

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ЭНДОГЕННОЙ И ЭКЗОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Авдеева Ж.И., Алпатов Н.А., Яковлев А.К.

ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича»

Минздравсоцразвития России, Москва, Россия

В лекарственных препаратах моноклональных антител (МкАТ) активным компонентом являются генно-инженерные белки – иммуноглобулины или их фрагменты, продуцируемые одним клоном клеток, характеризующиеся определенной специфичностью. Лекарственные препараты МкАТ могут быть изменены путем химических модификаций (включение радиоактивной метки, конъюгация с токсином, цитостатиками, присоединение специфических веществ с целью обеспечения достижения «мишени», химическое связывание двух молекул АТ или их производных для создания АТ с двойной специфичностью и т.п.).

Основные требования к производству препаратов МкАТ аналогичны требованиям к производству других генно-инженерных препаратов. Для получения высокоочищенного продукта МкАТ в процессе производства подвергаются аффинной, ионообменной и гельпроникающей хроматографии и другим способам очистки.

При доклиническом изучении оценка безопасности и специфической биологической активности МкАТ должна проводиться на соответствующих видах животных, для которых препарат МкАТ иммунобиологически активен, что обусловлено наличием соответствующих рецепторов или на животных, антигены тканей которых проявляют перекрестную реактивность с тканями человека. Только в этом случае можно оценить токсичность, обусловленную связыванием МкАТ с соответствующим эпитопом, или нежелательной перекрестной реактивностью. При оценке специфической биологической активности препарата, определяющей его клиническую эффективность, используют методы, соответствующие предполагаемому механизму действия МкАТ, воспроизводимые *in vitro* или *in vivo*.

В клинической практике лекарственные средства, созданные на основе МкАТ, успешно используются при лечении тяжелых заболеваний, характеризующихся длительным прогрессирующим течением – онкологических, аллергических, аутоиммунных, в трансплантологии для профилактики и лечения реакции отторжения. Механизм действия МкАТ включает иммуноопосредованную (антитело- и комплементзависимую) цитотоксичность, блокаду соответствующих рецепторов, стимуляцию фагоцитоза опухолевых клеток, способность индуцировать программу апоптоза, тормозить рост опухолей

за счет блокады формирования нового сосудистого русла и др. Наиболее широко препараты МкАТ используют в онкологии, при этом применяют два типа МкАТ – неконъюгированные, специфичные к различным опухолеассоциированным антигенам или факторам роста, а также конъюгированные, лечебный эффект которых обусловлен присоединенными к АТ веществами.

В Российской Федерации зарегистрирован ряд зарубежных лекарственных препаратов на основе МкАТ – Ремикейд (инфликсимаб) и Хумира (адалимуаб) – АТ, специфичные к TNF α человека; Актебра (тоцилизумаб) – АТ к рецептору IL-6 человека; Мабтера (ритуксимаб) – АТ к CD20, экспрессированному на пре-В- и В-Лф; Симулект (базиликсимаб) и Зенапакс (дакликсимаб) – АТ к CD25; Кэмпас (алемтузумаб) – АТ к CD52, экспрессированному на мембране нормальных и малигнизированных В- и Т-Лф; Герцептин (трастузумаб) – АТ к рецептору HER-2, экспрессированному на опухолевых клетках; Авастин (бевацизумаб) и Луцентис (ранибизумаб) – АТ, специфичные к эндотелиальному сосудистому фактору роста; Эрбитукс (цетуксимаб) – АТ, блокирующие активацию рецептора эпидермального фактора роста; Синагис (паливизумаб) – АТ, специфически связывающиеся с эпитопом А антигена белка взаимодействия (F-белка) респираторного синцитиального вируса; Ксолар (омализумаб) – АТ, специфически связывающие IgE человека и ряд других препаратов.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ, МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А., Локтионов А.Л., Жонопля А.И., Лазаренко В.А.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Введение. Одним из наиболее актуальных и дискуссионных вопросов в выборе способов лечения острого панкреатита (ОП) и его осложнений является иммуномодулирующая, антиоксидантная и цитопротекторная терапия. Известно, что показания для применения этих препаратов гораздо шире, чем осложненные и неосложненные формы ОП, однако, широкого применения в хирургической клинике эти препараты до сих пор не имеют, что обусловлено рядом объективных причин, связанных с их стоимостью и наличием определенных указаний в аннотациях. При этом, общебиологические изменения, происходящие в органах, в частности, развитие оксидант-

ного стресса, который становится причиной повреждения мембран клеток, развития вторичного иммунодефицита и функциональной недостаточности различных органов и систем, в значительной степени усугубляют течение самого заболевания, повышая риск развития жизненно опасных осложнений.

В этой связи целью настоящей работы стала сравнительная оценка применения различных комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и цитопротекторов в комплексном лечении больных острым панкреатитом.

Материалы и методы. Наблюдалось 74 больных с острым панкреатитом (ОП) хирургического отделения МУЗ ГКБ № 4 г. Курска с 2007 по 2010 гг., которые были разделены на 3 группы: 1-я (26 человек) – лечились традиционно (инфузионная со спазмолитиками и анальгетиками, антиферментная, антисекреторная, антибактериальная и детоксицирующая терапия); 2-я (25 человек) – дополнительно получала «Ферровир» (1,5% – 5,0, в/м 2 р/день, № 10) «Фосфоглив» (10 мл, внутривенно, через 24 часа, № 10), «Мексидол» (100 мг, внутримышечно, через 12 часов, № 10); 3-я «Лонгидазу» (3000 МЕ, через 48 часов, № 5), «Гипоксен» (140 мг, внутривенно капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы, через 24 часа, № 10), «Эссенциале» (5,0 мл, внутривенно, через 24 часа, № 10). Все иммуномодуляторы применялись после купирования фазы ферментной токсемии. В периферической крови до и после лечения определяли концентрацию цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10, IL-2), рецепторного антагониста к IL-1 (РАИЛ), уровень С3, С3а, С4, С5, С5а-компонентов комплемента С1-ингибитора и фактора Н и показатели функциональной активности нейтрофилов, концентрации малонового диальдегида (МДА) ацилгидроперекисей (АГП), активность каталазы и супероксиддисмутазы СОД. Контролем служила кровь 12 здоровых доноров.

Результаты. До лечения в крови больных с ОП обнаружено повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, IL-2, РАИЛ, продуктов перекисного окисления липидов, кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов, активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, концентрации С1-ингибитора, фактора Н, активности каталазы и СОД. Традиционное лечение корректировало, но не до уровня нормы, содержание в плазме крови цитокинов, показателей системы комплемента, МДА и АГП, функциональную активность нейтрофилов периферической крови, активность ферментов антиоксидантной защиты. Применение комбинации «Ферровир» + «Фосфоглив» + «Мексидол» нормализовало концентрацию IL-8, IL-4, С4-компонента комплемента, корректировало уровень IL-1 β , TNF α , РАИЛ, МДА, АГП показатели функциональной активности нейтрофилов и повышало содержание IL-4, IL-10 активность каталазы и СОД. Использование сочетания «Лонгидаза» + «Гипоксен» + «Эссенциале» нормализовало уровень TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, РАИЛ, МДА, АГП, кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови и корректировало фагоцитарную активность гранулоцитов, показатели системы комплемента, активность каталазы и СОД.

