЧ. Среди лиц с длительным, не прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции, частота встречаемости гетерозигот по CCR5del 32 обнаруживается в 2-3 раза чаще, чем в остальной популяции и у лиц с быстрой прогрессией. Однако, по нашим данным, не у всех ВИЧ-инфицированных пациентов с медленно прогрессирующим течением удается выявить гетерозиготность по CCR5del 32. Очевидно, что помимо генотипа ВИЧ-инфицированного важное значение в устойчивости организма к ВИЧ инфекции имеют также значение вирулентности возбудителя, условий и механизмов реализации иммунного ответа.

Целью исследования явилось изучение иммунологических и генетических показателей (CCR5del 32) у ВИЧ-инфицированных в зависимости от продолжительности жизни.

В ходе работы было обследовано 19 ВИЧ-инфицированных лиц с разным темпом течения болезни – медленно (9 чел.), средне- (4 чел.) и быстропрогрессирующим (6 чел.) течением, находящихся на диспансерном учете в Республиканском центре СПИД МЗРУз. В качестве контроля использованы образцы сывороток крови 54 практически здоровых лиц. Для выявления аллелей CCR5 использовали ARMS PCR с праймерами для CCR5del 32. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови определяли с помощью моноклональных антител (Мед-БиоСпектр, РФ) против поверхностных антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD72. ФАН определяли с помощью частиц латекса. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Анализировали показатели иммунного статуса, полученные у ВИЧ-инфицированных при обследовании в бессимптомной стадии заболевания.

Установлено, что частота встречаемости гетерозигот у 19 ВИЧ-1 инфицированных пациентов составила 10,5% (2 больных – входили в группу с медленно прогрессирующим тече-

нием заболевания). Наиболее продолжительный бессимптомный период ВИЧ-инфекции (8-10 лет) отмечался у лиц – носителей мутантного аллеля гена, кодирующего хемокиновый рецептор CCR5 по гетерозиготному типу. У данных пациентов обнаруживаются наиболее высокие показатели Т-клеточного звена иммунитета ($p < 0,05$ во всех случаях). Достоверных отличий между показателями субпопуляций лимфоцитов у лиц со средней прогрессией относительно данных с медленной прогрессией заболевания не выявлено. Концентрация иммуноглобулинов всех классов характеризуется широким разбросом индивидуальных значений и для каждой группы пациентов характерны свои сдвиги в показателях гуморального иммунитета. Выявлена повышенная концентрация IgA и IgG у пациентов с быстрой прогрессией заболевания на фоне нормального уровня IgM. При медленной прогрессии заболевания также отмечается тенденция к повышенному уровню не только IgA и IgG, но и IgM. У пациентов, гетерозиготных по CCR5 del 32 только IgM значимо превышал данные контрольных значений.

Таким образом, роль генетических и иммунных механизмов в феномене отсутствия прогрессирования ВИЧ-инфекции остается недостаточно ясной. Скорее всего, ВИЧ-инфицированные с отсутствием прогрессирования заболевания представляют собой гетерогенную группу. И отсутствие прогрессирования объясняется не только недостаточно изученными генетическими и иммунологическими факторами, но и психологическими факторами, влиянием окружающей среды. Тем не менее, полученные данные позволяют предположить, что редкий аллель гена хемокинового рецептора CCR5 del 32 может выступать в качестве одного из критериев формирования групп ВИЧ-инфицированных с медленной прогрессией заболевания, что делает актуальным дальнейшие исследования в этом направлении.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА И ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ И ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В (ХВГВ)

Иванова Е.И., Змызгова А.В., Касимова Н.Б.

*НИИ краевой инфекционной патологии АГМА,
Астрахань, Россия*

Известно, что развитие, течение и исход ХВГВ во многом определяются состоянием иммунитета.

Одним из важнейших факторов неспецифической защиты организма является система интерферона.

Хламидийные инфекции могут иметь хроническое течение и сопровождаться снижением иммунитета. Можно было предполагать, что суперинфекция урогенитального хламидиоза может приводить к более глубоким нарушениям гуморальных факторов иммунитета и интерфероновому статусу у больных ХВГВ.

Для решения вопроса о влиянии урогенитального хламидиоза в нарушении иммунитета у больных ХВГВ был проведен сравнительный анализ показателей гуморальных факторов иммунитета и интерфероновому статусу в трех сравниваемых группах больных: с ХВГВ, в сочетании ХВГВ с хламидийной инфекцией и урогенитальным хламидиозом.

Имуноглобулины класса А с высоким постоянством колебались в пределах нормальных показателей и лишь у 19,3% больных урогенитальным хламидиозом были снижены и еще реже у 7,7%, наоборот, повышены.

Имуноглобулины класса М у 20% больных ХВГВ и урогенитальной хламидийной инфекцией достоверно

превышали норму, а у 13,3% и 7,7% соответственно, наоборот были снижены.

При микст-инфекции нормальные показатели иммуноглобулинов G регистрировались в 75%, при этом у 25% больных они достоверно превышали норму, а при урогенитальном хламидиозе у 20%.

Наибольшим изменениям подверглась система интерферона. Как установлено многочисленными исследованиями, вирусы, вызывающие гепатиты являются слабыми индукторами интерфероногенеза. Наши данные подтверждают это известное положение: снижение α_2 -IFN у 88,9% больных ХВГВ (132,5±20,1), у всех больных микст-инфекций (150,2±17,4), у 93,7% больных с урогенитальным хламидиозом (172,1±12,5). Синтез α_2 -IFN только у единичных больных соответствовал минимальным показателям здоровых лиц при моноинфекции ХВГВ и урогенитальном хламидиозе.

Показатели γ -интерферона, также, как и α -интерферона, снижены почти у всех больных в сравниваемых группах, но наиболее было выраженным при микст-инфекции (100%) и, соответственно, равнялось 25,0±1,7; 25±4,0 и 30,9±2,5х ед/мл.

Таким образом, как показали наши исследования, наличие хламидийной инфекции оказывало неблагоприятное влияние на показатели иммунитета, о чем свидетельствует снижение интерфероногенеза.

ПОВЕРХНОСТНЫЙ ФЕНОТИП И ОСОБЕННОСТИ МИГРАЦИИ ЭФФЕКТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ CD4 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Капина М.А., Мищенко В.В., Богачева П.А., Апт А.С., Лядова И.В.

ГУ ЦНИИ Туберкулеза РАМН, Москва, Россия

Дифференцировка эффекторных клеток из наивных Т-лимфоцитов происходит в лимфатических узлах и связана с пролиферацией, сменой поверхностного фенотипа клеток и перераспределением клеток между лимфоидными органами и периферическими тканями. Взаимоотношения между этими процессами окончательно не установлены. При инфекционной патологии дифференцировка Т-лимфоцитов в значительной степени зависит от характера и течения конкретной инфекции (вирусная или бактериальная, острая или хроническая). Хотя известно, что при микобактериальных инфекциях протекция связана с формированием эффекторных Т-лимфоцитов CD4, продуцирующих IFN γ , анализ особенностей дифференцировки эффекторных лимфоцитов CD4 при туберкулезной инфекции до настоящего времени не проводился.

В работе исследовали поверхностный фенотип и распределение между лимфоидными и периферическими тканями эффекторных лимфоцитов CD4, продуцирующих IFN γ при экспериментальной туберкулезной инфекции, а также зависимость миграции этих клеток в легкие от наличия в последних очага инфекции.

Исследования проводили на мышах линии C57BL/6, инфицированных вирулентным *M. tuberculosis* штамма H37Rv. Методом проточной цитофлуориметрии показано, что у мышей с туберкулезной инфекцией лимфоциты CD4, экспрессирующие фенотип CD44^{hi}CD62L^{lo} (фенотип клеток-эффекторов), неоднородны и состоят из двух субпопуляций: с высоким и низким уровнем экспрессии молекул CD27. Определение внутриклеточного содержания IFN γ в каждой из субпопуляций показало, что клетки-про-

дукторы IFN γ принадлежат к субпопуляции лимфоцитов CD4⁺CD27^{lo}. Сортировка лимфоцитов CD4 на субпопуляции CD62L^{hi}CD27^{hi}, CD62L^{lo}CD27^{hi} и CD62L^{lo}CD27^{lo} с последующим анализом частоты IFN γ -продуцирующих клеток в каждой из субпопуляций методом ELISPOT и определением количества мРНК для IFN γ методом количественной PCR, подтвердила вывод о том, что лимфоциты CD4, продуцирующие IFN γ при туберкулезной инфекции, характеризуются низким уровнем экспрессии молекул CD27 (член семейства рецепторов к TNF).

Исследования содержания лимфоцитов CD4⁺CD27^{lo} в лимфоидных органах (лимфатические узлы и селезенка) и легких выявили их низкое содержание в лимфатических узлах и высокое – в легких. Существенно, что такое распределение лимфоцитов CD4⁺CD27^{lo} не зависит от присутствия в органах микобактерий. У мышей, зараженных *M. tuberculosis* или *M. bovis* BCG подкожно, на ранних стадиях инфекции микобактерии присутствуют в дренирующих (подмышечных) лимфатических узлах, но отсутствуют в легких. Несмотря на отсутствие патогена в легочной ткани, лимфоциты CD4⁺CD27^{lo}, продуцирующие IFN γ при стимуляции микобактериальными антигенами, накапливаются преимущественно в легких. Независимость миграции CD4⁺CD27^{lo} в легочную ткань от присутствия в последней патогена подтверждена также на другой экспериментальной модели – локальной туберкулезной инфекции. Модель основана на введении вирулентных *M. tuberculosis* непосредственно в легочную ткань. В первые недели после введения микобактерий инфекция развивается только в одной доле легкого, другие доли остаются стерильными. Эксперименты показали, что лимфоциты, продуцирующие IFN γ и экспрессирующие фенотип CD62L^{lo}CD27^{lo}, накапливаются как в инфицированной, так и в интактных долях легкого.

Предполагается, что лимфоциты CD4, экспрессирующие фенотип CD27^{lo}CD44^{hi}CD62L^{lo}, представляют собой субпопуляцию высокодифференцированных эффекторов, мигрирующих преимущественно в легочную ткань и характеризующихся высокой способностью к продукции IFN γ и высокой протективной активностью при микобактериальных инфекциях.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ

Карпенко С.Ф., Касимова Н.Б., Галимзянов Х.М., Иванова Е.И., Углева С.В., Тверетинов Е.Б., Богданова А.И., Котельникова Л.И.

НИИ краевой инфекционной патологии АГМА, Астрахань, Россия

Вирусные гепатиты являются одной из наиболее важных проблем инфекционной патологии, стоящих перед здравоохранением России.

Целью настоящей работы было изучение воздействия различных методов лечения на содержание Т- и В-лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС).

Под наблюдением находилось 50 больных ХВГС с клинико-лабораторным подтверждением диагноза в возрасте от 18 до 49 лет (9 женщин и 41 мужчина), среди них 30 пациентов получали только базисную терапию, а 20-ти больным на фоне базисной терапии назначался циклоферон по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки на 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 дни терапии. В качестве контроля было об-

следовано 30 доноров. Как оказалось, относительное содержание Т- и В-лимфоцитов составило $57,0 \pm 0,9\%$ и $13,9 \pm 0,2\%$, а абсолютное количество соответственно – $1,1 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,14 \pm 0,005 \cdot 10^9/\text{л}$.

Был проведен сравнительный анализ количества Т- и В-лимфоцитов между группами больных и аналогичными показателями у здоровых лиц.

Как показали наши исследования, у больных ХВГС до лечения относительное содержание Т- и В-лимфоцитов в 1,1 и 1,4 раза превышало норму ($p < 0,05$; $p < 0,001$). Абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов в этот период было в 1,5 и 3,6 раза выше, чем таковое у доноров ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Достоверных различий в содержании Т- и В-лимфоцитов между группами больных ХВГС при различных методах лечения получено не было. При этом, у больных ХВГС, получавших только базисное лечение содержание Т- и В-лимфоцитов достоверно превышало контроль и не отличалось от такового до лечения.

Применение циклоферона приводило к снижению количества Т- и В-лимфоцитов. Так, относительное содержание Т-лимфоцитов достигало нормальных значений, а абсолютное количество Т-лимфоцитов в 1,2 раза превышало норму ($p < 0,1$). Относительные и абсолютные показатели В-лимфоцитов понижались, соответственно, в 1,2 и 1,5 раза по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,1$; $p < 0,01$), превышая при этом контрольные значения в 1,2 и 2,4 раза ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о зависимости клеточного иммунитета у больных ХВГС от проводимого лечения.

ОСОБЕННОСТИ HLA-АРХИТЕКТониКИ у БОЛЬНЫХ с ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФфуЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ (ХДЗП)

**Карпов П.В., Попов Е.А., Левитан Б.Н.,
Пронина О.А., Черепяхина Н.Е., Алексеев Л.П.,
Сучков С.В.**

*ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;
АГМА им. А.В. Луначарского, Астрахань, Россия;
ГНЦ «Институт иммунологии», Москва, Россия;
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Хронический гепатит (ХГ) и цирроз печени (ЦП) представляют собой важнейшую проблему гепатологии. В экономически развитых странах ЦП входит в число шести главных причин смерти в возрасте 35–60 лет [И.И. Садовникова, 2003]. Основными этиологическими факторами ХДЗП признаны инфицирование гепатотропными вирусами, действие алкоголя и лекарств, врожденные и приобретенные нарушения метаболизма железа, меди и т.д. [В.Т. Ивашкин, 2002; Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, 2003]. В настоящее время маркеры HBV и HCV выявляются у 70–75% больных ХГ и ЦП [С.Н. Соринсон, 2000; Б.Н. Левитан, А.В. Дедов, 2001; М.Р. Hilleman, 2001; Н.М. Беляева, 2002]. В прогрессировании ХВГ важную роль играет HLA-архитектоника пациента, поскольку гены HLA регулируют функции практически всех иммунокомпетентных структур и реализацию иммунного ответа на уровне популяции лимфоидных клеток [Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев, 2000]. С присутствием отдельных генов HLA в организме ассоциирован высокий или низкий иммунный ответ на антигены вирусов гепатита В и С, что клинически проявляется выздоровлением в исходе острой фазы инфекции,

формированием ХГ с длительным (несколько десятков лет) латентным течением, или быстрым прогрессированием в ЦП с последующей декомпенсацией. В связи с этим актуальной является разработка новых, более совершенных способов прогнозирования риска развития ХГ, степени активности патологического процесса в печени, развития возможных осложнений и эффективности проводимой терапии, в первую очередь, противовирусной.

Цель работы. Изучить характер распределения специфичностей и гаплотипов HLA I класса у больных ХГС, ХГВ и ЦП и определить индивидуальный риск развития ХГ и ЦП на примере русской популяции пациентов.