Заключение. Таким образом, дополнительное включение в традиционную фармакотерапию ОП сочетания «Ферровир» + «Фосфоглив» + «Мексидол» а, в большей степени комбинации «Лонгидаза» + «Гипоксен» + «Эс-

сенциале» корректирует измененные показатели системы цитокинов и комплемента, функциональной активности нейтрофилов периферической крови, процессов перекисного окисления липидов, активности ферментов антиоксидантной защиты.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТА ЛАПЧАТКИ БЕЛОЙ И ПОЛУЧЕННОГО НА ЕГО ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН»

Архипова Э.В., Хобракова В.Б.

Институт общей и экспериментальной биологии
СО РАН, г. Улан-Удэ, Россия

В связи с широким распространением заболеваний щитовидной железы в настоящее время актуальной проблемой является поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств, способных предупреждать и корректировать нарушения, вызванные дефицитом йода в организме. Перспективным направлением является поиск средств растительного происхождения, обладающих рядом с широким спектром активности малой токсичностью и безопасностью. Одним из лекарственных растений, применяемых в традиционной и народной медицине для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы, является лапчатка белая (*Potentilla alba* L., семейство розоцветные – *Rosaceae*). Особое значение приобретает использование лапчатки белой в зонах с особым социально-экономическим статусом («чернобыльская» и т.п.) с целью выведения из организма человека радионуклидов, а также в йоддефицитных регионах. Как известно, недостаток йода сопровождается развитием вторичных иммунодефицитов. В связи с этим представляет интерес определение влияния лекарственных средств, обладающих тиреотропной активностью, на состояние иммунной системы организма. Объектами настоящего исследования явились сухой экстракт из корней и корневищ лапчатки белой и разработанное на его основе многокомпонентное лекарственное средство, состоящее из комплекса сухих экстрактов лапчатки белой, шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi), родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) в соотношении 50%, 25%, 25% соответственно, условно названное «Тиреотон».

Целью настоящего исследования явилось определение иммуномодулирующих свойств сухого экстракта лапчатки белой и «Тиреотона» в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

Эксперименты проведены на мышах-самцах линии СВА массой 18-20 г. Действие исследуемого средства было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном, который вводили контрольной группе животных в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней. Водный раствор сухого экстракта лапчатки белой в экспериментально-терапевтической дозе 10 мг/кг, «Тиреотон» – в дозе 35 мг/кг вводили мышам перорально на фоне азатиоприновой иммуносупрессии в течение 14 дней 1 раз в сутки. Интактная группа животных получала воду очищенную по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.А.Самсонову (1965).

Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ. Полученные результаты обработаны статистическим методом с помощью критерия t-Стьюдента.

На основании проведенных исследований установлено, что введение экстракта лапчатки белой на фоне иммуносупрессии приводило к достоверному увеличению количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10⁶ спленоцитов в среднем в 1,7 и 1,6 раза, соответственно, а при введении «Тиреотона» – в 1,8 и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с контролем.

При исследовании влияния экстракта лапчатки белой и «Тиреотона» на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемые средства восстанавливают индекс данной реакции (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. При введении экстракта лапчатки белой и «Тиреотона» на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 2,6 и 2,3 раза, соответственно, по сравнению с контролем.

Таким образом, сухой экстракт лапчатки белой и «Тиреотон» способны ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа. Эффективность исследуемых средств обусловлена совокупным действием комплекса биологически активных веществ, преимущественно, флавоноидами, фенолкарбоновыми кислотами, дубильными веществами, тритерпеновыми сапонинами, микроэлементами Se, J, Zn, Fe, Mn и др., обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Полученные данные позволяют заключить, что сухой экстракт лапчатки белой и «Тиреотон» являются эффективными иммуномодулирующими средствами, что аргументирует целесообразность их применения в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний, в том числе, заболеваний щитовидной железы.

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТА ХИТОЗАН

Ахматова Н.К.¹, Переверзев А.Д.¹, Маркушин С.Г.¹, Лебединская О.В.², Ахматов Э.А.¹, Годвалов А.П.², Русскова А.Н.²

¹ГУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН», Москва, Россия

²ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь, Россия

В настоящее время в профилактике и лечении многих заболеваний широкое применение нашли препараты на основе полисахаридов растительного и животного происхождения. Ранее было установлено (Сгребнева М.Н. с соавт., 2004), что полисахарид хитозан оптимизирует метаболизм веществ в печени как в норме, так и при патологии, повышает неспецифическую резистентность организма к гипоксии, физической нагрузке и токсическому гепатиту. Однако реализация многих фармакологических эффектов (например, иммуномодулирующего, гиполипидемического, антиоксидантного, детоксицирующего) полисахаридов изучена недостаточно.

Цель исследования: изучение влияния вакцины Ваксигрипп и двух форм хитозана (1%-ного раствора и микрочастиц препарата) при их комбинированном введении с вакциной на продукцию цитокинов мышей.

Материалы и методы. Препараты вводили мышам линии СВА подкожно в дозе 200 мкл. В сыворотке крови иммуноферментным методом (Biosource, Бельгия) определяли концентрации интерлейкинов (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, интерферона- γ (IFN γ), фактора некроза опухоли α (TNF α) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β).

Результаты. Проведенные исследования показали, что в группе животных, получавших только Ваксигрипп, в сыворотке крови повышается уровень IFN γ , TNF α , TGF- β , IL-17, IL-12, IL-5, IL-6, IL-2 и IL-10. При комбинированном введении 1%-ного раствора хитозана и вакцины Ваксигрипп усиливается экспрессия IFN γ (в 2-7 раз), IL-17 (в 2-3 раза), IL-12 (в 4-12 раз), IL-5 (в 2 раза), IL-6 (в 2 раза), IL-2 (в 2 раза). В то же время наблюдается снижение содержания других цитокинов: IL-6 (в 1,6 раза), TNF α (в 2-7 раз), TGF- β (в 2-3 раза), IL-1 β (в 1,3 раза), IL-10 (в 4 раза). Комбинированное введение вакцины и микрочастиц хитозана повышает уровни: IFN γ (в 4-13 раз), IL-17 (1,6-2 раза), IL-12 (в 1,6-31 раз), IL-5 (в 2 раза), IL-6 (в 2 раза). При этом воздействии происходит снижение уровней: TNF α (в 2-8 раз), TGF- β (в 2 раза), IL-10 (в 1,1 раза), IL-1 β (в 1,2 раза). Таким образом, вакцина с хитозаном в виде микрочастиц более значительно повышает экспрессию IFN γ и IL-12, а также стимулирует экспрессию IL-6 (в отличие от раствора) и несколько снижает содержание IL-10. В целом хитозан в любой форме сдерживает повышение синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α , TGF- β и IL-10), которое наблюдается при введении вакцины Ваксигрипп в монорежиме.

Заключение. Особенности цитокиновой продукции при комбинированном действии вакцины Ваксигрипп и обеих форм хитозана свидетельствует об адъювантном действии изучаемого препарата на эффекторы иммунной системы, что необходимо для презентации антигена и примирования иммунного ответа. Вероятно, хитозан как в растворе, так и в виде микрочастиц обладает способностью направлять иммунный ответ преимущественно по Th1-типу. Показано, что характер иммуномодулирующего влияния хитозана зависит от формы применяемого препарата.