Материалы и методы. Проведен анализ антигенного полиморфизма HLA у 49 больных ХГВ и 78 пациентов с ЦП в исходе ХГВ (всего 127 человек), а также у 67 пациентов с ХГС путем исследования лимфоцитов периферической крови с помощью стандартного метода комплементзависимой цитотоксичности (Р. Terasaki, 1978). Использовались коммерческие панели гистотипирующих антилейкоцитарных сывороток Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург). Контрольную группу составили 200 клинически здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. На первом этапе анализ особенностей фенотипа HLA проводился отдельно в группе больных ХГВ и отдельно – у пациентов с ЦП в исходе ХГВ. Проводилось типирование аллелей A1, A2, A3, A9, A10, A11, A19, A28, Ax, B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, B22, B27, B35, B40, Bx, Cw1, Cw2, Cw3, Cw4, Cw5, Cw6. Частота регистрации большинства аллелей HLA класса I у больных не отличалась от таковой в контрольной группе. Вместе с тем, отмечались и достоверные различия. Сравнительный анализ иммуногенетических маркеров ХГВ и ЦП «В» позволил сделать заключение об их однонаправленности и практически полной идентичности, что является убедительным доказательством наличия единых патогенетических механизмов в формировании этих двух нозологических форм, в связи с чем проведен анализ распределения аллелей HLA в объединенной выборке ХДЗП «В». Наиболее высокие показатели относительного и атрибутивного риска с высокой степенью достоверности отмечались для специфичностей HLA-B18, B35 и Cw4 и гаплотипов HLA-A1/B18 (RR=5,75), A3/B18 (RR=6,12) и B35/Cw4 (RR=8,68), являющихся, т.е., маркерами высокого риска развития ХГВ и ЦП «В». Статистически значимым было снижение частоты регистрации антигенов HLA-B17, Cw6 и числа гаплотипов HLA-A2/B7 (RR=0,39), A3/B7 (RR=0,25), A2/B17 (RR=0,38), B12/Cw6 (RR=0,26) и B13/Cw6 (RR=0,31), являющихся маркерами резистентности к развитию ХГВ и ЦП «В». По результатам HLA-типирования в группе больных ХВГС отмечалось статистически значимое повышение частоты встречаемости специфичностей HLA-A10, B35, B40 и Cw3 и двухлокусных гаплотипов HLA-A2/B35 (RR=5,38), A3/B40 (RR=3,9), A9/B40 (RR=7,32), а также трехлокусного гаплотипа A2/B35/Cw3 (RR=9,44), являющихся иммуногенетическими маркерами повышенного риска развития ХВГС. Отмечено достоверное снижение частоты аллеля HLA-B17, обладающего протективным эффектом, маркируя резистентность к развитию хронической HCV-инфекции. Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы в ранней диагностике маломанифестных форм ХГ, ЦП, а также для дополнительного подтверждения их этиологии, в частности, вирусной. Наличие в фенотипе индивидуума маркерных специфичностей высокого риска развития ХГ и ЦП является прямым показанием для регулярного врачебного контроля и прове-

дения мер первичной и вторичной профилактики (специфическая вакцинопрофилактика, режим и культура труда, отказ от приема алкоголя и т.д.).

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Касимова Н.Б., Вишневецкая И.Ф.,
Аксаева Л.Р., Аршба Т.Е.

НИИКИП Астраханской государственной
медицинской академии, Астрахань;
Областная Инфекционная клиническая больница,
Астрахань, Россия

Среди различных методов, используемых в настоящее время для изучения патологического процесса, все большее значение приобретают тесты, характеризующие функциональную (ферментативную) активность иммунокомпетентных клеток крови. В последние годы клетки системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) все более привлекают внимание исследователей с самых разных позиций. Функции макрофагов разнообразны. Макрофаг продуцирует различные компоненты комплемента, коагулирующие факторы, ферменты, ингибиторы ферментов, хемотаксические факторы для нейтрофилов и фибробластов, факторы роста Т- и В-лимфоцитов и др.

Цель работы – анализ функциональной активности моноцитов у больных вирусным гепатитом С низкой степени активности.

Материалы и методы. Обследовано 52 больных вирусным гепатитом С низкой степени активности, поставленного клинически и подтвержденного обнаружением HCVAg. Обследование проводилось в динамике (до и после лечения). Выделение моноцитов проводили по методике И.С.-Фрейдлин. Пять мл крови из локтевой вены получали в пробирку с 1 мл гепарина, разведенного в 0,9% растворе хлорида натрия. Кровь отстаивалась в течение 1 ч в термостате при 37°C. Надосадочная жидкость наслаивалась пастеровской пипеткой на 3 мл градиента фиколл-пака (фирма «Pharmacia», Швеция) и центрифугировалась в течение 20 минут при 1500 об/мин. В результате на градиенте плотности образовывалось белое кольцо, состоящее из мононуклеарных клеток. Клетки кольца забирали пастеровской пипеткой и готовили мононуклеарный мазок.

Подсчет продукта реакции, выпадавшего в цитоплазме в виде темно-синих гранул проводили в световом микроскопе под иммерсионным увеличением $\times 1350$ полуколичественным методом Карлов.

Математическая обработка проводилась на компьютере Pentium в программе Microsoft Excel. Контрольную группу составили 48 здоровых доноров.

Результаты исследования. В моноцитах этой группы больных наблюдалось резкое угнетение активности CDГ ($9,02 \pm 0,10$ при норме $20,04 \pm 0,02$). Активность ЛДГ и Г-6-ФДГ также была снижена, но не намного (ЛДГ = $11,34 \pm 0,20$; Г-6-ФДГ = $12,03 \pm 0,02$).

После лечения наблюдалась тенденция к нормализации активности CDГ, которая, однако, не достигала нормальных цифр ($15,21 \pm 0,86$). Активность ЛДГ и Г-6-ФДГ в моноцитах больных ХВГС после лечения в стационаре не только достигала показателей контрольной группы, но и значительно превышала таковые (ЛДГ = $22,36 \pm 0,83$; Г-6-ФДГ = $21,97 \pm 0,02$).

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о нарушении клеточного метаболизма в моноцитах.

ВЛИЯНИЕ ВОБЭНЗИМА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ОСТРОМ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ

Кашуба Э.А., Любимцева О.А., Бертрам Л.И.,
Дроздова Т.Г., Колесникова М.В., Огошкова Н.В.,
Мишакина Н.О., Орлов М.Д., Кечерукова Л.М.

ГОУ ВПО Тюм ГМА МЗ РФ;
Областная инфекционная больница, Тюмень, Россия

Псевдотуберкулез регистрируется у пациентов всех возрастных групп, особенно часто среди детей дошкольного и школьного возраста. Как показывает клинический опыт, стандартное применение антибиотиков не всегда предотвращает развитие рецидивов, затяжного и хронического течения болезни из-за внутриклеточной локализации возбудителя. В последние годы в комплексном лечении вместе с антибактериальными средствами используется иммуноориентированная и иные виды патогенетической терапии, включая системную энзимотерапию (СЭТ) вобэнзимом. СЭТ представляет собой современный лечебный метод, основанный на системном действии комплексов гидролитических ферментов, вызывающих модуляцию собственных ферментных систем организма, что сопровождается оптимизацией физиологических и патофизиологических процессов.

Цель работы – изучить влияние вобэнзима на иммунологические показатели у детей при псевдотуберкулезе. Традиционное лечение с использованием антибактериальных, нестероидных противовоспалительных средств и симптоматических препаратов получали 38 пациентов в возрасте 7-14 лет с диагнозом псевдотуберкулез, который был поставлен клинико-эпидемиологически и подтвержден серологическими методами у всех пациентов.

В лечении 17 детей, помимо этого, использовался вобэнзим в течение 10 дней (одновременно с антибиотиком) в дозе 1 таблетка на 10 кг массы тела. Иммунологическое обследование детей проводилось на 4-6 день (практически день начала лечения) и на 17-21 день болезни (после окончания лечения). Иммунологические показатели определялись на лазерном цитометре «Facskan Becton Dickinson» в следующей панели моноклональных антител: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺, CD38⁺, CD54⁺, CD23⁺, HLA-DR⁺, CD11b⁺. Уровни основных классов иммуноглобулинов определялись по Манчини. Контрольную группу составили 12 здоровых детей того же возраста.

У детей, больных псевдотуберкулезом, по сравнению с группой здоровых лиц имелись существенные изменения в клеточном звене иммунитета: на фоне повышения количества лейкоцитов, процентного содержания В-лимфоцитов, отмечалось снижение количества CD3⁺, CD4⁺-клеток. При анализе средних величин иммунорегуляторного индекса (ИРИ) в сравниваемых группах не выявлено значимых различий. Повышенными были значения активационных маркеров- CD38⁺, CD54⁺ клеток, а CD23⁺ клеток понижены. Со стороны основных классов иммуноглобулинов отмечалось снижение IgA и IgG. Уровни IgM были повышенными.

Иммунологическое обследование в динамике на 17-21 день болезни проводилось 35 больным, которые были разделены на 2 группы: 1 – получавшие стандартную терапию; 2 – получавшие стандартную терапию с вобэнзимом. В группе детей, получавших традиционную терапию, в динамике сохранялись сниженными

значения хелперов/индукторов и наблюдалась тенденция к снижению ИРИ, уровень CD20⁺ клеток (В-лимфоцитов) оставался повышенным. Наблюдалось повышение активационных маркеров HLA-DR⁺, CD11b⁺, CD38⁺, CD54⁺. Со стороны IgM отмечалось дальнейшее повышение.

Иммунологические показатели детей, получавших вобэнзим одновременно с антибактериальной терапией, выявили снижение в динамике лейкоцитоза, нормализацию значений Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций. В этой группе ИРИ не отличался от показателей контрольной группы. Активационные маркеры CD7⁺, CD11b⁺, CD54⁺ были повышенными, а CD23⁺ – клетки оставались низкими. Иммуноглобулины М и G нарастали, а IgA были значительно ниже «нормы». Изменения иммунологических показателей сопровождалось более быстрым купированием основных симптомов псевдотуберкулеза у лиц, получавших СЭТ.

Таким образом, применение вобэнзима в комплексном лечении детей, больных псевдотуберкулезом влияет на клеточный и гуморальный иммунитет, что мягко устраняет иммунный дисбаланс и стимулирует иммунологические защитно – приспособительные механизмы. Выявленные изменения в иммунном статусе в острый период заболевания поддаются коррекции благодаря применению вобэнзима. Сравнительная оценка иммунологических показателей при использовании вобэнзима с антибиотикотерапией позволяет говорить о его эффективности при псевдотуберкулезе у детей.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ким Т.Л.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

Физиологические особенности детей раннего возраста часто способствуют тяжелому, токсическому течению острых респираторных заболеваний, то есть развитию нейротоксикоза.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-иммунологических особенностей у детей с нейротоксическим синдромом при острой респираторной инфекции. Нами было проведено клинико-иммунологическое обследование 21 детей первых 3-х лет жизни с заболеваниями органов дыхания, осложненных нейротоксическим синдромом (основная группа). 25 детей без нейротоксикоза составили группу сравнения. Контрольную группу составили 20 «условно» здоровых детей аналогичного возраста. Субпопуляционный состав лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител к маркерам CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95. Определение концентрации IgA, IgM, IgG проводили методом радиальной иммунодиффузии (Manchini, 1969). Статистическую обработку материала выполняли с использованием *t* критерия Стьюдента и корреляционного анализа. Результаты считали достоверными при *p*<0,05.

Распределение основной группы по возрасту выявило преобладание детей до 1 года (68%). Клинически у всех детей с нейротоксикозом наблюдались призна-

ки поражения ЦНС, наиболее постоянными проявлениями которого явились расстройства сознания (68%), судорожный синдром (67,5%), гипертермия (88,3%). Частыми симптомами нейротоксикоза были также вегетативные расстройства в виде диффузного цианоза (52,7%), мраморности кожных покровов (72,1%), нарушения сосудистых рефлексов (48,4%). Степень выраженности сдвигов в показателях иммунитета зависела от тяжести клинических проявлений и преморбидного фона ребенка. По нашим данным, у 75% детей обнаружена перинатальная энцефалопатия, 52,3% – тимомегалия, 65% – анемия; у каждого третьего ребенка – рахит, экссудативно-катаральный диатез, нарушения питания. К моменту настоящего заболевания 62% больных перенесли различные инфекции: ОРВИ, пневмонию, ОКИ; у ряда детей отмечались судороги и септические осложнения.

Результаты анализа Т-клеточного звена иммунитета показали, что в среднем относительное содержание Т-лимфоцитов (CD3) у детей основной группы составило 58,4±4,3%, что достоверно выше, чем в группах сравнения (*p*<0,05). У детей с тимомегалией отмечено резкое снижение CD3⁺-клеток как по сравнению с детьми без тимомегалии, так и контрольной группы (*p*<0,05).

При изучении иммунорегуляторных субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺, у больных основной группы было выявлено достоверное их увеличение (*p*<0,05). Относительное содержание CD8⁺ клеток, выполняющих цитотоксическую функцию по отношению к В-лимфоцитам, было увеличено у детей без тимомегалии в 1,7 раза, а у детей с тимомегалией – в 1,2-1,3 раза.

Исследование показателей естественных киллеров (CD16) выявило рост относительного его содержания во всех группах, но особенно резкое его увеличение отмечено у детей без тимомегалии (в 2,5 раза). Это, видимо, является ответом на избыточное образование Th1 лимфоцитов, что подтверждается увеличением количества CD25 клеток, с рецептором к IL-2, продукту Th1.

У детей с нейротоксикозом также выявлено достоверное повышение как абсолютного, так и относительного количества В-лимфоцитов (*p*<0,05).

У детей основной группы было выявлено подавление синтеза IgA и IgG, что является неблагоприятным признаком, так как на этом фоне возможно усугубление нейротоксикоза, которое в свою очередь может привести к усилению иммунодефицита и воспалительного процесса.

У детей с нейротоксикозом без тимомегалии отмечено наличие сильной положительной корреляции IgM-IgG и CD25-CD95 (*r*=0,81 и *r*=0,54, соответственно), которое свидетельствует о хороших адаптивных возможностях иммунной системы, тогда как у детей с тимомегалией отмечено резкое снижение адаптационной возможности иммунной системы (*r*=0,20 и *r*=0, соответственно).

У детей основной группы наблюдалось значительное повышение относительного количества CD25 клеток, превышая контрольные значения в 1,6 раза (*p*<0,05).

Таким образом, комплексное исследование состояния системы иммунной защиты при нейротоксикозе у детей раннего возраста показало, что на течение нейротоксикоза оказывает влияние наличие у ребенка неблагоприятного преморбидного фона (ПЭП, тимомегалия, анемия). У детей с нейротоксикозом без тимомегалии выявлена сохранность адаптационных возможностей организма в отличие от детей с тимомегалией.

ИЗМЕНЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Кисина Т.Е.^{1,2}, Фрейдлин И.С.², Кноринг Б.Е.¹, Арчакова Л.И.¹, Сворцова Л.А.¹

¹СПб НИИ Фтизиопульмонологии МЗ РФ;

²СПб НИИ Экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Контроль инфекции *M. tuberculosis* во многом зависит от развития специфического клеточного иммунного ответа, для которого характерна продукция IFN γ и TNF α , вызывающих активацию макрофагов. Продуцентами таких цитокинов являются отдельные субпопуляции лимфоцитов. Как было показано ранее, для больных туберкулезом характерно повышенное содержание цитотоксических Т-клеток, сниженное содержание Т-клеток хелперов, снижение соотношения CD3⁺4⁺/CD3⁺CD8⁺ клеток при повышенном количестве CD16⁺CD56⁺CD3⁺ NKT-клеток.

Целью настоящего исследования явилась оценка изменений содержания основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у больных с различным течением туберкулеза легких в динамике обследования (при поступлении в стационар и через 1-3 месяца от начала лечения). Группа больных состояла из 23 пациентов с инфильтративным туберкулезом (ИТ) легких. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови основывалось на оценке их поверхностного фенотипа с использованием набора моноклональных антител и проточного цитофлюориметра. Подсчитывали относительные и абсолютные показатели содержания субпопуляций лимфоцитов крови, экспрессирующих отдельные маркеры. Так как ранее было обнаружено, что больные с разной степенью распространенности процесса различались по содержанию Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток и соотношению CD3⁺4⁺/CD3⁺CD8⁺, больные ИТ были разделены на 2 подгруппы: с ограниченными (менее 3 сегментов) и распространенными (≥ 3 сегментов) формами. В обеих подгруппах большинство (более 95%) пациентов характеризовались положительной клинической динамикой. Больные ограниченными формами ИТ (n=15) до лечения характеризовались повышенным относительным содержанием CD3⁺CD8⁺ клеток (28,9%), сниженным относительным содержанием CD3⁺4⁺ клеток (40,0%) и, как следствие, сниженным индексом CD3⁺4⁺/CD3⁺CD8⁺ клеток (1,58) по сравнению с донорами (22,7%, 47,4%, 2,21, соответственно, $p < 0,05$). Положительные клинические изменения у больных ограниченными ИТ были зарегистрированы на фоне сохранения соотношений указанных популяций на том же уровне, что и до лечения. Больные распространенными формами ИТ до лечения характеризовались сниженным относительным содержанием CD3⁺CD4⁺ клеток (37,8%) и сниженным индексом CD3⁺4⁺/CD3⁺CD8⁺ клеток (1,63) по сравнению с донорами (47,4%, 2,21, соответственно, $p < 0,05$), а уровень CD3⁺CD8⁺ клеток (24,2%) у этих больных не отличался от уровня доноров. После лечения в подгруппе больных распространенными формами туберкулеза легких среднее содержание CD3⁺CD8⁺ клеток повышалось до 30,3%, еще больше снижался индекс CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ клеток (1,27) по сравнению с первым обследованием ($p = 0,028$ и $0,024$, соответственно). Содержание CD3⁺CD4⁺ клеток не изменялось по сравнению с первым обследованием (35,6%). Таким образом, положительная клиническая ди-

намика у больных ограниченными формами ИТ сочеталась с сохранением повышенного относительного содержания CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов, а у больных с распространенными формами ИТ положительной клинической динамике соответствовало повышение содержания CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов. Описанные наблюдения позволяют предположить участие цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) в защитных реакциях или в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции. Возможно, при распространенных формах туберкулезной инфекции проводимая антибактериальная терапия вызывает более масштабную гибель возбудителей с выходом бактериальных компонентов, индуцирующих продукцию цитокинов и хемокинов, привлекающих в кровотоки дополнительные CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоциты. Изменения уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и величины индекса соотношения CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ клеток могут использоваться в качестве прогностических критериев при лечении туберкулеза.

РЕГУЛЯЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ В ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кондратьева Т.К., Рубакова Э.И., Петровская С.Н., Кондратьева Е.В., Авербах М.М., Апт А.С.

ГУ Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва, Россия

При исследовании экспериментальной туберкулезной инфекции на мышах, были установлены значительные различия между инбредными линиями мышей по чувствительности к данному возбудителю. Самыми чувствительными к туберкулезу оказались мыши I/St. Иммунный ответ, возникающий при их инфицировании *M. tuberculosis*, в отличие от резистентных мышей, сопровождался нейтрофильным воспалением, снижением выработки IFN γ лимфоцитами легких, ослаблением антибактериальной активности интерстициальных макрофагов легких и необычайно высокой пролиферативной активностью Т-лимфоцитов легких. С другой стороны, нами показано, что нейтрофилы способны фагоцитировать микобактерии, но будучи короткоживущими клетками, неспособными убивать микобактерии, скорее играют роль «Троянского коня» при данной инфекции. Такой тип воспаления у мышей I/St при туберкулезной инфекции, оказывает повреждающее действие на ткань легких, что приводит к более быстрой гибели зараженных животных (Eruslanov et al., 2004). Можно предположить, что ослабление воспаления и пролиферации Т-клеток в легких будет снижать тяжесть течения заболевания.

Lutz и соавт. (2000) показали, что иммунизация мышей незрелыми дендритными клетками, выращенными на низкой дозе гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF) (GM^{lo}), приводит к снижению аллогенного иммунного ответа у животных и способствует приживлению аллотрансплантата *in vivo*.

Этот подход с введением незрелых дендритных клеток перед заражением животных был использован нами для уменьшения воспалительного процесса и гиперпролиферации Т-лимфоцитов на модели туберкулезной инфекции у мышей I/St.

В нашей работе мы получали дендритные клетки из сингенных костномозговых предшественников *in vitro*, культивируя клетки на низкой дозе (GM-CSF) (GM^{lo}) (5 u/ml) в течение 7 дней, нагружали их соникатом *M. tuberculosis* H37Rv *in vitro*. Дендритные клетки (5×10^5)

вводили реципиентам I/St внутривенно. Через 6 дней после введения клеток мышей заражали интратрахеально вирулентными микобактериями (10^3 КОЕ). Оценку морфологических изменений в легких и высева микобактерий из легких зараженных животных производили через 3 недели после заражения. В качестве контроля использовали зараженных мышей, и таких же мышей, которых лечили введением диклофенака (противовоспалительного нестероидного препарата).

Оказалось, что введение мышам I/St незрелых дендритных клеток до заражения микобактериями или введение диклофенака, приводило к уменьшению числа микобактерий и отмене нейтрофильного воспаления в легких по сравнению с контрольными зараженными животными. У контрольных мышей наблюдались очаги некроза. Напротив, у мышей, которым предварительно вводили незрелые дендритные клетки, выявлялись гранулемоподобные образования, а очаги некроза отсутствовали. Аналогичное воздействие оказывали инъекции диклофенака.

Предполагается исследовать на молекулярно-генетическом уровне механизмы такого «антивоспалительного» действия ДК.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНФЕКЦИИ *Mycobacterium tuberculosis*

Космиади Г. А.¹, Ульрихс Т.², Йорг С.², Пради Л.², Титюхина М. В.¹, Мищенко В. В.¹, Хан Х.³, Кауфман Ш.²

¹ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва, Россия;
²Институт биологии инфекции Макса Планка, Берлин, Германия; ³Институт инфекционной медицины, Берлин, Германия

Инфицирование легких человека микобактериями туберкулеза далеко не всегда приводит к развитию активного туберкулеза – в 90% случаев микобактерии остаются в организме в латентном состоянии. Они находятся внутри туберкулезных гранул, образующихся в точках первичного заражения и ограничивающих размножение микобактерий. Эффективный иммунный ответ в виде гранулем способен длительно препятствовать размножению микобактерий, а его нарушение приводит к реактивации туберкулеза. Детали локального иммунного ответа, обеспечивающие баланс между организмом и персистирующей микобактерией, мало изучены. Мы исследовали количество, активационный статус и биологические функции клеток, обеспечивающих локальный иммунный ответ у больных со стабилизированной и прогрессирующей формами туберкулеза (с диагнозами туберкулемы и фиброзного туберкулеза), полагая, что у больных со стабилизированной формой инфекции протективный иммунитет может быть выражен в максимальной степени. Используя методы иммуногистологии, цитологии и проточной цитометрии при изучении клеток легочной ткани, окружающей туберкулому, мы установили следующие основные факты. Локальный иммунный ответ морфологически структурирован и представлен в виде фолликулоподобных образований, состоящих из упорядоченно расположенных скоплений CD4⁺, CD8⁺ клеток, антиген-презентирующих клеток, содержащих антигены микобактерий и значительного количества Ig-продуцирующих В-клеток разной степени зрелости. Значительная часть клеток фолликула несет мар-

керы CD69, Ki-67 и CD45RO, что свидетельствует об активном состоянии этих центров. Активные центры окружены тканью легкого с высокой экспрессией CD31, что указывает на присутствие хорошо развитой микроциркуляции. В суспензиях клеток, выделенных из слабо пораженных участков легкого, преобладают макрофаги, а в прикавернозных участках – лимфоциты.

Таким образом, при туберкуломе выраженный локальный протективный ответ, способный ограничивать распространение микобактерий, сопровождается васкуляризацией, инфильтрацией преимущественно макрофагами и активацией клеточных популяций. При кавернозном туберкулезе происходит разрушение фолликулоподобных центров, ослабление васкуляризации и снижение инфильтрации макрофагами.

ТРУДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАКТОВКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ГЕРПЕСВИРУСЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Майчук Ю.Ф.

Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Россия

Введение. Вирусы герпеса человека (ВГЧ): вирус простого герпеса 1,2 типа (ВПГ1, ВПГ2), цито-мегаловирус (ЦМВ), вызывают разнообразную офтальмопатологию, а также выступают в роли факторов, с которыми ассоциированы заболевания глаз другого генеза. Лабораторные методы диагностики инфекции высоко информативны, но их клиническое применение ограничено, т.к. многие из них не позволяют отличить ВГЧ-инфекцию от ВГЧ-заболевания.

Цель. Определить клиническую ценность различных лабораторных маркеров при оценке роли ВГЧ в этиопатогенезе воспалительных заболеваний глаз.

Материалы и методы. В 1995-2004 гг. в МНИИ ГБ им. Гельмгольца прошли тщательное клиничко-лабораторное обследование 825 пациентов (от 2-х до 70 лет) с различными воспалительными заболеваниями глаз. Лабораторное обследование включало выявление серологических маркеров ВГЧ-хронической инфекции (IgG – противовирусные антитела), активной инфекции (IgM-противовирусные антитела и/или IgG-антитела к неструктурным белкам ВГЧ) в ИФА; детекцию антигенов вирусов в тканях глаза методом иммунофлуоресценции (ИФ) и ДНК методом ПЦР (Литех, Москва). В ИФА использовали наборы ЗАО Вектор-Бест, Кольцово; ПКБ им. И.И. Мечникова, Петрово-Дальнее; фирмы Human, Германия.

Результаты. 1) 78-98% пациентов инфицированы всеми ВГЧ. 2) Наиболее часто реактивируется ВПГ1 – инфекция (16-75% пациентов), реже ВПГ2 (6-9%) и ЦМВ (5-13%). 3) IgG-антитела к неструктурным белкам ВГЧ выявляются чаще, чем IgM-антитела. Результаты обоих тестов совпадают в 53-88% сывороток. Исследование сывороток в динамике показало, что начало и окончание синтеза IgM- и IgG-неструктурных антител отличается по времени, поэтому использование одного теста может дать ложноотрицательный результат. Применение двух тестов повышает частоту определения активной ВГЧ-инфекции. 4) Серологическое обследование показало субклиническую реактивацию ВГЧ-инфекции у 3-7% практически здоровых лиц. 5) Выявлена группа наиболее тяжелых больных, у которых активность ВГЧ наблюдалась длительно. В этой группе чаще, чем в группе больных без серологи-

ческих маркеров активной ВГЧ-инфекции, отмечен затяжной, рецидивирующий характер заболевания, слабый эффект стандартной противовоспалительной терапии, отягощенное послеоперационное течение при хирургических вмешательствах, развитие хронического воспаления после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ, возникновение отслойки сетчатки. 6) При изолированных заболеваниях внутренних оболочек глаза антиген ВПГ в эпителии конъюнктивы определяется редко (7%). Нам не удалось методом ПЦР обнаружить ДНК ВПГ 1, 2 типа и ЦМВ во внутренних оболочках глаза у 7 больных, несмотря на наличие серологических маркеров активной вирусной репликации.

Заключение. Выявление IgG-противовирусных антител, независимо от их титров, свидетельствует только об инфицированности пациента. Серологические маркеры активизации ВГЧ-инфекции нельзя рассматривать как абсолютное доказательство роли герпесвирусов в заболевании глаз, однако их наличие должно настораживать лечащего врача, а у пациентов с тяжелым рецидивирующим течением процесса, послеоперационных больных, после имплантации ИОЛ их следует расценивать как отягчающий прогностически неблагоприятный фактор. Именно такие пациенты нуждаются в тщательном клинико-лабораторном анализе для коррекции терапии.

Полученные нами отрицательные результаты исследования материалов из внутренних оболочек глаза методом ПЦР не позволяют исключить герпесвирусную этиологию, т.к. они могут быть связаны с неправильно подобранными праймерами и неудачно взятой пробой.

ИФ исследование клеток конъюнктивы при заболеваниях глубоких сред глаза мало информативно в связи с редким проникновением вируса из увеального тракта в конъюнктиву, но положительные результаты ИФ-исследования требуют к себе пристального внимания.

Активизация ВГЧ хронической инфекции может протекать субклинически, у таких больных эффективна стандартная противовоспалительная терапия, у других больных ВГЧ играет патогенетическую роль и в этом случае показано добавление противовирусных средств. Окончательное заключение о клинической значимости результатов лабораторных исследований на хронические герпесвирусные инфекции возможно только после тщательного совместного анализа клинико-анамнестических и лабораторных данных.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ХВГ И БОЛЬНЫХ С ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ХВГ

Курманова Г.М., Маханбетова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х.

Научный центр гигиены и эпидемиологии, Алматинский институт усовершенствования врачей, Алматы, Казахстан

Нарастающий эпидемический характер распространности инфицирования населения ХВГ привлекает к себе внимание не только серьезностью возникающего поражения печени (острый, хронический гепатит, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома), а также разнообразием внепеченочных проявлений, которые часто опережают клиническую картину печеночного процесса, маскируясь под другое заболевание, и многие годы превалируют над умеренным и слабовыраженным печеночным процессом.

Цель – сравнение иммунологических показателей больных с преимущественно печеночной локализацией ХВГ и больных с преимущественно внепеченочной локализацией ХВГ.

Материал и методы: обследовано 103 больных ХВГ в возрасте от 15 до 59 лет (средний возраст 33,4±6,49 лет), 62 мужчин, 41 женщина. ХВГ с преимущественно печеночной локализацией был у 60 больных (1 группа). Из них 15 (25%) больных имели минимальную степень активности, 21 (35%) больных – низкую степень и 21 (40%) больных – умеренную степень активности ХВГ. У 43 больных ХВГ характеризовался преимущественно внепеченочной локализацией вирусной инфекции (2 группа). В этой группе 25 (58%) больных имели минимальную и 18 (42%) больных имели низкую степень активности ХВГ. Все больные находились в стадии репликации вируса HBV и HCV. Всем больным было проведено фенотипирование лимфоцитов периферической крови методом мембранной иммунофлюоресценции (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD11b⁺, CD95⁺, CD25⁺, CD20⁺), а также исследование функций нейтрофилов (фагоцитоз латекса и НСТ-тест в спонтанном и стимулированном ЛПС вариантах).