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β ИЗМЕНЯЕТ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛОЦИТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ ГНОЙНЫХ РИНОСИНОСИТАХ

Безрукова Е.В.¹, Симбирцев А.С.²

¹ ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² ФГУП Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время особое внимание уделяется изучению состояния эпителия и нейтрофильных гранулоцитов слизистой оболочки носа, которые являются важнейшими структурами, участвующими в поддержании адекватного функционирования мукозального иммунитета.

Для определения состояния слизистой оболочки носа применялся метод риноцитологического исследования. Мазки со слизистой оболочки носа брали по стандартной методике окрашивали по Романовскому-Гимзе. Микроскопия проводилась под иммерсией при увеличении 1000 (окуляр 10, объектив 100), подсчитывалось 100 клеток. Для выявления количественных и качественных изменений в лейкоцитах, применялся лизосомально-катионный тест (ЛКТ). Мазки со слизистой оболочки носа окрашивали спиртовым раствором прочного зеленого и азуром II, расчет проводился по формуле В.Е. Пигаревского.

Всем больным проведено комплексное лечение, включающееся в назначении рекомбинантного IL-1 β эндоназально на турундах в общие носовые ходы длительностью 30 минут, пункций верхнечелюстных пазух, антибактериальной терапии. Препарат представлял собой гель, содержащий рекомбинантный IL-1 β человека «Колетекс – Бета» производства ООО «Колетекс» (Москва) в концентрации 50 нг/мл.

Обследовано 108 человек, находившихся на стационарном лечении в клинике СПбГМА им. И.И. Мечникова, в период с 2008-2010 год. Среди них 22 человека с острым гнойным риносинуситом (ОГРС), 21 человек - с затяжными формами острого гнойного риносинусита (ЗФОГРС), 26- хроническим гнойным риносинуситом (ХГРС), 10 человек с носительством *St. aureus* и 29 лиц контрольной группы.

В контрольной группе здоровых людей, в мазках отмечалось достаточно низкое содержание клеточных элементов, среди которых встречались отдельно лежащие клетки реснитчатого цилиндрического эпителия и немногочисленные нейтрофилы с сохраненной цитоплазмой и четкими ядрами. С помощью полуколичественного метода определен средний цитохимический показатель катионных белков нейтрофилов (СЦК), равный у здоровых людей 2,6+0, 4.

При остром гнойном риносинусите не было выявлено выраженной деструкции слизистой оболочки, количество нейтрофилов в мазке составляло 83,8+11,9, по данным лизосомально-катионного теста функциональная активность нейтрофилов была снижена – 1,9 \pm 0,08. При затяжных формах острого гнойного риносинусита отмечено длительное сниженное содержания катионных белков в нейтрофилах, выраженная деструкция эпителиальных клеток. При хроническом риносинусите выявлены выраженные изменения клеток слизистой оболочки полости носа, как в период ремиссии, так и в период обострения болезни: снижен СЦК катионных белков (1,98 \pm 0,1), увеличена деструкция эпителиоцитов, гиперхромия ядер, наличие «голых ядер».

После местного применения рекомбинантного IL-1 β у пациентов, страдающих ОГРС, ЛКТ показал, увеличение содержания гранул катионных белков до 2,9 \pm 0,09 через 3 дня после начала лечения, увеличение количества нейтрофилов до 97,1 \pm 9, что клинически проявлялось усилением гнойных выделений из носа. У пациентов с ЗФОГРС и ХГРС получено увеличение СЦК катионных белков, уменьшение деструктивных клеток на 7 сутки после начала лечения. Через 14 суток после лечения наблюдалось достижение показателя до уровня контрольной группы. У пациентов с носительством золотистого стафилококка после 5 дней применения геля с рекомбинантным IL-1 β сохранялись жалобы на образование в носу корок и зуд в носу. При проведении ЛКТ было

выявлено его повышенное значение – 3,1 \pm 0,2, в мазке увеличилось количество свободно лежащих гранул катионного белка и количество нейтрофилов.

Эндоназальное применение геля с рекомбинантным IL-1 β , способствует привлечению нейтрофилов, повышает их функциональную активность за счет увеличения количества гранул катионного белка, способствует быстрейшему восстановлению дыхательного эпителия.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА РИТУКСИМАБОМ (МАВТНЕРА)

Белоголовых Л.А., Дубиков А.И.

МУЗ ГКБ № 2. Городской ревматологический центр, г. Владивосток, Россия

Владивостокский Государственный Медицинский Университет, г. Владивосток, Россия

Введение. Основной проблемой лечения ревматоидного артрита (РА) является наличие значительной доли больных, резистентных к тем или иным методам терапии. Практика показывает, что использование такой мощной схемы терапии, как комбинация метотрексата и антагониста TNF, не всегда позволяет удовлетворительно контролировать активность РА. Одним из методов преодоления лекарственной резистентности является применение биологического препарата с иным, нежели подавление TNF, механизмом действия. Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20 и осуществляет деплецию клон В-лимфоцитов, несущих на поверхности клетки антиген CD20 не затрагивая при этом ни клетки предшественники, ни зрелые плазматические клетки.

Цель исследования: изучить эффективность ритуксимаба в лечении больных РА резистентных к терапии метотрексатом и ингибитором TNF.

Материалы и методы. В городском ревматологическом центре ритуксимаб применяется с 2007 года. В рамках Российского регистра больных, получающих ритуксимаб наблюдается 20 больных с тяжелым течением РА. Большинство пациентов женского пола, среднего возраста, с большой продолжительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору имели высокую активность воспалительного процесса, выраженную деструкцию суставов и резистентность к терапии метотрексатом в сочетании с ингибитором TNF-ремикейдом.

Для оценки эффективности лечения ритуксимабом использовали критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR). Анализировали отдельные показатели активности РА: интенсивность боли, длительность утренней скованности, число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС), параметры качества жизни (HAQ), лабораторные показатели – СОЭ, С-реактивный белок и иммуноглобулины. Методом флоуцитометрии исследовали число CD19 клеток.

Основные результаты. Клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) было достигнуто у 18 пациентов. При этом у 5 пациентов через год (3 курса терапии) развилась ремиссия (DAS28 < 2,4 ед.).

Хороший ответ (снижение DAS более чем на 1.2) и низкая активность заболевания DAS28 < 3,2) был достигнут у 8 больных. Умеренная активность сохранялась у 5 пациентов.

Два пациента не ответили на терапию (снижение DAS менее чем на 0,6 или DAS28 > 3,7).

Положительная динамика клинических симптомов коррелировала со снижением уровней СОЭ и СРБ.

Ответ на лечение к 48 месяцу наблюдения был отмечен у 90%, что позволило сделать вывод о хорошем эффекте 3 курсов применения этого препарата. При этом комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом более эффективна, чем монотерапия ритуксимабом. Повторные курсы также эффективны, как и первый.