Результаты. Анализ показателей иммунного статуса показал, что в обеих группах отмечается достоверное снижение содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и достоверное повышение экспрессии CD25 на лимфоцитах периферической крови (табл.). В группе больных с преимущественно печеночной локализацией вирусной инфекции отмечается достоверное повышение натуральных киллеров, экспрессирующих CD16. Количество лимфоцитов остальных популяций в обеих группах не отличалось от контрольной группы здоровых индивидов.

В обеих группах отмечается достоверное снижение резервных возможностей бактерицидной активности по результатам стимулированного НСТ-теста (27,4±0,9%; $P_{1-к} < 0,1$), (27,5±8,5%; $P_{2-к} < 0,1$). В показателях фагоцитарной активности в обеих группах отмечается достоверное снижение захватывающей способности нейтрофилов в стимулированном тесте (18,4±8,9%; $P_{1-к} < 0,1$) и (12,5±4,8%; $P_{2-к} < 0,01$), а в группе больных с преимущественно внепеченочной локализацией ХВГ также и в спонтанном тесте (7,1±1,8; $P_{2-к} < 0,1$).

Таким образом, популяционный профиль лимфоцитов периферической крови существенно не отличается у больных с HBV, HCV – вирусной инфекцией с преимущественно печеночной или преимущественно внепеченочной локализацией процесса.

ТАБЛИЦА. ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХВГ

Показатели	%		
	Контроль n=35	1 группа n=60	2 группа n=43
Лимфоциты	2,5±0,9	2,4±0,07	3,0±1,1
CD3+	54,8±3,2	32,4±5,8***	28,5±5,9***
CD4+	39,9±3,3	27,7±4,90*	23,8±4,8**
CD8+	23,9±2,8	24,5±4,60	19,9±4,7
CD16+	10,9±2,6	22,9±4,30*	17,7±4,5
CD11b+	10,8±2,2	16,9±2,80	14,1±3,3
CD95+	6,8±1,1	10,3±1,60	10,7±1,9
CD25+	1,3±0,1	7,4±1,00***	8,4±1,7***
CD20+	10,1±3	19,6±2,80	14,7±3,2

Примечание – * различие достоверно между контрольной и основными группами

ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС У HBsAg-ПОЗИТИВНЫХ МАТЕРЕЙ И ИХ ДЕТЕЙ

Лавриненко О.В., Умарова А.А., Мунасипова Н.М., Петрова Т.А., Нуриева Э.И., Арипова Т.У.

*Институт иммунологии АН РУз,
Ташкент, Узбекистан*

Известно, что в патогенезе хронического гепатита В основное значение имеет отсутствие адекватного иммунного ответа на активную репликацию вируса, что может быть связано со снижением продукции интерферона. Важное значение в элиминации вируса имеют про- и противовоспалительные цитокины TNF α , α IL-1 и др.

Целью работы явилось изучение содержания цитокинового профиля у HBsAg-позитивных матерей и их детей в сыворотке периферической крови.

Материалы и методы. Было обследовано 22 HBsAg-позитивные матери и 22 их ребенка. В качестве контрольной группы был использован цитокиновый статус 15 здоровых HBsAg-негативных женщин, и 20 здоровых детей в возрасте до 1 года. Диагноз был верифицирован на основании клинико-лабораторных данных. Серологическое исследование маркеров вирусного гепатита В (HBsAg и антител к HBV) проводили с использованием тест-системы «Serodia» (FUJIREBIO INC., Japan). Уровень сывороточных цитокинов интерферона- α , α IL-1, TNF α определяли методом ИФА (ООО «Цитокин», С-Петербург).

Основные результаты. У обследованных матерей и их детей отмечался высокий титр HBsAg. В группе HBsAg-позитивных матерей наблюдалось повышение содержания TNF α в 1,3 раза по сравнению с данными контрольной группы. У детей, рожденных от HBsAg-позитивных матерей содержание TNF α было повышено в 2 раза. Уровень α IL-1 у матерей был выше, чем в контрольной группе в 1,7 раз, у детей этот показатель был выше в 2,3 раза. В группе HBsAg-позитивных матерей продукция интерферона- α была снижена в 1,8 раз.

Выводы. Выявлена прямая зависимость уровней TNF α и α IL-1, и обратная зависимость интерферона- α от наличия HBsAg в периферической крови.

Установленные достоверные различия в содержании основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов доказывают их важную роль в иммунологической регуляции при вирусном гепатите В.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Лещина А.А., Ракитина Е.Л., Марченко Л.А., Титаренко А.И.

*Краевой клинический диагностический центр,
Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь, Россия*

В последние годы большое внимание уделяется изучению иммунного статуса у больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. Это обусловлено тем, что патогенетические механизмы возникновения данной патологии определяются не только вирулентностью микроорганизмов и токсичностью воздействующих веществ, но и общей реактивностью организма.

Цель работы. Изучение клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим ринитом.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов обоего пола, страдающих хроническим ринитом. Диагноз был установлен на основании клинических данных. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых людей. Гематологические показатели больных находились в пределах нормы. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов CD2 $^{+}$, CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$, CD16 $^{+}$, CD19 $^{+}$, CD25 $^{+}$, HLA-DR $^{+}$ проводили методом проточной цитометрии на аппарате Brite Hs американской фирмы Bio-Rad с использованием программы Win Brite. Определение показателей неспецифической резистентности организма проводилось у всех обследуемых. Для изучения поглотительной активности клеток периферической крови человека использовали тест, основанный на регистрации поглощения объектов фагоцитоза. Проводилась оценка фагоцитарной активности для суммы всех типов фагоцитирующих клеток. Функциональную активность нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитросинего тетразолия. Подсчет проводили в 200 нейтрофилах крови. Резервную активность нейтрофилов учитывали после активации их пирогеналом. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG изучали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Результаты исследований обрабатывали статистически с вычислением средней арифметической $\bar{X}$ и средней квадратической ошибки m .

Результаты обследования. При исследовании фенотипического состава лимфоцитов крови установлено, что при хроническом рините снижено относительное содержание CD2 $^{+}$, CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$: $66,14 \pm 3,9$, $58,33 \pm 2,35$; $32,00 \pm 1,98$ по сравнению с контрольной группой $79,24 \pm 4,36$; $68,87 \pm 3,25$; $39,10 \pm 2,38$. Содержание натуральных киллеров CD16 $^{+}$ у больных незначительно отличалось от нормы: $8,71 \pm 1,38$ и $10,19 \pm 1,15$. Определение «раннего» маркера активации CD25 $^{+}$ показало статистически достоверное снижение этого показателя у пациентов с хроническим ринитом по сравнению с контрольной группой: $1,67 \pm 0,29$ и $4,21 \pm 0,35$, соответственно. Исследование «позднего» маркера активации HLA-DR $^{+}$ достоверного различия у больных и в контрольной группах не выявило.

О функциональном состоянии нейтрофилов говорят такие показатели, как НСТ-тест, НСТ-индуцированный, резервная активность нейтрофилов. В контрольной группе фагоцитарная активность нейтрофилов составила $76,3 \pm 3,76\%$, фагоцитоз стимулированный – $89,1 \pm 4,57\%$; НСТ-теста $6,98 \pm 1,30\%$, НСТ-индуцированный $19,3 \pm 1,78\%$, резервная активность нейтрофилов по данным НСТ-теста была равна значению $3,15 \pm 0,24$. Фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитоз стимулированный у больных хроническим ринитом были несколько снижены по сравнению с контрольной группой и составляли $71,17 \pm 2,06$ и $82,25 \pm 1,90$. НСТ-тест и НСТ-индуцированный при хроническом рините незначительно отличались от нормы и составили $6,08 \pm 1,15$ и $16,88 \pm 1,92$. Определение сывороточных иммуноглобулинов класса А, М и G у обследованных пациентов колеблется в пределах среднестатистической нормы контрольной группы.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что у больных хроническим ринитом отмечалось нарушение клеточного и гуморального иммунитета. Наиболее значительные нарушения выявлены на уровне клеточного звена.

**УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕПАТИТОМ С**

**Мунасипова Н.М., Арипова Т.У., Лавриненко
О.В., Умарова А.А., Петрова Т.А., Нуриева Э.И.**

*Институт иммунологии АН РУз,
Ташкент, Узбекистан*

Цитокины представляют собой межклеточные медиаторы развития клеточно-кооперативных взаимодействий в иммунном ответе. Пусковым механизмом таких взаимодействий является секреция интерлейкина-1 (IL-1), который синтезируется в ответ на антигенное раздражение активированными макрофагами. Известно, что вирусный гепатит и беременность оказывают взаимно отягощающее влияние, поэтому изучение особенностей цитокиновых нарушений в иммунном ответе у беременных женщин с вирусным гепатитом С (HCV) несомненно играет большое значение, как для теоретической, так и для практической медицины.

Целью работы явилось определение основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у HCV-позитивных беременных женщин.

Материалы и методы. Было обследовано 15 HCV-позитивных беременных женщин во II и III триместрах беременности. Контрольную группу составили 10 беременных женщин, негативных по HCV аналогичного срока беременности. Диагноз был верифицирован на основании клинико-лабораторных данных. Серологический анализ идентификации маркеров вирусного гепатита С (антител к HCV) проводили с использованием тест-системы «Serodia» (FUJIREBIO INC., Japan). Наличие вируса гепатита С было подтверждено методом ПЦР. Уровень сывороточных цитокинов IL-1 β , гаIL-1, TNF α определяли методом ИФА (ООО «Цитокин», С-Петербург.)

Основные результаты. У всех обследованных беременных женщин отмечался высокий титр антител к вирусу гепатита С (1:512-1:8191). Изучение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов показало, что у беременных женщин с вирусным гепатитом С уровень IL-1 β по сравнению с группой контроля достоверно не отличался. В то же время содержание гаIL-1 в сыворотке крови было выше в 1,5 раза по сравнению со здоровыми беременными женщинами. У HCV-позитивных беременных женщин наблюдалась тенденция к повышению экспрессии молекул TNF α в сравнении с контрольной группой.

Заключение. Выявленный нами дисбаланс изучаемых цитокинов у беременных женщин с гепатитом С свидетельствует о том, что цитокины, действуя синергично и антагонистично друг другу, регулируют свой собственный синтез и синтез белков-антагонистов.

**СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА**

**Никитин В.Ю., Сухина И.А., Гусев Д.А.,
Жданов К.В., Цыган В.Н.**

*Военно-медицинская академия,
Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Взаимосвязь иммунного ответа с генотипами вируса гепатита С (ВГС) при хроническом гепатите С (ХГС) мало изучена. Вместе с тем известно, что существу-

ет связь между генотипом ВГС, циррозом печени и ответом на интерферонотерапию. Сравнение иммунного статуса больных ХГС, имеющих различные генотипы ВГС позволит выявить наиболее клинически значимые иммунологические параметры для выбора правильной стратегии лечения и прогнозирования исхода заболевания.

Цель исследования. Целью работы являлось изучение иммунного статуса больных хроническим гепатитом С, имеющих различные генотипы вируса гепатита С.

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования являлись больные с латентной формой ХГС (n=79). Диагноз ХГС был доказан обнаружением у пациентов суммарных антител к ВГС (анти-HCV) и по данным биопсии печени. Генотипирование ВГС проводилось методом полиморфизма длин рестрикции (RFLP), позволяющим идентифицировать наиболее часто встречающиеся Европейские генотипы вируса гепатита С – 1a, 1b, 2, 3a, 4/5. Контрольную группу составляли здоровые лица (n=15). Изучение количественного состава субпопуляций лимфоцитов в периферической крови выполнялось на проточном цитометре Facscan фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием двойных и тройных комбинаций прямых моноклональных антител (CD4/CD8/CD3, CD3/CD19, CD56/HLA-DR/CD3, CD25/CD3, Leucogate (CD45/CD14) для выделения лимфоцитарного кольца и изотипических контролей (IgG1/IgG2) той же фирмы. Для определения других показателей иммунной системы использовались стандартные иммунологические методы.

Основные результаты. Генотипирование ВГС показало, что у обследованных больных наиболее распространенными оказались субтипы ВГС 3a (50 человек) и 1b (14 человек), что составило 63,3% и 17,7%, соответственно. Сравнительный анализ иммунологических показателей между группой больных с субтипом ВГС 3a и группой больных с субтипом ВГС 1b показал следующее:

1. Показатели Т-клеточного иммунитета: относительно содержание субпопуляций Т-клеток (CD3, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺CD25⁺, CD3⁺HLA-DR⁺) и соотношения CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ не имели статистически значимых отличий (p>0,05) между этими двумя группами больных.

2. Со стороны В-клеточного иммунитета наблюдалась достоверно (p<0,05) более высокая концентрация IgM в сыворотке крови больных с субтипом 3a (2,2 $\pm$ 0,17 г/л – HCV 3a и 1,4 $\pm$ 0,12 г/л – HCV 1b). По другим показателям гуморального звена иммунитета (CD19, CD3-CD25⁺, CD3-HLA-DR⁺, IgE, IgA, IgG, IgG1, IgG3, IgG4, высокомолекулярные, средномолекулярные и низкомолекулярные циркулирующие иммунные комплексы) статистически значимых отличий (p>0,05) между группами больных с субтипами ВГС 3a и 1b выявлено не было.

3. Среди исследованных показателей неспецифической резистентности наблюдалось достоверное (p<0,05) повышение концентрации IFN α в сыворотке крови больных с субтипом 3a (64,5 $\pm$ 11 пг/мл – HCV 3a и 33,8 $\pm$ 2,4 пг/мл – HCV 1b). Тогда как другие параметры врожденного иммунитета: относительное содержание естественных киллеров (CD3-CD56⁺, CD3-CD8⁺), концентрация белков системы комплемента (С3, С4, С5, инг. С1, С3а, С5а), ФНО- α и функциональная активность нейтрофилов (фагоцитоз, кислородзависимые и кислороднезависимые системы бактерицидности) статистически значимых отличий (p>0,05) между сравниваемыми группами больных не имели.

Заключение. Таким образом, наши исследования показали, что у больных хроническим гепатитом С с субтипом ВГС 3а наблюдались более высокие уровни IgM и IFN α по сравнению с больными, имеющими субтип ВГС 1b. По другим показателям иммунной системы в настоящем исследовании статистически значимых различий между сравниваемыми группами больных выявлено не было.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С В УЗБЕКИСТАНЕ

Нишанова Г.Ш., Хегай Т.Р., Рузубакиева М.Р., Арипова Т.У.

*Институт Иммунологии АН РУз,
Ташкент, Узбекистан*

Вирусный гепатит С – это одна из важных проблем современной медицины. Узбекистан относится к странам с высоким уровнем инфицированности (более 7%). Численность ВГС-инфицированных в Узбекистане продолжает расти. Именно с генотипами ВГС многие ученые связывают устойчивость противовирусного ответа при лечении хронического гепатита С и, как следствие, связи молекулярно-генетического строения вируса с частотой хронизации заболевания, уровнем виремии в крови больного и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, цирроза печени. Проблема борьбы с вирусом гепатита С все еще находится в стадии изучения, в виду того, что и ВГС, и иммунная система хозяина являются постоянно структурно изменяющимися и имеют географически и популяционно- обусловленные особенности.

Таким образом, **целью данного проекта** явилось изучить иммуногенетические характеристики вируса гепатита С у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) в условиях Узбекистана.

Материалом для исследования послужили 59 сывороток периферической крови больных с ХВГС до лечения. Мужчин в обследованной группе было больше чем женщин, 42: 17, средний возраст составил 34,3 $\pm$ 0,2. Серологическое определение титра HCVAb проводилось с использованием метода пассивной агглютинации желатиновых частиц («SERODIA», Япония). Для определение РНК-ВГС ПЦР-качественным методом нами были использованы реагенты НПФ «Авиценна», которые прошли сертификацию ВОЗ. Эти тест-системы разработаны как двухстадийная ПЦР с внутренней парой праймеров (nested-PCR), что способствует значительному увеличению чувствительности реакции, но при этом значительно возрастает риск перекрестной контаминации («Авиценна», Москва). Генотипы ВГС (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4) определяли с помощью ПЦР-метода с использованием специфических праймеров. Определение уровня HCVscoreAg проводили методом ИФА (ELISA F 300) с использованием коммерческих тест-систем International Reagents Corporation, (Япония).

В результате многоступенчатого исследования (трехкратный ПЦР анализ) из 59 больных с высоким титром ХВГС ПЦР-позитивными оказались 56 образцов. Праймеры для проведения РНК- ВГС- ПЦР были синтезированы к высококонсервативной области генома, 5'-нетранслируемую область ВГС. Однако в связи с тем, что 3 образца были отрицательными к РНК-ВГС от больных ХВГС с явной клинической картиной (высокие АЛТ, АСТ, ЩФ, тимоловая проба, позитивный анти ВГС и другое), нами были

дополнительно проведены ПЦР тесты к NS3, NS4 регионам. В результате все 59 отобранных образцов были ПЦР-позитивными и подготовлены к дальнейшему генотипированию ВГС. Молекулярный анализ генотипов ВГС (по протоколу Ohno et all.(1997)) у 59 больных показал, что доминирующим явился 1 генотип (70%), из них 1b в 58,4%, случаев, у остальных 1a (41,6%). У 30% больных были выявлены генотипы 2 и 4 – 13 и 27%, соответственно.

При сравнительном анализе уровня вирусной нагрузки ВГС у больных ХВГС нами было установлено, что у 45 больных независимо от сроков инфицирования, уровня АЛТ и АСТ, концентрация вируса, согласно протоколам IRC, была средней 115,6 $\pm$ 6,14 pg/ml. Минимальный уровень HCV core Ag был у 8 больных (13,8 $\pm$ 2,3 pg/ml) и высокий у 4 чел. (<500 pg/ml). Анализ распределения генотипов ВГС в зависимости от уровня вирусной нагрузки, показал, что при 1 генотипе исходная нагрузка была значительно выше, чем при других генотипах в 1,3 раза. Причем, по другим клинико-лабораторным данным никакой разницы выявлено не было.

Таким образом, согласно предварительным данным, нами было установлено, что доминирующим генотипом ВГС у обследованных лиц явился 1 генотип (a,b). Как известно, данная группа генотипов характеризуется наибольшей устойчивостью к IFN-терапии. Кроме того, установлена связь между уровнем вирусоносительства ВГС и генотипом: при 1 генотипе уровень HCVscore Ag выше, чем при других генотипах.

ВЛИЯНИЕ ЧАСТЫХ И ДЛИТЕЛЬНЫХ ОРВИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

Орлова Т.В., Суховой Ю.Г.

Филиал НИИКИ СО РАМН, Тюмень

По данным ВОЗ, взрослый человек переносит ОРВИ дважды в год. Это относится к так называемым «практически здоровым» лицам, вместе с тем существует определенный контингент пациентов, переносящих ОРВИ более 3 раз в год. По результатам многочисленных научных работ, пациенты, страдающие длительно протекающими ОРВИ и гриппом, возникающими более 3 раз в год, относятся к группе часто и длительно болеющих (ЧДБ). Учитывая распространенность группы ЧДБ среди населения, высокий риск частого развития ОРВИ и гриппа на фоне измененного состояния иммунной системы проведена оценка влияния частых и длительных ОРВИ на эффективность специфической профилактики гриппа.

Исследование проводили в организованных трудовых коллективах у лиц трудоспособного возраста. Для специфической профилактики гриппа использовали вакцину «Флюарикс» (ГлаксоСмитКляй) в дозе 0,5 мл, которую вводили внутримышечно в переднюю поверхность плеча.

Основную группу исследования составили лица, имеющие клинико-анамнестические признаки ЧДБ (n=38). Контрольную – практически здоровые (n=42). Исследуемые лица обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу. Критериями объективной и субъективной оценки для всех пациентов считали состояние окружающей стрессовой ситуации, образ жизни, вредные привычки, частоту возникновения и тяжесть ОРВИ и гриппа, наличие хронических заболеваний и явления их обострений, аллергии, режим питания и т.д. На основании полученных данных была сформирована груп-

па лиц, имеющих клинико-анамнестические признаки ЧДБ и страдающих частыми респираторными заболеваниями.

Критериями иммунологического контроля эффективности вакцинации были выбраны тесты по наработке специфических противогриппозных иммуноглобулинов (0-7-14-21 день). Статистическую оценку результатов проводили с использованием методов вариационной статистики.

В соответствии с нашими результатами, в группе лиц с признаками ЧДБ отмечено длительное (до 3 недель) повышение уровня специфических Ig M. В контрольной группе уже через две недели после вакцинации происходит значительное снижение их уровня. Полученные данные наглядно демонстрируют замедление выработки специфических антител класса IgG у лиц с признаками ЧДБ по сравнению с контролем, так специфические IgG против гриппа типа А появляются только через три недели после вакцинации, а в контрольной группе уже через 2 недели вырабатывается защитный титр иммуноглобулинов.

Таким образом, вакцинопрофилактика лиц, подверженных частым и длительно протекающим ОРВИ необходима, но она должна проводиться не позднее, чем за три недели до предполагаемой эпидемии.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОФЕНОТИПА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ И ИЗОЛИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ЛИМФАДЕНИТОМ

**Прохорович Н.А., Потапенко Е.И.,
Баринев В.С., Семенченко П.В.,
Короленок О.Л., Сушкова Е.А.**

*ГУ Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии МЗ РФ*

Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) представляющий 43% среди различных видов лимфаденопатий, в структуре заболеваемости внелегочным туберкулезом перешел на одно из ведущих мест и возрос с 8 до 50% (Гарбуз А.Е., Левашев Ю.Н., Баринев В.С., – 2002г.).

Актуальность темы исследования заключается в том, что в 31,6% наблюдений отмечается сочетание ТПЛУ с другими локализациями специфического процесса (Савина Т.А., Аксенова С.В., Трунова Т.А. и др. 2000г.).

Целью работы явилось определение субпопуляционного состава лимфоцитов (ЛФ) периферической крови у больных с сочетанием ТПЛУ и туберкулеза легких (ТЛ) – 18 больных, и у больных с изолированной формой ТПЛУ – 18 больных. В зависимости от активности специфического процесса в легких больные с генерализованной формой туберкулеза изучались в 2-х группах: ТПЛУ с активным ТЛ – 7 больных и ТПЛУ с неактивным ТЛ – 11 больных.

Определение экспрессии поверхностных маркеров ЛФ проводилось в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител фирмы «Мед Биоспектр» (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, HLA-DR) по средним показателям нормы (Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1998).

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов установлено, что для больных всех изученных групп не характерно снижение абсолютного количества зрелых Т-лф (CD3⁺). Так, показатель CD3⁺ был увеличен у больных ТПЛУ при активном ТЛ в 14% случаев; у больных ТПЛУ при неактивном ТЛ в 45,5% случаев; при изолиро-

ванном ТПЛУ – в 55,5%. У больных ТПЛУ при активном ТЛ отмечено достоверное снижение содержания CD4⁺ в 42,8% случаев по сравнению с группой больных ТПЛУ с неактивным ТЛ – 18,2% случаев ($p < 0.01$).

Абсолютное содержание цитотоксических CD8⁺ было достоверно снижено у больных ТПЛУ при активном ТЛ в 71,4% случаев по сравнению с группой больных ТПЛУ с неактивным ТЛ – 36,4% случаев и у больных ТПЛУ – в 16,6% случаев ($p < 0.05$ и $p < 0.01$, соответственно).

У больных всех рассмотренных групп выявлена инверсия иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺): у больных ТПЛУ при активном ТЛ – в 57% случаев; с ТПЛУ при неактивном ТЛ – в 45,5%; при изолированном ТПЛУ – в 72,2% случаев. У более чем половины больных с изолированным ТПЛУ абсолютное количество натуральных киллеров было достоверно повышено – в 53,3% случаев, тогда как при ТПЛУ с активным ТЛ лишь в 14% случаев ($p < 0.01$). В изученных группах самая высокая функциональная активность клеточного иммунитета, оцениваемая по экспрессии маркеров активации CD 25⁺ и HLA DR⁺, отмечалась в группе больных с изолированным ТПЛУ – в 40% и 35,7% случаев соответственно. Оценивая абсолютное количество ЛФ различных субпопуляций, обнаружен Т-клеточный иммунодефицит (снижение CD4⁺; CD8⁺; CD4⁺/CD8⁺). Определено усиление неспецифической защиты организма (повышение CD16⁺) и активация иммунной системы (повышение CD 25⁺ и HLA DR⁺) у больных с изолированным ТПЛУ.

Таким образом, глубина и характер изменений субпопуляционного состава ЛФ у больных с ТПЛУ зависит от наличия или степени активности специфического процесса в органах дыхания и отражает более тяжелое клиническое состояние больных ТПЛУ с активным ТЛ.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ РЕАКТИВАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ

**Радаева Т.В., Никоненко Б.В., Капина М.А.,
Щеглов И.В., Мищенко В.В., Апт А.С.**

*Центральный Научно-Исследовательский
Институт Туберкулеза РАМН, Москва, Россия*

У взрослых, как правило, туберкулез протекает как реактационная болезнь, сопровождающаяся деструкцией легочной ткани. Предотвращение реактивации имеет большое практическое значение, и может рассматриваться как один из подходов к контролю туберкулезной инфекции.

Вакцина против реактивации должна содержать антигенные компоненты, накапливаемые микобактерией, находящейся в дормантной форме. Гомологи недавно открытого белка Rpf (resuscitation promoting factor) из *Micrococcus luteus* обнаружены в *M.tuberculosis* и *M.bovis*. Предполагают, что эти белки могут принимать участие в реактивации микобактерий. Кроме того, все эти белки секретируются и, следовательно, являются мишенями для иммунной системы, что делает их крайне привлекательными для использования в качестве вакцин (или их компонентов) против реактивации.

На мышинной модели спонтанной реактивации латентного туберкулеза, разработанной в нашей лаборатории, были проведены эксперименты по предотвращению реактивации у мышей инбредной сверхчувствительной к туберкулезу линии I/St. Животные вакцинировались профилактически (до инфицирования и лечения) и те-

рапевтически (после окончания лечения) вакцинным штаммом BCG или Rpf-подобными белками в неполном адьюванте Фрейнда.

Оказалось, что в результате реактивации туберкулеза раньше всех погибают животные профилактически вакцинированные белками Rpf (212±23 дней), а дольше всех выживают мыши профилактически вакцинированные BCG (320±58 дней). Контрольные животные выживают 221±47 день.

Мы обнаружили, что самая высокая высеваемость микобактерий из легких отмечается у мышей терапевтически вакцинированных BCG. У этих животных через 6,5 мес. после окончания лечения высеивается 10^7 КОЕ на легкое, что в 5 раз выше, чем у контрольных не вакцинированных животных и в 10 раз выше, чем у животных с профилактической вакцинацией BCG и терапевтической вакцинацией белками Rpf. Столь высокая бактериальная нагрузка в легких у мышей с терапевтической вакцинацией BCG обусловлена, на наш взгляд, развитием известного феномена Коха.

Функциональную активность легочных макрофагов экспериментальных животных оценивали по продукции нитрит-аниона и киллингу микобактерий *in vitro*. Физиологически значимые количества нитрит-аниона обнаруживались через 6,5 месяцев после окончания лечения и последующей реактивации туберкулезного процесса у мышей из групп с терапевтической вакцинацией BCG и терапевтической вакцинацией белками Rpf. Эффективность киллинга микобактерий макрофагами одинакова у животных всех групп. Макрофаги не отвечают усилением киллинга на введение экзогенного IFN γ , за исключением макрофагов животных терапевтически вакцинированных белками Rpf, у которых эффективность киллинга микобактерий возрастает при добавлении экзогенного IFN γ . При этом, количество интерферон продуцирующих клеток у этой группы мышей не отличается от контроля.

ИММУННЫЙ СТАТУС У НВЕ-ПОЗИТИВНЫХ И НВЕ-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Родина Д.В., Савченко А.А., Цуканов В.В.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия

Несмотря на снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) в Красноярском крае в течение последних лет, эта инфекция продолжает оставаться серьезной проблемой для здравоохранения. При репликации ВГВ в гепатоцитах также нарабатывается несобирающаяся в капсид денатурированная форма НВсAg – НВеAg, которая играет важную роль в развитии заболевания. В отличие от НВсAg, НВеAg может присутствовать в сыворотке крови. НВеAg коррелирует с продолжающейся репликацией и контагиозностью. Целью исследования явилось изучение особенностей иммунного статуса у НВе-позитивных и НВе-негативных больных ОВГВ.

Обследовано 75 пациентов инфекционных больниц г.Красноярска со среднетяжелым течением ОВГВ. Диагноз устанавливался с помощью стандартных клинико-биохимических методов и верифицировался обнаружением специфических маркеров НВ-вирусной инфекции – НВсAg, НВеAg, вирусной ДНК. В качестве контроля обследовано 106 здоровых доноров. Фенотипический состав лимфоцитов оценивали с помощью метода непрямой

иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови определялась с помощью методов хемилюминесцентного анализа.