Применение высокочувствительной флоуцитометрии продемонстрировало снижение числа CD19, однако снижения концентрации иммуноглобулинов отмечено не было. При этом пациенты могут быть подразделены на две группы: больные с полной деплецией В-лимфоцитов после курса лечения и больные с остаточным уровнем В-клеток. При этом ответ на лечение у первых был значительно выше, чем у вторых.

Заключение. Таким образом, ритуксимаб оказался эффективным у группы больных РА, для которых наиболее важны В-лимфоцитозависимые механизмы иммунного воспаления. Одним из методов прогнозирования эффективности ритуксимаба может быть иммунофенотипирование В-лимфоцитов.

ОПЫТ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ УВЕИТАМИ

Величко Т.В., Лебедева М.И.

ФГУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Введение. В настоящее время основными препаратами патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний являются кортикостероиды, которые являются наиболее эффективным средством лечения таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический гломерулонефрит, ревматоидный артрит, некротический язвенный колит, хронический рецидивирующий увеит. Важно также отметить, что в процессе длительной терапии у значительной части больных отмечается снижение чувствительности к кортикостероидным препаратам. Так, терапевтическая эффективность стероидов при лечении хронических увеитов составляет не более 50% и позволяет получить только частичную ремиссию. Низкая чувствительность к стероидной терапии проявляется в отсутствии выраженного терапевтического действия, что требует увеличения дозы кортикостероидных препаратов. Однако, с повышением дозировки возрастает и выраженность побочных эффектов. Кроме того, увеличение дозировки стероидных препаратов лишь на короткое время обеспечивает повышение противовоспалительного и терапевтического действия. В дальнейшем в течение относительно короткого времени формируется резистентность к проводимой терапии.

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность применения регуляторного пептида имунофана у детей с хроническими рецидивирующими увеитами с целью устранения резистентности к кортикостероидной терапии.

Материалы и методы. Исследования проведены у 41 пациента (дети 1-16 лет) с хроническими эндогенными увеитами различной этиологии и локализации. Срок заболе-

вания 1-11 лет, в среднем $3,46 \pm 0,37$ г. Всем больным было проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование. Учитывая анамнестические данные и результаты проведенных исследований, увеиты разделены на следующие этиологические группы: инфекционные, в том числе инфекционно-аллергические – 7; аутоиммунные увеиты на фоне системных заболеваний – 22; идиопатические увеиты – 12. Резистентность к кортикостероидной терапии выявлена у 21 пациента. Резистентность к препаратам – это реакция организма при которой увеличение дозы лекарственного вещества не вызывает достижение адекватного терапевтического действия. У 9 пациентов отмечено формирование лекарственной зависимости, когда попытки снизить дозу кортикостероидных препаратов после успешно проведенного курса терапии, приводят к возникновению рецидива заболевания, возникает так называемый «синдром отмены». У 11 детей выявлена непереносимость кортикостероидных препаратов с развитием местных и/или системных побочных эффектов.

Результаты. Имунофан применяли курсами в виде внутримышечных и парабульбарных инъекций в комплексе с традиционной противовоспалительной терапией. Исследования, проведенные у больных с хроническими увеитами, в том числе на фоне системных заболеваний, показали, что назначение регуляторного пептида «Имунофан» позволяет добиться ремиссии воспалительного процесса у 38% больных, резистентных к стероидной терапии, уже после первого курса применения. Положительная клиническая динамика наблюдается у всех больных на 4-6 сутки от начала терапии. При систематическом применении Имунофана курсами в течение года эффективность терапии возрастает до 75%.

Заключение. Таким образом, включение в схему лечения регуляторного пептида «Имунофан» позволяет преодолеть стероидную резистентность у больных с хроническими увеитами, что позволяет не только добиться стойкой ремиссии заболевания, но в ряде случаев уменьшить дозу получаемых кортикостероидов. «Имунофан» запатентован как эффективное средство для преодоления стероидной резистентности у больных, получающих глюкокортикоидные препараты (патент № 2404792).

РОЛЬ ДЕФЕНСИНОВ В ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПАРАТОНЗИЛЛИТОВ

Ганковская Л.В.¹, Богомильский М.Р.¹,
Ганковская О.А.², Ланда Р.И.¹, Лавров В.Ф.²,
Китайгородский А.П.³, Карташов Д.Д.¹

¹ Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Россия

² НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН, Москва, Россия

³ Морозовская детская городская клиническая больница № 1, Москва, Россия

Миндалины, являясь частью иммунной системы человека, играют важную роль в процессах ее развития и функционирования. Противомикробные пептиды, в частности, дефенсины, относящиеся к классу эффекторных молекул врожденного иммунитета, активно участвуют в процессе защиты от патогенных агентов. До настоящего времени роль дефенсинов в гомеостазе мин-

дали, в том числе при заболевании паратонзиллитами не установлена.

Целью работы было определение уровней экспрессии генов β -дефензинов в эпителиальных клетках слизистой миндалин и концентрации α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови детей с тяжелыми формами острых и рецидивирующих паратонзиллитов.

Материалы и методы. На базе Морозовской детской городской клинической больницы № 1 проводился анализ результатов обследования и лечения больных паратонзиллитами (140 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет). В первую группу были включены 110 детей, получающих стандартную терапию, которая заключалась в общем антибактериальном и гипосенсибилизирующем лечении, с санацией очага воспаления в ротоглотке. Во вторую группу вошли 30 детей, получавших помимо стандартной терапии дополнительное лечение пидотимодом (Solvay Farma, Бельгия). Определение концентрации α -дефензинов 1-3 человека (HNPI-3) в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием тест-системы фирмы NuCult Biotechnology (Нидерланды). Уровень экспрессии гена β -дефензина 2 (HBD-2) в эпителиальных клетках слизистой оболочки небных миндалин проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Реакционную смесь готовили из компонентов «Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I» (Синтол, Россия), согласно рекомендациям фирмы-производителя.

Результаты и их обсуждение. В сыворотке крови здоровых детей определяли концентрацию α -дефензинов 1-3, которая составила $52,6 \pm 3,8$ нг/мл. Анализ концентрации противомикробных пептидов выявил у всех пациентов с острым паратонзиллитом резкое (в 7-8 раз) увеличение концентрации HNPI-3, которое составило $808,5 \pm 69$ нг/мл. В сыворотке крови 76% пациентов, получавших пидотимод, через 10-14 дней отмечалось небольшое (до 617 ± 18 нг/мл) снижение концентрации HNPI-3. У 87% больных с острым паратонзиллитом, получавших помимо стандартной терапии пидотимод, уже на 2-3 сутки пребывания в стационаре отмечено значительное улучшение самочувствия, уменьшение признаков интоксикации, снижение температуры тела до нормальных значений, фарингоскопически отмечаемое уменьшение отека в области паратонзиллярной клетчатки. У 93% детей, не получавших пидотимод, динамика снижения основных симптомов была менее заметной, улучшение наступало позже, лишь на 4-5 сутки. Уровень экспрессии гена HBD-2 у детей из группы сравнения составил $6,48 \pm 0,07$ логарифма количества копий кДНК гена HBD-2 относительно 10^6 копий гена β -актина. У 60% детей с острым паратонзиллитом отмечено снижение экспрессии гена HBD-2 в слизистой оболочке небных миндалин (lg копий кДНК $6,0 \pm 0,15$), что может указывать на снижение местного иммунитета. Индивидуальный анализ данных показал, что у 50% больных принимавших пидотимод, отмечалось увеличение этого показателя до нормальных значений, а у 50% пациентов экспрессия гена HBD-2 оставалась на прежнем уровне.

Заключение. Наши исследования показали, что при лечении больных с тяжелым рецидивирующим течением паратонзиллита, а также при профилактике этого заболевания, следует учитывать состояние местного и си-

стемного иммунитета. Нами показано, что использование синтетического иммуномодулятора пидотимода в качестве дополнительного лекарственного средства у больных различными формами паратонзиллитов приводит в большинстве случаев к нормализации экспрессии генов β -дефензинов в слизистой миндалин и концентрации α -дефензинов в сыворотке крови, что сопровождается улучшением самочувствия, уменьшением признаков интоксикации, снижением температуры тела до нормальных значений, уменьшением отека в области паратонзиллярной клетчатки.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИЦЕЛЛА-ЗОСТЕР ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГАРОНОМ

Гайнанова Е.Г., Скороходкина О.В., Фазылов В.Х.

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Широкое распространение и персистенция герпесвирусной инфекции в течение всей жизни связано с ее способностью подавлять или обходить естественные иммунные реакции, направленные против вирусной реактивации. Предотвращение рецидивов заболевания требует проведения активной терапии, направленной не только на элиминацию вируса, но и на развитие адекватного противовирусного иммунного ответа. Гамма-интерферон, обладающий как противовирусной, так и иммуностимулирующей активностью, имеет показания к применению в терапии варицелла-зостер герпетической инфекции.

Цель и задачи: изучить уровень отдельных цитокинов у больных с варицелла-зостер герпетической инфекцией исходно, а также на фоне терапии гамма-интерфероном (ингарон).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 85 пациентов с клиническим диагнозом варицелла-зостер герпетической инфекции в возрасте $60,41 \pm 3,31$ лет, из них 48 женщин (56%) и 37 мужчин (44%). Клинический диагноз устанавливался на основании клинико-анамнестических данных, а также результатов ИФА (выявление IgM и IgG к варицелла-зостер герпесвирусу). В I группу вошли 40 пациентов, которым в качестве противовирусной терапии был назначен препарат рекомбинантного гамма-интерферона ингарон в дозе 500000 МЕ внутримышечно 1 раз в сутки через день в течение 10 дней. II группу составили 45 больных, получавших терапию ацикловиром в дозе 600-800 мг 5 раз в сутки per os в течение 7-10 дней. Группу здоровых составили 20 доноров в возрасте $55,0 \pm 2,9$ лет. Помимо исследования показателей иммунного статуса первого уровня, нами осуществлялось определение количества отдельных цитокинов в сыворотке крови: IL-2, IL-4, IFN γ методом ИФА (тест-система фирмы «Цитокин»).

Основные результаты. Исходно у всех пациентов наблюдалось снижение уровня IL-2 до $28,19 \pm 3,88$ пг/мл и IFN γ до $32,42 \pm 2,57$ пг/мл по сравнению с группой здоровых лиц ($45,9 \pm 0,57$ пг/мл и $41,25 \pm 1,22$ пг/мл соответственно, $p < 0,02$). В то же время уровень IL-4 был повышен до $51,96 \pm 4,89$ пг/мл (в группе здоровых указанный показатель составил $24,3 \pm 1,04$ пг/мл, $p < 0,01$). По данным исследования иммунного статуса у всех пациентов наблюдалась относительная и абсолютная лим-

фопения до $27,06 \pm 2,25\%$ и $1,36 \pm 0,16$ кл $\times 10^9$ /л соответственно ($33,82 \pm 1,72\%$ и $2,06 \pm 0,17$ кл $\times 10^9$ /л у здоровых лиц, $p < 0,05$). Кроме того, нами зафиксировано снижение относительного и абсолютного числа CD3⁺ и CD4⁺ клеток. Количество NK-клеток соответствовало $0,21 \pm 0,023$ кл $\times 10^9$ /л, что также достоверно ниже указанного показателя у здоровых лиц ($0,3 \pm 0,038$ кл $\times 10^9$ /л, $p < 0,02$). Применение в качестве противовирусной терапии ингарона привело к достоверному увеличению уровня IL-2 до $55,58 \pm 10,05$ пг/мл, в то время как у больных II группы его значение оставалось сниженным — $26,89 \pm 3,93$ пг/мл ($p < 0,02$). Вышеуказанные изменения сопровождались увеличением абсолютного числа лимфоцитов, количество которых к концу курса лечения ингароном составило $2,16 \pm 0,19$ кл $\times 10^9$ /л ($p < 0,02$), кроме того, нами было зафиксировано достоверное увеличение количества CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов. Следует отметить, что уровень IFN γ у больных I группы увеличился более, чем в 2 раза и составил $74,4 \pm 3,37$ пг/мл, в то время как у пациентов, получавших ацикловир, его количество оставалось без изменений — $31,4 \pm 2,5$ пг/мл ($p < 0,05$). Известно, что гамма-интерферон, являясь провоспалительным цитокином, усиливает межклеточные взаимодействия в ходе реализации иммунного ответа, играет протективную роль при обострении герпетической инфекции и способствует развитию Th1-зависимого специфического противовирусного ответа. Так, одновременное исследование уровня IL-4 на фоне терапии ингароном выявило снижение данного показателя до $26,36 \pm 6,47$ пг/мл, у пациентов II группы указанный показатель не изменился и составил $40,21 \pm 5,36$ пг/мл ($p < 0,05$). Следует отметить, что в ходе нашего исследования, не было зафиксировано изменения абсолютного числа В-лимфоцитов, при этом уровень IgM и IgG не отличался от нормальных величин.

Заключение. На фоне снижения показателей клеточного звена иммунного ответа у больных с варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией наблюдается уменьшение уровня IL-2 и IFN γ , а также повышение продукции IL-4, что может являться причиной реактивации инфекции с последующим развитием инфекционного процесса. Гамма-интерферон, являясь провоспалительным цитокином, а также фактором активации Т-лимфоцитов хелперов, способствует развитию Th1-специфического противовирусного ответа, что, в свою очередь, приводит к коррекции изменений как иммунного статуса, так и цитокинового профиля у данных больных.

ЦИТОКИНОВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, ИММУНОКОРРЕКЦИЯ

Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Афанасьева О.И.,
Образцова Е.В., Дондурей Е.А., Волощук Л.В.

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

При внедрении вируса гриппа в организме включается система интерферона (IFN), как наиболее быстрый ответ на инфицирование, затем индуцируется продукция активированными макрофагами IL-1 β , что способствует выбросу белков острой фазы воспаления с развитием каскада ранних цитокиновых реакций и повышением уровня провоспалительных цитокинов.

Цель: изучить особенности цитокинового профиля у пациентов различного возраста с тяжелыми и средне-тяжелыми формами гриппа при гладком и затяжном течении, оценить клинко-лабораторную эффективность препаратов Виферон (рекомбинантный IFN α) свечи и гель, Деринат (низкополимерный нативный иммуно-модулятор из молока осетровых рыб (капли в нос) у детей.