В острый период инфекции у НВе-негативных больных количество лимфоцитов значительно снижено по сравнению со здоровыми, чем у НВе-позитивных больных ОВГВ. Это происходит преимущественно за счет снижения количества CD3⁺-лимфоцитов. Причем, пониженный уровень CD3⁺-клеток у НВе-негативных больных определяется сниженным количеством CD4⁺-лимфоцитов. Содержание CD8⁺-лимфоцитов снижено в крови только у больных с НВе-негативным ОВГВ. Только у больных с НВе-негативным ОВГВ в крови понижено относительное и абсолютное содержание CD16⁺-клеток. Относительный уровень CD20⁺-лимфоцитов повышен и у больных с НВе-негативным ОВГВ, и у больных с НВе-позитивным. Но у лиц с НВе-позитивным ОВГВ увеличение количества клеток данной популяции более выражено, чем у больных с НВе-негативным ОВГВ. У больных ОВГВ независимо от наличия или отсутствия в крови НВеAg повышено относительное содержание HLA-DR⁺-клеток. Однако, величина индекса активации Т-лимфоцитов у больных лиц не изменена относительно контроля, в следствие чего можно заключить, что изменение в количестве HLA-DR⁺-клеток определяется повышением уровня В-лимфоцитов. Также независимо от наличия в крови НВеAg у больных ОВГВ снижена величина иммунорегуляторного индекса. При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что в острый период заболевания и у больных с НВе-негативным ОВГВ, и у больных с НВе-позитивным ОВГВ повышена концентрация IgA, М и G в сыворотке крови. При этом, уровень относительно синтеза IgM и G повышен только у больных с НВе-негативным ОВГВ. При исследовании функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови установлено, что спонтанная люминол-зависимая хемилюминесценция гранулоцитов повышена как в группе больных с НВе-негативным ОВГВ, так и в группе больных с НВе-позитивным ОВГВ. Однако, зимозан-индуцированная хемилюминесценция нейтрофильных гранулоцитов более выражено повышается у больных НВе-позитивным ОВГВ. У больных данной группы по сравнению с лицами с НВе-негативным ОВГВ и контрольной группой повышена и величина индекса активации.

Особенность состояния иммунного статуса у больных с НВе-позитивным ОВГВ состоит в менее выраженном изменении величин показателей клеточного и гуморального иммунитета в острый период заболевания по сравнению с параметрами больных с НВе-негативным ОВГВ и состоит в отсутствие изменений в содержании Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-клеток и НК-клеток в периферической крови, а также уровней относительного синтеза IgM и IgG. При этом, именно у больных с НВе-позитивным ОВГВ повышена функциональная реактивность нейтрофильных гранулоцитов крови. Таким образом, у НВе-позитивных больных ОВГВ выявляется более выраженное реагирование со стороны системы неспецифической защиты (фагоцитарное звено), в то время как клеточный и гуморальный иммунитет слабее реагируют

на вирус гепатита В. Так как НВeAg при ОВГВ определяется непродолжительное время в самом начале острого периода, то можно предположить, что различия в реагировании системы неспецифической защиты и иммунитета, прежде всего, определяются длительностью (на момент обследования) заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК: ПРОБЛЕМЫ И УСПЕХИ

Рубакова Э.И., Петровская С.Н., Мищенко В.В., Еремеев В.В., Кондратьева Е.В., Кондратьева Т.К.

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва, Россия

Ранее нами был отработан метод выращивания дендритных клеток (ДК) из костномозговых предшественников, определены условия культивирования ДК *in vitro* и оптимальные дозы их нагрузки антигеном. Мы сравнили эффективность использования различных микобактериальных антигенов при индукции иммунного ответа *in vitro* и *in vivo* с помощью ДК, а также эффективность различных способов иммунизации дендритными клетками (подкожный, внутривенный и интратрахеальный). Показано, что наиболее эффективным является подкожное введение ДК; имеет значение также кратность инъекций ДК и их количество.

Мы охарактеризовали иммунный ответ, индуцированный ДК *in vivo*. В частности показано, что после 3-кратной подкожной иммунизации мышей ДК, нагруженными соником микобактерий, увеличивается число активированных CD8⁺ лимфоцитов, а именно: CD8⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток в паховых лимфатических узлах.

Известно, что IFN γ играет важную роль в противотуберкулезном иммунитете. В частности этот цитокин активирует макрофаги, способствуя внутриклеточному киллингу микобактерий. Мы определяли количество клеток, продуцирующих IFN γ в лимфатических узлах и легких с помощью ELISPOT у мышей, трехкратно иммунизированных ДК, нагруженными соником микобактерий. Показано, что такая иммунизация приводит к достоверному увеличению числа IFN γ ⁺ клеток как в лимфоузлах, так и в легких подопытных животных. При их последующем заражении *M. tuberculosis* H37Rv было обнаружено, что 3-кратная вакцинация дендритными клетками приводит к снижению числа микобактерий в легких и селезенке мышей после заражения, уменьшению патологических изменений в легких, а также к увеличению продолжительности жизни мышей. Показано также, что использование ДК в качестве терапевтической вакцины (1-кратное введение ДК через 10 дней после заражения микобактериями), также приводит к уменьшению количества микобактерий в легких подопытных мышей.

Таким образом, несмотря на то, что противотуберкулезная вакцина на основе ДК гораздо слабее БЦЖ, это направление исследований можно считать весьма перспективным. В частности, мы изучаем возможности регуляции воспаления и пролиферации в легких с помощью ДК. Кроме того, помимо возможности эффективной терапевтической вакцинации, которая невозможна при использовании БЦЖ, ДК могут быть полезны как составная часть комплексных схем вакцинации (стратегия «прайм-буст»).

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

Рутенбург Д.Г., Коньчев А.В., Зайцева М.Б.

Санкт-Петербургский Центр по лечению хирургических инфекций;

Городская больница № 14;

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

В последнее десятилетие в связи с широким распространением лимфотропных микроорганизмов и факторов, провоцирующих иммуно-воспалительное поражение лимфатических узлов, значительно возросла частота встречаемости лимфаденопатий различных локализаций. Так, по данным Санкт-Петербургского Центра по лечению хирургических инфекций, заболеваемость персистирующей подмышечной лимфаденопатией с 1993 по 2004 гг. увеличилась с 16 до 286 случаев.

Целью исследования являлось улучшение результатов комплексного лечения больных с персистирующей подмышечной лимфаденопатией, что обеспечивалось исследованием иммунологического статуса пациентов и целенаправленным иммунокорригирующим воздействием на макроорганизм.

Исследовали 100 больных с персистирующей подмышечной лимфаденопатией. В контрольную группу вошли 20 волонтеров. Для выявления этиологии заболевания и отдельных механизмов развития персистирующих лимфаденопатий использовали комплекс бактериологических, коагулологических и иммунологических методов. Исследовали функциональную активность нейтрофилов и моноцитов на различных этапах фагоцитоза (фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, спонтанный и стимулированный варианты НСТ-теста) и количество натуральных киллеров. Объективизировали количественные характеристики клеточного и гуморального звеньев иммунитета и их функциональную напряженность (содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺- лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, спонтанная миграция лейкоцитов, индекс торможения миграции с ФГА, концентрация иммуноглобулинов А, М, G, E), выраженность иммунизации к аутоантигенам сердца, легких, печени и почек (индекс торможения миграции с антигенами сердца, легких, печени и почек), количество циркулирующих иммунных комплексов.

В результате проведенного исследования у пациентов с персистирующей подмышечной лимфаденопатией отмечено снижение активности захвата и кислородозависимого киллинга корпускулярных антигенов моноцитами крови: фагоцитарное число- $54 \pm 4,3\%$, фагоцитарный индекс- $2,1 \pm 0,8$, стимулированный НСТ- тест- $34,8 \pm 7,3\%$ ($p < 0,05$).

Персистирующая подмышечная лимфаденопатия протекала с изменениями показателей клеточного иммунитета. Снижение концентрации CD4⁺ до $38 \pm 7,4\%$ сопровождалось увеличением содержания CD8⁺- лимфоцитов до $34,1 \pm 6,9\%$. Дисбаланс в концентрациях отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов вызывал падение иммунорегуляторного индекса до $0,98 \pm 0,12$. Выявляли регресс функциональной активности Т-клеток воспаления по синтезу цитокинов, индекс торможения миграции с ФГА- $21,3 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$).

При сопоставлении полученных данных об иммунопатологических реакциях и ведущей роли в происхождении гнойно-воспалительных поражений подмышечных лимфоузлов представителей семейства герпесвирусов и оппортунистической грибковой флоры была выявлена определенная закономерность. Первичное снижение концентрации и нарушение функциональной активности CD4⁺- лимфоцитов уменьшает их хемотрактивное и активирующее воздействие на антигенпрезентирующие клетки и нарушает механизмы противовирусной клеточной защиты.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННУЮ ФОРМУ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ, В ПОЗДНЕМ КАТАМНЕСТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Рычкова О.А., Кашуба Э.А, Дроздова Т.Г., Бельтикова А.А., Рождественская Ю.В., Пряхина О.В., Ханипова Л.В., Петров В.Г., Калинина Н.В., Кухтерин А.А., Черемных Л.Г.

ГОУ ВПО ТюмГМА МЗ РФ, Областная инфекционная больница, Тюмень, Россия

При острых нейроинфекциях комплексно поражаются нервная и иммунная системы с развитием, в ряде случаев, остаточных явлений со стороны ЦНС (церебрастенический, гипертензионно-гидроцефальный, эпилептиформный синдромы, неврозоподобные состояния, вегетативные расстройства, обменно-эндокринные и очаговые нарушения ЦНС) и возникновением иммунопатологических состояний.

Цель и задачи работы. Провести катамнестическое наблюдение через 3-5 лет подростков, перенесших клещевой энцефалит (КЭ) и генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФ МИ), представить сравнительную характеристику иммунологических нарушений.

Материалы и методы работы. Проводилось анкетирование и клинико-иммунологическое обследование 24 подростков в возрасте от 14 до 18 лет, перенесших КЭ, ГФ МИ. Анализ состояния иммунной системы проводился по иммунологическим тестам второго уровня с определением популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов методом моноклональных антител с помощью аппарата Fасcan, определялась концентрация иммуноглобулинов (Ig) по методу Манчини и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с помощью 3,5%, 5%, 7,5% раствора полиэтиленгликоля. Для статистической обработки данных использовалась программа BIОSTAT.

Основные результаты. Со стороны маркеров Т-клеточного звена у подростков – через 3-5 лет после перенесенной ГФМИ, количество CD3⁺ лимфоцитов (Лф), CD4⁺ Лф было ниже нормы, при КЭ отмечалось значительное повышение показателей. Отмечен, как при КЭ, так и при ГФМИ, относительный дефицит Т-цитотоксических клеток (CD8⁺ Лф), который компенсируется за счет увеличения Т-Лф и натуральных киллеров, экспрессирующих CD7⁺ и CD16⁺.

При исследовании показателей В-клеточного звена, у пациентов после ГФМИ и КЭ выявлен относительный недостаток активированных В-Лф (CD23⁺), который закономерно сопровождается значительным увеличением

клеток с маркерами В-Лф CD20⁺, CD11b (активированные В-Лф, цитотоксические Лф) и CD38⁺.

Содержание IgА у подростков, перенесших КЭ, снижено, а у пациентов после ГФМИ – повышено, количество IgМ увеличено в обеих группах, IgG соответственно не отличается от нормативных показателей.

У реконвалесцентов КЭ концентрация клеток, экспрессирующих CD71⁺, резко снижена, у реконвалесцентов ГФМИ не отличается от нормы.

Количество молекул межклеточной адгезии (CD54⁺ Лф) резко увеличено у пациентов обеих групп.

Со стороны неспецифического звена – функции поглощения и адгезии нейтрофильных фагоцитов не нарушены, как у лиц после ГФМИ, так и у лиц после КЭ, что говорит о надежности первой линии защиты при встрече с антигеном.

Таким образом, перенесенные острый КЭ и ГФМИ приводят к формированию длительных иммунных расстройств, с изменениями в клеточных и гуморальных звеньях иммунной системы и клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита (повышенная инфекционная заболеваемость и аллергия), что говорит о необходимости регулярного наблюдения реконвалесцентов КЭ и ГФМИ у иммунолога после выписки из стационара и коррекции иммунных нарушений по мере необходимости.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Сабиров У.Ю.

НИИДиб МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Пандемия ВИЧ инфекции сопровождается ростом инфекций, передающихся половым путем (ИППП) во всем мире. Определенную роль во взаимоотношениях между ИППП и ВИЧ играет уровень иммуносупрессии, поскольку выраженная иммуносупрессия может способствовать как заражению ИППП или персистенции их возбудителей, так и выделению ВИЧ генитальным трактом.

Цель настоящей работы: дать сравнительную характеристику клинического проявления и состояния иммунной системы у ВИЧ инфицированных с урогенитальным хламидиозом на бессимптомной стадии заболевания.

Под наблюдением находились 19 ВИЧ инфицированных пациентов в возрасте от 18 до 55 лет. Хламидии из отделяемого мочеполовых путей выявляли при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением коммерческих наборов (ООО «Литех», Москва).

У 9 (36%) ВИЧ-инфицированных из отделяемого мочеполовых путей были обнаружены хламидии.

Основными жалобами, предъявляемыми больными, у которых был выявлен урогенитальный хламидиоз, были: жжение при мочеиспускании, выделения из мочеполовых путей. Остальные больные особых жалоб со стороны внутренних органов не предъявляли.

Сравнительное изучение иммунной системы у ВИЧ инфицированных больных с урогенитальным хламидиозом и ВИЧ инфицированных без ИППП, выявило, что содержание лейкоцитов у больных с хламидиозом было ниже на 20,5% в сравнение с контрольной группой, тогда как содержание лейкоцитов у ВИЧ-инфицированных не отличалась от показателей контрольной группы. Количество лимфоцитов и содержание Т-лимфоцитов с CD3 рецепторами в обеих группах больных было достоверно

снижено. Исследование В звена иммунитета выявило повышение его активности у больных с урогенитальным хламидиозом в отличие от контрольной группы на 25% и от группы ВИЧ инфекции без ИППП на 34%. Анализ содержания Т-хелперов, уровень содержания CD8 лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс в обеих группах больных был в пределах значений контрольной группы. При анализе экспрессии натуральных киллеров с CD16 фенотипом отмечено возрастание их числа на 25% и 26,8%, соответственно сравнительно с контрольной группой и группой ВИЧ инфекции без ИППП.

Снижение экспрессии CD25 было выявлено в группе больных с урогенитальным хламидиозом на 28,8% в отличие от контрольной группы. Обращает на себя внимание рост клеток с CD95 рецепторами у ВИЧ-инфицированных пациентов с хламидийной инфекцией на 50% сравнительно с контрольной группой. У ВИЧ инфицированных без ИППП повышение наблюдалось на 12% в отличие от контрольной группы. По всей видимости, хламидийная инфекция сопровождается ростом запрограммированной гибели клеток вследствие элиминации возбудителя.

Таким образом, в результате проведенных исследований было выявлено, что на бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции состояние иммунной системы у больных без сопутствующей патологии не отличалась от значений контрольной группы, тогда как в группе больных, у которых была выявлена хламидийная инфекция, выявлены нарушения в иммунной системе, что может способствовать прогрессированию основного заболевания.

РОЛЬ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ HLA DRB1 И IL-4 В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Сизязкина Л.П., Соколова Ю.В., Калинина Т.Э.

НУПК «Клиническая иммунология»,
Ростовский государственный медицинский
университет, Ростов-на-Дону, Россия

Благодаря внедрению молекулярно-генетических методов в рутинную лабораторную и клиническую практику стал возможен индивидуальный подход к прогнозу, диагностике и лечению различных заболеваний. В настоящее время широкое применение нашла персонализированная терапия ВИЧ-инфекции, основанная на гено- и фенотипировании ВИЧ. Но, безусловно, для соблюдения принципа «лечить не болезнь, а больного» необходимо иметь представление о генетически детерминированных особенностях иммунного, в том числе и цитокинового, статуса пациента.