Материалы и методы. Обследовано 490 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, и 85 взрослых пациентов с диагнозом грипп. Этиология устанавливалась методами иммунофлуоресценции, вирусовыделения и ОТ-ПЦР в материалах из носовых ходов. У пациентов дважды методом ИФА, используя стандартные наборы производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, определяли содержание в сыворотке крови цитокинов IL-1 β , IL-8, IL-10 и TNF α . IFN α и IFN γ циркулирующие, а также в супернатантах спонтанную и индуцированную их продукцию *in vitro*.

Результаты и обсуждение. Показано, что при гриппозной инфекции средней тяжести, как с наличием бронхолегочных осложнений, так и без таковых, у пациентов любого возраста отмечается статистически значимое (но не более чем в 2-3 раза) повышение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF α , тогда как при тяжелой форме течения их уровень может в 5-6 раз превышать показатели здоровых людей. Однако у детей в возрасте до 6 лет тяжелые формы заболевания в 34% случаев развивались и при умеренном повышении изученных цитокинов, вероятно, в связи со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК).

Были определены уровни цитокинов, позволяющие прогнозировать характер, течение и исход заболевания. С этой целью предложено использовать комплекс наиболее значимых показателей: содержание в сыворотке крови IL-1 β , IL-10, TNF α и IFN α . Показано, что при содержании IL-1 β ≥ 100 пг/мл и IL-10 60-100 пг/мл, TNF α ≥ 50 пг/мл, IFN α < 55 пг/мл заболевание имеет преимущественно тяжелую форму течения, а при уровне IL-1 β ≤ 70 пг/мл, IL-10 ≥ 100 пг/мл, TNF α 40-50 пг/мл, IFN α < 55 пг/мл — затяжной или осложненный характер течения.

Кроме того, при затяжном течении гриппозной инфекции в 67% случаев отмечалось статистически значимое ($p < 0,005$) повышение уровня IL-8 в динамике.

Показано также, что повышение содержания противовоспалительного IL-10 в начале заболевания, характеризующее преимущественную активацию Th2, нередко сопровождается активацией клон клеток, синтезирующих IgE с увеличением его уровня.

У детей, применявших Виферон, отмечалось статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 при повышении функциональной активности ИКК в отношении выработки IFN, что способствовало более быстрому выздоровлению.

Применение препарата Деринат у детей способствовало восстановлению дисбаланса иммунного статуса, в основном, за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-8), что проявлялось противовоспалительным эффектом, уменьшением интоксикации и более быстрым купированием катарального синдрома.

Полученные данные свидетельствуют о возможности применения препаратов Виферон и Деринат в качестве иммунокорректоров при гриппе, в том числе и у детей раннего возраста.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА КРЕМОМ «ТИМОГЕН 0,05%» В СОЧЕТАНИИ С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ 2%

Елисютина О.Г.¹, Феденко Е.С.¹, Смирнов В.С.²

¹ ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

² ЗАО МБНПК «Цитомед», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: оценить эффективность применения лекарственного средства тимоген-крем для наружного применения 0,05% с глицирризиновой кислотой у больных атопическим дерматитом (АтД).

Материалы и методы. Исследование проведено двойным слепым методом. В исследование было включено 10 пациентов с подтвержденным диагнозом АтД, 6 женщин и 4 мужчины, в возрасте от 18 до 36 лет, средний возраст $22,2 \pm 1,4$. Все пациенты наносили тимоген крем 0,05% на ограниченные участки пораженной кожи в течение 14 – 21 дня тонким слоем в суточной дозе 2 г крема (1000 мкг) тимогена. В исследовании был использован крем тимоген 0,05% и крем тимоген 0,05% с глицирризиновой кислотой 2%. Все пациенты одновременно использовали оба препарата на пораженные участки кожи, различные по локализации, но сходные по площади и тяжести поражения: на пораженные участки кожи правых конечностей (правый локтевой сгиб, правая подколенная ямка, правая кисть и пр.) наносили крем тимоген 0,05% с глицирризиновой кислотой 2%; на пораженные участки кожи левых конечностей (левый локтевой сгиб, левая подколенная ямка, левая кисть и пр.) наносили крем тимоген 0,05% без глицирризиновой кислоты. Критериями оценки эффективности лечения являлись изменение исследовательской глобальной оценки (ИГО) по 5-балльной шкале, а также изменение параметров корнео- и теваметрии. Оценка всех критериев проводили до начала лечения (0 день) и после окончания курса лечения (14-21 дни)

Результаты. Все пациенты с АтД отметили улучшение состояния кожных покровов на обоих исследуемых участках кожи, однако 7 пациентов из 10 отметили более выраженное улучшение состояния кожных покровов на участках кожи правых конечностей. При оценке ИГО по отношению к исследуемым участкам кожи, ее средние значения уменьшились с $2,9 \pm 0,56$ до $1,2 \pm 0,63$ при использовании крема тимоген 0,05% с глицирризиновой кислотой 2%, и с $2,9 \pm 0,56$ до $1,7 \pm 0,67$ при использовании крема тимоген 0,05% без глицирризиновой кислоты. При оценке показателей корнеометрии, свидетельствующих об уровне увлажненности кожи, среднее значение данного показателя увеличилось при использовании крема тимоген 0,05% с глицирризиновой кислотой 2% 16,7 до 25,6 усл. ед, а при использовании крема тимоген 0,05% без глицирризиновой кислоты с 17,7 до 20,9 усл.ед. При оценке показателей теваметрии в обоих случаях была отмечена тенденция к ее уменьшению, однако существенных различий между исследуемыми участками кожи не обнаружено. Среднее значение трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) при использовании крема тимоген 0,05% с глицирризиновой кислотой 2% составило $-18,6 \pm 13,3$ и $-26,9 \pm 14,5$ до и после окончания курса лечения соответственно, а при использовании крема тимоген 0,05% без глицирризиновой кислоты $-18,7 \pm 9,08$ и $-24,2 \pm 9,08$.

Выводы. на основании субъективных и объективных критериев оценки клинической эффективности, а также показателей корнео- и теваметрии, применение препарата тимоген крем 0,05% с глицирризиновой кислотой 2% приводит к более выраженному уменьшению основных симптомов атопического дерматита а также показателей увлажненности кожи, по сравнению с использованием крема тимоген 0,05% без глицирризиновой кислоты. Таким образом, включение в состав крема тимоген 0,05% глицирризиновой кислоты 2% приводит к улучшению клинической эффективности препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРА «БЕСТИМ» ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА ТЕЛЯТ, БОЛЬНЫХ БРОНХОПНЕВМОНИЕЙ

Иванова С.Ф., Сухинин А.А.

ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Повышенная микробная контаминация; снижение резистентности организма на фоне действия различных стресс-факторов; активизация условно-патогенных микроорганизмов и их ассоциаций и другие факторы приводят к патологии иммунной системы телят, что в конечном итоге сказывается на эффективности проводимых мероприятий в животноводческих хозяйствах. Поэтому поиск новых способов и средств повышения защитных сил организма телят является одной из важных задач науки и практики.

В настоящее время в арсенале ветеринарного врача имеется широкий спектр иммуностимулирующих лекарственных препаратов, среди которых особое место занимают синтетические препараты, не уступающие по эффективности препаратам, приготовленным из сырья животного происхождения. Одним из таких препаратов является «Бестим» (γ -D-глутамил-L-триптофан натрия соль), синтезированный в ГНЦ ГосНИИ ОЧБ г. Санкт-Петербург (Колобов Л.А., Симбирцев А.С., Куликов С.В. и соавт., 1997).

Цель работы: коррекция иммунного статуса телят, больных бронхопневмонией инфекционной этиологии.

Задачи исследования: изучить иммунный статус телят, больных бронхопневмонией инфекционной этиологии; разработать схему лечения с применением иммуностимулятора «Бестим» и определить его лечебную эффективность.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины». Экспериментальные исследования проведены в хозяйстве Ленинградской области.

По принципу аналогов нами были сформированы 3 группы по 15 телят месячного возраста в каждой: 1 гр. – здоровые («чистый» контроль), 2 гр. – больные животные (стандартная схема лечения), 3 гр. – больные животные (стандартная схема лечения + «Бестим»).

В ходе исследований определяли показатели неспецифической резистентности, привесы, сохранность.

Содержание общего белка определяли рефрактометрически, определение иммуноглобулинов в сыворотке крови проводили методом осаждения сульфатом цинка; бактерицидную активность сыворотки крови определяли фотоэлектроколориметрическим методом по Смир-

новой О.В., Кузьминой Т.А. (1979); лизоцимную активность – фотоэлектроколориметрическим методом по Дорофейчуку А.Г. (1968); фагоцитарную активность нейтрофилов – с помощью опсоно-фагоцитарной реакции (в качестве тест-культуры использовали белый стафилококк – *Staph.albus*).

Препарат «Бестим» вводили животным в дозе 1 мкг/кг внутримышечно в объеме 1 мл воды для инъекций 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней.

Основные результаты. Установлено, что бронхопневмония у телят сопровождалась снижением бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови (на 68 и 87% соответственно), уровня фагоцитарной активности – на 30%.

У больных животных наблюдали снижение IgM на 26% и отмечали тенденцию увеличения концентрации IgA, что свидетельствует об активации первичного и местного иммунитета. Содержание Ig G было в пределах нормы.

При применении препарата «Бестим» на фоне принятой схемы лечения животных больных бронхопневмонией в хозяйстве в отличие от традиционной схемы лечения, наблюдалось 100% выздоровление, отсутствие осложнений, повысилась сохранность и привесы, уменьшилась выбраковка.

Через две недели от начала применения препарата «Бестим» показатели естественной резистентности у животных были выше в 3 группе по сравнению с показателями в 1 и 2 группе. Через месяц, в сравнении с исходными данными, бактерицидная активность сыворотки крови телят, которым при лечении применяли «Бестим», повысилась на 97,0%, лизоцимная активность – на 85,5%, общий белок – на 44,0%. У телят, которых лечили по традиционной схеме, значения были ниже: бактерицидная активность повысилась на 15,0%, лизоцимная активность – на 14,6%, общий белок – на 5,8%.

Заключение. Таким образом, препарат «Бестим» обладает высокой эффективностью при лечении телят, больных бронхопневмонией инфекционной этиологии и может быть рекомендован для практического применения.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ МОРАПРЕНИЛФОСФАТОВ (МПФ)

Измestьева А.В.¹, Саличев А.В.², Мезенцева М.В.¹, Березина Л.К.¹, Ольшанская А.А.³, Амченкова А.М.¹, Зубашев И.К.¹, Козлов В.С.¹, Ожерелков С.В.², Пронин А.В.¹, Санин А.В.¹, Наровлянский А.Н.¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва, Россия

³ ВГЦ качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГУ ВГНКИ), Москва, Россия

Одним из новых направлений поиска препаратов, одновременно проявляющих иммуномодулирующую и противовирусную активность, является исследование полипептидов и их фосфорилированных производных. Перспективным источником полипептидов в природе является древесная зелень хвойных (ель, сосна, пихта и др.) и лиственных (шелковица, береза, хлопчатник

и др.) растений. Нами разработан новый противовирусный препарат с иммуномодулирующей активностью на основе морапептидов, входящих в состав листьев шелковицы белой (*Morus alba* sp.).

Целью настоящей работы явилось изучение противовирусной и цитокин-индуцирующей активности МПФ.

В исследовании использовали культуры перевиваемых клеток J-96, НГУК, ТНР-1, Р388D1, МG-63; несколько видов животных (белые беспородные мыши, морские свинки, кролики породы шиншилла); вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1, штамм L, титр 7 lgLD50); вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2, штамм ЕС, титр 6 lg ТЦД50/мл); вирус болезни Ауески (ВБА, штамм ГНКИ); препарат морапептилфосфата натрия (МПФ), 0,5% раствор.

Установлена выраженная противовирусная активность МПФ при герпетической инфекции. МПФ в концентрации 400 мкг/мышь существенно увеличивал среднюю продолжительность жизни (СПЖ 14,1±0,85, защита 50%; СПЖ в контроле 10,0±1,31) белых беспородных мышей, внутрибрюшинно зараженных ВПГ-1 в дозе 100 LD50 при введении препарата по лечебно-профилактической схеме. При воспроизведении модели экспериментального генитального герпеса у самцов морских свинок с ВПГ-2 МПФ оказывал выраженный статистически достоверный (P < 0,01) терапевтический эффект в 39,4% на 5-й день после заражения при сокращении средней продолжительности заболевания на 4,3 сут по сравнению с контрольной группой. В модели инфекции, вызванной ВБА у кроликов, МПФ при введении по лечебно-профилактической схеме приводил к снижению летальности на 33% и значительному удлинению СПЖ. Обнаружено вирулицидное действие МПФ (введение ВБА совместно с МПФ приводило к 90% выживаемости животных при 100% гибели в контроле (СПЖ – 5,3 сут).

Установлено, что в перевиваемых клеточных культурах, обработанных МПФ, происходила индукция синтеза ряда цитокинов, среди которых наиболее часто были задействованы IFNα, IL-1α/β, TNFα и IL-12. Внутрибрюшинное или пероральное введение МПФ (400 мкг/мышь) белым беспородным мышам индуцировало синтез интерферона в сыворотке крови (64-256 МЕ/мл) через 24-72 час, стимулировало выработку IL-1α, TNFα на 1 и 2 сутки после введения препарата с последующим постепенным снижением к 5-м суткам до контрольных значений. Продукция IL-12 возрастала с 1-х по 4-е сутки, и затем его содержание снижалось до контрольных значений. Повышение концентрации IL-4 в сыворотке крови мышей наблюдалось на 2 и 5 сутки после введения МПФ. Показано, что при заражении мышей высоколетальной дозой ВПГ-1 наблюдалась стимуляция продукции IL-1α и TNFα, которая регистрировалась на всем протяжении исследований, достигая максимальных значений в период проявления клинических признаков. Стимуляция продукции IL-12 регистрировалась до 3-х суток после заражения, а на более поздних сроках, напротив, снижалась. Концентрация IL-4 возрастала лишь на поздних сроках после инфицирования: с 5-х по 8-е сутки. При введении животным МПФ по лечебно-профилактической схеме и заражении ВПГ-1 значительная стимуляция продукции провоспалительных цитокинов IL-1α и TNFα наблюдалась лишь до 4-х суток после обработки ВПГ, а на более поздних сроках, напротив, постепенно снижалась. Стимуля-

ция продукции провоспалительного цитокина IL-12 регистрировали до 5-х суток, тогда, как стимуляция продукции противовоспалительного цитокина IL-4 регистрировалась на 6, 7, 8 сутки.