Целью настоящей работы является изучение распределения аллельных вариантов генов HLA DRB1 и IL-4 (по SNP в промоторном участке – C-590T) среди ВИЧ-инфицированных для установления иммуногенетических маркеров предрасположенности и/или устойчивости к ВИЧ-инфекции, которые могут быть использованы как на уровне популяционных исследований, так и для индивидуального прогноза заболевания и выбора оптимальной тактики иммуномодулирующей терапии.

Проведено типирование генов HLA DRB1 и IL-4 у 30 ВИЧ-инфицированных.

HLA-типирование генов II класса проводили методом мультипраймерной амплификации сиквенс-специфическими праймерами на основе ПЦР на уровне групп аллелей при помощи набора реагентов для типирования гена

HLA DRB1 («ДНК- технология», г. Москва). Аллельные варианты гена IL-4 определяли с помощью полимеразной цепной реакции с последующей рестрикцией продуктов амплификации.

В результате иммуногенетического анализа были выявлены различия в распределении аллельных вариантов гена HLA DRB1 у ВИЧ-инфицированных пациентов и здоровых лиц, которые позволяют предположить наличие ассоциированности групп специфичностей гена HLA DRB1 с предрасположенностью и/или резистентностью к развитию ВИЧ-инфекции. Для определения силы и значимости обнаруженных ассоциативных связей проводился расчет показателей относительного риска (RR), этиологической фракции (EF) и превентивной фракции (PF). Наиболее значимый протективный эффект могут иметь специфичности DR B1*01 (RR=0,46; PF=0,15), DR B1*04 (RR=0,52; PF=0,175) и DR B1*13 (RR=0,6; PF=0,108). Наиболее сильная положительная ассоциативная связь была выявлена со специфичностями DR B1*16 (RR=4,3; EF=0,124) и, возможно, DR B1*14 (RR=4,76; PF=0,051). Особый интерес представляет обнаружение нами снижения частоты встречаемости специфичности DR B1*01 среди ВИЧ-инфицированных. D. Smith с соавторами (2004) выявили увеличение частоты встречаемости этой же специфичности у серонегативных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (США). Этот факт позволяет предположить, что специфичность DR B1*01 является протективной при ВИЧ-инфекции независимо от этнической принадлежности.

Было выявлено различие в распределении аллельных вариантов промотора гена IL-4 у ВИЧ-инфицированных и здоровых европеоидов. Количество ВИЧ-инфицированных с гомозиготным вариантом C/C было ниже, чем у здоровых европеоидов (28,6% и 83,3%, соответственно), в то время как с вариантами T/T (21,4% и 0%) и C/T (50,0% и 16,7%) – существенно выше. Кроме того, были выявлены различия в динамике формирования иммунного ответа и цитокиновом статусе у ВИЧ-инфицированных – носителей различных аллельных вариантов промотора гена IL-4.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что на процессы инфицирования и развития заболевания существенное влияние оказывают иммуногенетические факторы. Необходимы дальнейшие исследования в данной области, направленные на выявление значимых аллельных полиморфизмов при ВИЧ-инфекции и установлении на их основе гаплотипов и фенотипов, наиболее критических при данном заболевании. Данная информация может быть использована для определения вероятности инфицирования, индивидуального прогноза заболевания, а также для разработки индивидуализированного подхода к мониторингу и назначению адекватной иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции.

УРОВЕНЬ IL-4 И IFN γ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Симакова А.И.

Владивостокский Государственный Медицинский
Университет, Владивосток, Россия

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) являются наиболее распространенными природно-очаговыми инфекциями в Российской Федерации. Заболевание может протекать в латентной форме и принимать хроническое

течение с длительной утратой трудоспособности (Воробьева Н.Н., 1998; Лобзин Ю.В. с соавт., 2002). Причины хронизации инфекции до конца не известны. К наиболее вероятным относят длительную персистенцию возбудителя в тканях, слабовыраженную боррелиемию, изменения в системе иммунитета с развитием аутоиммунных реакций в поздний период (Усков А.Н. 1993; Mancardi G.L. et al., 1989; Asbrink E. et al., 1988). В иммунном ответе на антигены боррелий участвуют как клеточные, так и гуморальные реакции, однако сведения о протективной роли Th1 – или Th2 – иммунного ответа противоречивы.

Цель настоящей работы состояла в оценке уровня IL-4 и IFN γ у больных с хроническим течением ИКБ.

Материалы и методы. В исследование включено 18 пациентов с хроническим течением ИКБ в периоде обострения болезни в возрасте от 26 до 75 лет. Все больные получили курс антибактериальной терапии. Серологическая диагностика ИКБ осуществлялась стандартным методом РНИФ с корпускулярным антигеном производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Уровень IL-4 и IFN γ в сыворотке крови определяли в динамике при поступлении и на 10 день лечения методом твердофазного ИФА с использованием реактивов «R&D Diagnostic, Inc., USA» с чувствительностью 0,1 пг/мл. Группу контроля составили 50 здоровых доноров.

Анализ проведенных исследований показал, что у больных с хроническим течением ИКБ при первом исследовании в сыворотке крови наблюдается снижение уровня IL-4 ($0,91 \pm 0,27$ пг/мл против $3,24 \pm 0,44$ пг/мл в группе контроля, $p < 0,001$) с нарастанием в динамике ($2,56 \pm 0,46$ пг/мл, при $p < 0,001$), однако уровень IL-4 оставался достоверно ниже показателей здоровых доноров. Одновременно нами отмечен рост уровня IFN γ в сыворотке крови в 2,5 раза при первом исследовании ($33,67 \pm 7,1$ пг/мл, в группе контроля $13,73 \pm 1,7$ пг/мл, $p < 0,05$). На фоне антибактериальной терапии его уровень практически не изменялся ($31,66 \pm 10,93$ пг/мл). Анализ клинических проявлений показал, что у больных период обострения протекал с симптомами поражения центральной нервной системы (энцефалопатия) и опорно-двигательного аппарата. Длительность заболевания в среднем составила $2,0 \pm 0,5$ лет.

Таким образом, в результате проведенного анализа установлено, что у больных с хроническим ИКБ в период обострения наблюдается преобладание Th1-типа иммунного ответа. Дальнейшие исследования позволят уточнить патогенетическую роль IL-4 и IFN γ в развитии иммунного ответа при иксодовых клещевых боррелиозах.

КАТИОННЫЕ БЕЛКИ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У ДЕТЕЙ

Тырнова Е.В., Алешина Г.М. *, Дроздова М.В., Степанова Ю.Е., Кокряков В.Н. *

ГУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ; *ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

В системе иммунологической защиты организма миндалина лимфоидного кольца Пирогова-Вальдейера играют роль регионального центра иммунитета слизистых оболочек и источника В-клеток. Среди многочисленных очагов инфекции в организме хроническое воспаление небных миндалин занимает первое место, как по частоте, так и по разнообразию возникающих патогенных

воздействий на другие органы и системы. Хроническим тонзиллитом (ХТ) в наше время страдает от 25 до 35% населения, в том числе 10-12% детского населения. В группе часто болеющих детей, которыми является каждый четвертый ребенок, ХТ составляет 43%.

Цель исследования состояла в изучении естественных механизмов защиты ротовой полости путем выявления антимикробных белков, вырабатываемых подслизистыми железами и нейтрофильными гранулоцитами, у детей, страдающих ХТ, в динамике консервативного лечения.

Под наблюдением находились 28 детей в возрасте от 7 до 14 лет, больных ХТ (компенсированная и декомпенсированная формы, 65% и 35%, соответственно). Контрольную группу составили 27 практически здоровых детей того же возраста – пациентов речевой клиники НИИ ЛОР. Консервативное лечение включало санацию ротовой полости небных миндалин антисептическим препаратом (курс промываний лакун небных миндалин (7-10 процедур ежедневно) и направлено на снижение микробной обсемененности и антигенной нагрузки на миндалины, восстановление дренажной функции миндалин. Материалом для исследования служили общая слюна и сыворотка крови здоровых и больных детей. Обследование проведено при первичном обращении, непосредственно после курса санации миндалин (7-10 дней) и через 3-4 недели по окончании лечения. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации катионных белков нейтрофилов: лактоферрина (ЛФ), миелопероксидазы (МПО). Стандартизацию биологического материала производили путем определения белка по методу Лоури. В сыворотке крови определяли методом латексной агглютинации С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антистрептолизин О (АСЛО).

Первичное обследование обнаружило снижение содержания ЛФ на 30-40% и МПО на 10-15% в слюне больных детей по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$, тест Стьюдента; $p < 0,02$, тест Манна-Уитни, соответственно), при этом концентрации белка в обследованных группах не отличались ($1,6 \pm 0,23$ г/л). Корреляционный анализ обнаружил слабую связь между концентрацией белка и ЛФ в слюне больных ХТ ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и сильную положительную связь между содержанием ЛФ и МПО в слюне больных ХТ ($r = 0,82$, $p < 0,001$), что свидетельствует о преимущественно нейтрофильном происхождении ЛФ. Непосредственно по окончании санации лакун небных миндалин в слюне больных ХТ наблюдалась сходная картина: снижение ЛФ по сравнению со здоровыми детьми практически на том же уровне ($p < 0,01$, тест Стьюдента); коэффициент корреляции ЛФ и МПО слюны $r = 0,86$ ($p < 0,001$), корреляции с белком нет. Через месяц после проведенного курса лечения в слюне больных ХТ снижено содержание ЛФ в 2,2 раза и МПО на 29% по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,01$, тест Стьюдента; $p < 0,01$, тест Манна-Уитни, соответственно); отсутствует корреляция между ЛФ и МПО слюны.

В сыворотке крови больных ХТ титры СРБ и РФ находились в пределах референтных величин метода. Поскольку доминирующее значение в этиологии ХТ имеет ассоциация *Str.pyogenes* группы А с др. микроорганизмами, проведен статистический анализ отдельно в подгруппах больных ХТ с повышенным и нормальным титром АСЛО, однако достоверных различий между этими подгруппами не выявлено. В целом, наблюдались те же закономерности: дефицит ЛФ в слюне, обусловленный пониженной железистой секрецией. Это согласуется с пред-

ставлениями об универсальном микробицидном действии катионных белков нейтрофилов.

Таким образом, ХТ у детей сопровождается дефицитом антимикробных белков ЛФ и МПО, вырабатываемых подслизистыми железами и нейтрофильными гранулоцитами. Дефицит ЛФ обусловлен, в первую очередь, сниженной продукцией железистым эпителием ротовой полости. Секреторная дегрануляция в процессе миграции нейтрофилов из сосудистого русла или непосредственно в ротовой полости имеет, по-видимому, компенсаторное значение и направлена на коррекцию дефицита факторов врожденного иммунитета. Снижение микробной обсемененности и антигенной нагрузки на миндалины снижает миграцию нейтрофилов в ротовую полость, что ведет к углублению дефицита естественных защитных факторов и согласуется с клиническими данными: возобновление жалоб на боли в горле через месяц после окончания курса промываний лакун небных миндалин.

ДЕЙСТВИЕ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ПЕРСИСТИРУЮЩУЮ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: ДОРМАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ КАК ФУНКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКЕ

Ульрихс Т.^{1,2}, Зайлер П.¹, Космиади Г.А.³, Бандерман С.¹, Пради Л.¹, Йорг С.¹, Моравец Л.⁴, Кренн В.⁴, Хан Х.², Кауфман Ш.², Айхель П.¹

¹Институт биологии инфекции Макса Планка, Берлин, Германия;

²Институт инфекционной медицины, Берлин, Германия;

³ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН, Москва, Россия;

⁴Медицинский университет Шарите, Берлин, Германия

Персистенция бактерий является одним из основных препятствий для организма в ограничении развития инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Для разработки методов воздействия на баланс между иммунным ответом и персистирующей бактерией и изменения его в пользу хозяина важно знать, какие свойства *in vivo* отличают микобактерию, противостоящую иммунному ответу. Поэтому мы исследовали показатели иммунного ответа и изменения свойств клеточной стенки микобактерий в легочной ткани мышей при острой и хронической инфекции микобактериями, и в легочной ткани больных туберкулезом легких. Показано, что на фоне развивающегося иммунного ответа персистирующие микобактерии постепенно теряют способность к фиксации клеточной стенкой красителя по Цилю-Нильсену. В это же время их можно обнаружить иммуногистологически с помощью поликлональной анти-*M. bovis* BCG сыворотки – методом, не зависящим от свойств клеточной стенки. Это различие предположительно объясняется изменением строения клеточной стенки микобактерий в период персистенции, и в таком случае представляет собой уникальный показатель персистенции у зараженных животных и человека.

Выявление персистирующих микобактерий в ткани легкого больных туберкулезом показало, что они могут обнаруживаться не только в очаге, но также и в макроскопически здоровых участках при выраженном локальном иммунном ответе. Кислотоустойчивые микобактерии у больных обнаруживались главным образом в обогащенных кислородом участках (кавернах, сообщающихся с бронхом). С целью воздействия на микобактерии проводили

вакцинацию мышей рекомбинантной вакциной BCG, которая препятствовала переходу микобактерий в Циль-Нильсен – отрицательное состояние, что может свидетельствовать о повышении активности иммунного ответа.

СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДЕСТРУКТИВНОЙ ПНЕВМОНИИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

Хайруллина Р.М., Мамлеев И.А., Хасанов Р.Р., Шарипов Н.Н., Кальметьева Л.Р.

Башкирский государственный медицинский университет, Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Россия

Перспективным направлением детской хирургии является изучение отдаленных результатов хирургического лечения больных острой деструктивной пневмонией (ОДП) осложненной эмпиемой плевры (ЭП). Весьма актуальными являются вопросы реабилитации детей после хирургического лечения ЭП. Несмотря на совершенствование техники операции, широкое применение современных антибактериальных средств, остаются неудовлетворительными результаты лечения больных ЭП. Сохраняется высокий уровень инвалидизации детей в результате развития осложнений, обусловленных вовлечением в воспалительный процесс паренхимы легкого, образованием очагов хронической инфекции, развитием изменений в плевральной полости в виде выраженного спаечного процесса, грубых плотных шварт. Современный подход к раскрытию этиопатогенетических механизмов развития осложнений заключается в объединении усилий хирургов, клинических иммунологов, микробиологов и других специалистов.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей иммунологической реактивности больных после лечения ОДП осложненной ЭП.

Материалы и методы. Обследовано 16 детей в возрасте от 2 до 15 лет, находившихся в хирургическом отделении Республиканской детской клинической больницы г. Уфы. Комплексное иммунологическое обследование проводилось через 1 – 4 года после лечения ЭП и включало иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием основной панели (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, HLA-DR⁺); определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G; уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); титра комплемента; проводилась люминолзависимая хемилюминесценция цельной крови.

Результаты. По данным проточной цитофлуориметрии установлена тенденция к повышению уровня зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), в основном, за счет Т-хелперов (CD4⁺). Гуморальное звено системы иммунитета характеризовалось В-лимфоцитозом (CD19⁺), дисиммуноглобулинемией в виде гипопродукции Ig A и гипериммуноглобулинемии G, высоким уровнем ЦИК. Установленные в ходе работы изменения иммунологической реактивности не исключают преобладание гуморального иммунного ответа (Th2), который является в данной ситуации неадекватным. Определение (выбор) типа ответа – Th1 или Th2 – имеет принципиальное значение для развития эффективного иммунитета. Особого внимания заслуживают факторы, усугубляющие состояние больного, такие как гипоиммуноглобулинемия А и снижение бактерицидности фагоцитов (по данным люминолзависимой хемилю-

минесценции). Выявленный иммунопатологический комплекс, в целом патогномничен для хронического воспалительного процесса. Кроме того, не исключается формирование аутоиммунного компонента, который, как известно, сопровождает хроническое воспаление и может играть патогенетическую роль в развитии таких осложнений как плеврогенный цирроз легкого.

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать заключение о глубоких изменениях в системе иммунитета детей, перенесших в анамнезе ОДП, осложненную ЭП. Выявленные особенности иммунологической реактивности заключаются, прежде всего, в нарушении механизмов иммунорегуляции с последующим формированием неадекватного иммунного ответа, что обуславливает затяжное течение заболевания и развитие вторичных иммунодефицитных состояний. Полученные данные являются основанием для включения в базисный курс лечебно-реабилитационных мероприятий иммунотропных препаратов (рибомунил, деринат, миелопид, тимоген, иммуноглобулины для внутривенного введения).

ГЕНОМНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОТИПА G-HBV У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В В УЗБЕКИСТАНЕ

Хакимова Г.Б., Хегай Т.Р., Арипова Т.У.

*Институт Иммунологии АН РУз,
Ташкент, Узбекистан*

Несмотря на широкое изучение вируса гепатита В, эта проблема остается недостаточно изученной, особенно в плане иммуногенетической характеристики вируса.

Впервые седьмой генотип вируса гепатита В был выявлен французскими учеными в 2001 году. Для подтверждения исследований был проведен полный сиквенс данного генотипа и его сравнение с другими шестью генотипами вируса гепатита В. Оказалось, что разница данного генотипа в полном геноме в сравнении с другими генотипами соответствовала 11.3%, в то время как для определения новых генотипов достаточно разница больше 8%, что и послужило основанием назвать этот генотип как новый седьмой генотип G вируса гепатита В.

Институтом Иммунологии АНРУз и Нагойской медицинской Школой (Япония) была изучена распространенность шести генотипов ВГВ. В результате было установлено, что генотипы А (19%) и D (72%) являются преобладающими генотипами в Узбекистане. А так как по данным зарубежных исследователей генотип G в большинстве случаев встречается с генотипом А, это, главным образом, и побудило нас к изучению генотипа G.

Целью нашего исследования явилось: изучить распространенность и геномную характеристику генотипа G вируса гепатита В.

Материалом для исследования послужили сыворотки периферической крови от 120 больных с хроническими вирусными гепатитами В.

Серологический метод обнаружения присутствия маркеров инфекций (HBsAg, HCV-ab) в сыворотке крови проводился с помощью метода агглютинации желатиновых частиц (Serodia Fujirebio INK., Japan). Подтверждающий серологический метод определения HBsAg «Western Blot» (NEW LAV BLOT I Ac-Ab-Ak, Sanofi Diagnostic Pasteur INK). Выявление HBeAg, anti-HBeAg, anti-HBcorAg проводилось методом ИФА (коммерческие тест-системы ELSIA-F, International Reagent corporation,

Japan). Экстракция ДНК вирусного гепатита В выполнялась с использованием коммерческих тест-систем «Авиценна, Москва». ПЦР-генотипирование осуществлялось методом PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism) первых 6 генотипов вирусного гепатита В (А-Е). Генотипирование ВГВ проводилось иммуноферментным методом при помощи иммуносорбентных энзимов (ELISA) (HBV Genotype EIA, Institute of Immunology, CO., Ltd., Tokyo, Japan). Определение генотипа G вируса гепатита В выполнялось с помощью ПЦР (Kato et al. 2001). Метод детекции последовательности нуклеотидов ДНК вирусного гепатита В к S региону – ABI Prism Big Dye Cycle Ready Reaction kit.

В результате исследования определение первых шести генотипов ВГВ проводилось ИФА методом с использованием моноклональных антител к pre S2 – региону и последующее ПЦР генотипирование методом PCR-RFLP S гена вируса гепатита В с использованием праймеров MF1 и MR2 показали и подтвердили предыдущие исследования, что основными генотипами ВГВ в Узбекистане являются генотип D и А, соответственно, в 72% и 19% всех случаев. При последующем выявлении генотипа G-ВГВ было примечательно, что все генотипы G были идентифицированы вместе с генотипом А в 42%. Это обуславливается тем, что последовательность нуклеотидов в геноме генотипа G схожа с последовательностью генома генотипа А. Для дифференцировки был использован дополнительный энзим *HinfI*, который разделил геном генотипа А на 251-255 и 530-534 н.п и дополнительно 482-486 н.п у генотипа G.

Учитывая такие результаты, коинфицирование генотипами А и G, возникает вопрос является ли генотип G отдельным самостоятельным генотипом или же он представляет собой отдельный дефектный вирион, который нуждается в генотипе А для своей жизнедеятельности. Близкая ассоциация между генотипами А и G обуславливается высоким соответствием нуклеотидных последовательностей в S-гене до 4%. Это вероятно происходит по причине коинфицирования этими генотипами или их рекомбинацией. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей показал, что выявленные различия относятся к новому генотипу G вируса гепатита В.

Таким образом, наши исследования показали, что генотипы А и D являются доминирующими в Узбекистане, а генотип G представлен вместе с генотипом А в 42%.

ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

**Царегородцева Т.М., Серова Т.И.,
Соколова Г.Н., Трубицына И.Е., Клишина М.В.,
Губина А.В., Лазебник Л.Б.**

ЦНИИ Гастроэнтерологии, Москва, Россия

Болезни органов пищеварения (БОП) сопровождаются интегрированной реакцией иммунной системы, опосредуемой клеточными и гуморальными факторами.

Цель. Изучение содержания и диагностического, прогностического значения антивирусных, антибактериальных, аутологичных антител, а также цитокинов при БОП.

Материалы и методы. Содержание антител к вирусам гепатита В, С, G, *Helicobacter pylori* (ат-HP) IgA, G, M классов, а также цитокинов (ЦК) – IL-1β, 4, 6, 8, 10, 12, TNFα, IFNγ при БОП определяли иммуноферментным методом в периферической крови 950 больных, в возрасте 18 – 70

лет, с продолжительностью заболевания от 1 года до 15 лет. Контрольная группа включала 25 клинически здоровых лиц.

Результаты. Суммарный процент обнаружения антител к антигенам гепатотропных вирусов при БОП составил – 12%, достигая максимальной интенсивности при хронических заболеваниях печени – 70%. Увеличение содержания вирусспецифических антител IgG класса (110–240 Ед/мл) к различным антигенным структурам гепатотропных вирусов (маркеров интеграции) отмечено в 68%, антител IgM класса (маркеров репликации вируса) в 16% (40–78 Ед/мл). Суммарные ат-НР при БОП обнаружены в 54% случаев, средний титр – 1:80. Наиболее значительная частота обнаружения (63–84%) и концентрация ат-НР (1:160–1:640) отмечены при язвенной болезни 12-перстной кишки, желудка, лимфоме желудка, хроническом панкреатите, ГЭРБ, желчнокаменной болезни, неспецифическом язвенном колите. Аутоантитела к митохондриям и микросомам выявлены преимущественно у больных первичным билиарным циррозом и аутоиммунным гепатитом в 46 – 84% (68–220 Ед/мл). У больных с повышенной циркуляцией антивирусных, антибактериальных антител отмечено увеличение содержания сывороточных про- и противовоспалительных ЦК, наиболее выраженное (в 10–20 раз) при обострениях хронических рецидивирующих БОП – язвенной, желчнокаменной болезни, панкреатите, глютенной энтеропатии, в меньшей степени (в 3 – 7 раз) при хронических прогрессирующих БОП: циррозе печени, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона. Базисная терапия БОП сопровождается достоверным снижением концентрации сывороточных антивирусных, антибактериальных, аутоантител и цитокинов, отражающим позитивную динамику показателей иммунного статуса, клинической и биохимической активности.

Заключение. БОП сопровождаются увеличением содержания сывороточных антивирусных, антибактериальных, аутологичных антител и ЦК, выраженным в различной степени в зависимости от этиологического фактора, пораженного органа, вариантов течения, стадии заболевания и проводимой терапии. Определение иммунного статуса при БОП имеет важное диагностическое и прогностическое значение, отражая этиологию заболевания, интенсивность воспалительных, иммунных процессов и эффективность терапии.

ДИНАМИКА СПОНТАННОГО ХЕМОТАКСИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Ярулина Г.Д., Залялиева М.В.

*Институт Иммунологии АНРУз,
Ташкент, Узбекистан*

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции в патогенезе заболевания наиболее решающее значение имеет подавление и истощение макрофагально-моноцитарного звена иммунной системы человека, которые являются клетками-мишенями и одновременно резервуаром вируса. Количественное состояние клеток макрофагально-моноцитарного звена остается на уровне нормы, но изменяется их функциональная активность, которую можно определить изучением его хемотаксической активности. Клетки мигрируют в направлении очага инфекции, в область острого воспаления. Под действием антигенов ВИЧ фагоцитирующая клетка переходит в состояние активации, что сопровождается усиленной миграцией. Двигательная активность лейкоцитов является инициирующей

программой поведения, отражающей адекватность приложения клеткой своих эффекторных возможностей.

Целью нашего исследования явилось изучение спонтанной миграционной активности лейкоцитов у ВИЧ-инфицированных на разных стадиях заболевания.

Было обследовано 61 ВИЧ-инфицированный в возрасте от 18 до 53 лет. Клинический диагноз был верифицирован на основании положительных результатов ИФА, подтвержденных иммуноблотом. Все пациенты находятся на диспансерном учете в Республиканском центре СПИД МЗРУз. Из них в I клинической стадии (согласно классификации ВОЗ, 2004) находились 25 человек, во II стадии – 22, в III ст. – 10 человек и в IV ст. – 4. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Для оценки хемотаксиса лейкоцитов периферической крови человека использовали капиллярно-агарозный метод.

По нашим данным у здоровых лиц спонтанная миграция после 18–20 ч. инкубации составила $0,35 \pm 0,07$. Спонтанная миграция лейкоцитов ВИЧ-инфицированных в среднем достоверно ($p < 0,001$) превышала миграционную активность лейкоцитов доноров. Несмотря на то, что в ходе развития заболевания наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, их двигательная активность неуклонно и значимо возрастала по мере прогрессирования заболевания: в I клинической стадии показатели спонтанной миграции лейкоцитов составляли $1,516 \pm 0,11$; во II ст. – $1,74 \pm 0,218$; в III ст. – $2,14 \pm 0,239$ и в IV ст. – $3,35 \pm 0,494$. Обнаруженное повышение двигательной активности лейкоцитов отражает нарастающую активацию макрофагального звена за счет непосредственного воздействия самого ВИЧ, gp120, а также определенных цитокинов. Обращает внимание достоверный рост миграционной активности лейкоцитов в III и в IV стадиях заболевания, в стадии вторичных проявлений относительно данных в бессимптомной стадии ($p < 0,01$). Наблюдаемая в III стадии ВИЧ-инфекции неадекватная активность клеток, ведет к дисфункции иммунной системы, дисбалансу продуцируемых иммунокомпетентными клетками цитокинов и вследствие этого неэффективности антибактериальной активности лейкоцитов по отношению к возбудителям оппортунистических инфекций.

Таким образом, полученные результаты могут быть использованы для оценки функции фагоцитов при ВИЧ-инфекции и динамики развития заболевания.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ МИГРАЦИИ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ярулина Г.Д., Залялиева М.В.

*Институт Иммунологии АНРУз,
Ташкент, Узбекистан*

У ВИЧ-инфицированных лиц, по мере перехода инфекционного процесса в клинически выраженную стадию, еще в бессимптомном периоде отмечается переключение в продукции цитокинов – с Th1 на Th2. Имеется достаточно убедительных данных о роли переключения показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Среди Th1-цитокинов IFN γ является регулятором иммунного воспаления, основным активатором NK-клеток и макрофагов, стимулятором его функциональной

активности. Биологическим эффектом IL-4 является иммунологическое отклонение дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов в сторону Th2, регуляция активации В-клеточного звена иммунитета. Учитывая важную роль цитокинового баланса в развитии ВИЧ-инфекции, представило интерес определить влияние факторов, способных регулировать миграционную активность полиморфноядерных лейкоцитов, отражающей активность фагоцитоза, у ВИЧ-инфицированных.

Был обследован 61 ВИЧ-инфицированный в возрасте от 18 до 53 лет. Все пациенты состоят на диспансерном учете в Республиканском центре СПИД МЗ РУз. Из них в I клинической стадии (согласно классификации ВОЗ, 2004) находились 25 человек, во II ст. – 22, в III ст. – 10 и в IV ст. – 4 человека. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Для оценки хемотаксиса лейкоцитов периферической крови человека использовали капиллярно-агарозный метод.

После 18-20ч. инкубации выявлялась индукция IFN γ хемотаксиса лейкоцитов во всех стадиях заболевания, снижающаяся по мере развития заболевания: в I ст. $0,652 \pm 0,08\%$; во II ст. – $0,57 \pm 0,1\%$; в III ст. – $0,62 \pm 0,24\%$; в IV ст. – $0,4 \pm 0,1\%$ в сравнении с контролем $0,125 \pm 0,05\%$,

$p < 0,001$ во всех случаях. Снижение уровня IFN γ способствует снижению активации макрофагов, НК-клеток, цитотоксической активности и, в целом, снижению противовирусной защиты и переходу ВИЧ-инфекции в следующую стадию, сопровождающуюся ростом оппортунистических инфекций у больных. По мере формирования ВИЧ-ассоциированных заболеваний наблюдались изменения миграционной активности лейкоцитов и в результате индукции IL-4, нарастающие по мере прогрессирования заболевания: в I ст. $1,636 \pm 0,28\%$; во II ст. – $1,89 \pm 0,17\%$; в III ст. – $2,54 \pm 0,35\%$; в IV ст. – $2,375 \pm 0,39\%$ в сравнении с контролем $0,787 \pm 0,15\%$, $p < 0,001$. Известно, что IL-4 ингибирует экспрессию корецепторов для ВИЧ на поверхности Т-лимфоцитов, снижая возможность внедрения вируса, но в то же время усиливает репликацию ВИЧ в уже пораженных клетках. Увеличение уровня IL-4 способствует изменению фенотипа ВИЧ из несинцитийобразующий в синцитийобразующий, соответственно, изменяя степень прогрессии заболевания.

Таким образом, с развитием ВИЧ-инфекции отмечается разнонаправленная активность показателей индуцированной миграции лейкоцитов, что может являться дополнительным критерием прогрессирования заболевания.