Таким образом, МПФ, введенный на фоне ВПГ-инфекции, снижает продолжительность продукции IL-1 и TNF, увеличивает продолжительность и интенсивность продукции IL-12 и сдвигает на более поздние сроки пик продукции IL-4, что в результате позволяет ускорить развитие протективного иммунного ответа и повысить выживаемость животных.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ГИНГИВИТОМ

Ирышкова О.В., Конопля Н.А.

Курский государственный медицинский университет,
г. Курск, Россия

Введение. Острые гингивиты, развивающиеся при переломах челюстно-лицевой области, наиболее часто обусловлены объективной трудностью полноценного проведения гигиены полости рта, связанной с длительной фиксацией в ротовой полости брекет-систем. При неадекватной санации острый посттравматический катаральный гингивит (ОПКГ) может стать причиной развития хронического, с его последующим прогрессированием и, в конечном итоге, потерей зубов (Тимофеев А.А., Круть А.Г., 2010). Немаловажную роль в развитии и прогрессировании ОКПГ могут играть иммунные и оксидантные нарушения, так как морфологическим субстратом для развития этой патологии служит мягкий зубной налет. Нарушения иммунитета позволяют микроорганизмам проникать вглубь тканей, а оксидантные – вызывают повреждение тканей, облегчая доступ микрофлоре и вызывая еще большие нарушения иммунитета и регенерации, усугубляя течение патологии. В связи с этим в условиях ОКПГ перспективным является применение иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов.

Целью работы стало установление общих и местных иммунометаболических нарушений и корригирующих эффектов комбинации «Лонгидаза», «Фосфоглив Форте» и «Мексидол» в комплексном лечении острого посттравматического катарального гингивита.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением было 32 пациента, лечившихся в отделении челюстно-лицевой хирургии ОКБ г. Курска, по поводу травм. Всем больным, в связи с имеющимися переломами, выполнялись шинирующие оперативные вмешательства. При обследовании в послеоперационном периоде у всех отмечалось развитие ОКПГ. По проводимому лечению больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (15 человек) – получала традиционное лечение, включавшее профессиональную гигиену полости рта, антибактериальные химиотерапевтические средства, 2-я (17 пациентов) – дополнительно получала «Полиоксидоний» (6 мг внутримышечно, через 48 часов, № 5), «Фосфоглив Форте» (2 капс., внутрь, через 6 часов, № 14) и «Мексидол» (100 мг, внутримышечно, через 12 часов, № 10). Всем больным до и после соответствующей схемы лечения проводилась оценка параметров цитокинового статуса в крови и смыве из десневого кармана. Количественная оценка концентраций провоспалительных (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-

18) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), IL-2, IFN α , рецепторного антагониста к IL-1 (РАИЛ) производилась при помощи наборов для твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) ацилгидроперекисей (АГП), активность каталазы и супероксиддисмутазы СОД определяли по общепринятым методикам. В качестве контроля исследовали кровь и смыв из десневого кармана у 12 пациентов, не страдающих воспалительными заболеваниями пародонта.

Результаты. У всех больных ХКГ в плазме крови отмечалось повышение концентрации провоспалительных (TNF α , IL-6, IL-8) цитокинов, IL-2, МДА, АГП, активности каталазы и снижение уровня IL-10, РАИЛ, и активности СОД, при этом, содержание IL-1 α , IL-18, IFN α и IL-4 не отличалось от показателей здоровых доноров. Традиционное лечение нормализовало или корригировало 27,3% показателей, изученных на системном уровне. Включение в комплексное лечение комбинации «Полиоксидоний», «Фосфоглив Форте» и «Мексидол» дополнительно нормализовало концентрацию TNF α , IL-6, IL-8, РАИЛ, корригировало уровень, IL-2, не влияя на сниженное содержание IL-10. На местном уровне по сравнению со здоровыми донорами была повышенной концентрация TNF α , IL-2, РАИЛ, МДА, АГП и сниженной IL-10, активность каталазы и СОД. Традиционное лечение нормализовало 12,5% и корригировало 37,5% нарушенных показателей на местном уровне. Включение в лечение «Полиоксидония», «Фосфоглива Форте» и «Мексидола» нормализовало содержание TNF α , IL-2, не оказывая эффекта концентрацию IL-10 и РАИЛ.

Закключение. Таким образом, на системном и локальном уровне при ОКПГ установлены выраженные иммунометаболические изменения, обусловленные травмой, операцией и присоединением ОКПГ. Применение традиционного лечения только частично корригировало выявленные нарушения, возникающие у пациентов с исследованной патологией, что является причиной хронизации процесса. Использование комплекса препаратов «Полиоксидоний», «Фосфоглив Форте» и «Мексидол» позволяет более эффективно, по сравнению с традиционным лечением купировать выявленные нарушения.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА СИНТЕТИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

Лебедев В.В., Новиков С.А.

ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва, Россия

Одним из важных аспектов современного развития и совершенствования патогенетической терапии является создание новых, эффективных средств коррекции иммунной и окислительно-антиокислительной системы организма. Нарушение функции указанных систем относится к числу ключевых патогенетических механизмов, которые непосредственно влияют на клиническое течение болезни.

По ряду признаков к «универсальным» корригирующим препаратам можно отнести синтетические регуляторные пептиды широкого спектра действия (плейотропные пептиды или регуляторные пептиды плейотропного типа действия). Родоначальниками данных соединений

являются, так называемые, тимические и бурсопоэтиновые пептидные гормоны иммунитета.

В общем виде плейотропные влияния регуляторных пептидов опосредуются их триггерным механизмом действия на разнообразные клетки-мишени. Посредством активации вторичных мессенжеров и каскадного усиления сигнала создается ряд геномных эффектов с последующей экспрессией соответствующих рецепторов, медиаторов и других биологически активных соединений. Последние по принципу положительной или отрицательной обратной связи создают серию вторичных или параллельных эффектов. Плейотропные свойства регуляторных пептидов, представляют возможность создания множественных эффектов, в том числе и на системы антиокислительной защиты. Активация данной системы в случае избыточного радикалообразования позволяет сократить их повреждающее действие и соответственно повысить эффективность комплексной терапии ряда заболеваний, в том числе онкологических болезней.

Регуляторные синтетические пептиды усиливают антиокислительную защиту организма путем стимуляции активности каталазы; нормализуют перекисное окисление липидов. Иммунорегуляторное действие регуляторных синтетических пептидов проявляется в виде восстановления нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Синтетические пептиды восстанавливают нарушенные функции транспортной системы, влияя на экспрессию генов силы иммунного ответа, созревание Т-лимфоцитов, количество антителообразующих клеток, а так же увеличивают пролиферативный ответ и восстанавливают до контрольных значений продукцию ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками. Данные соединения обладают разнонаправленным действием на продукцию TNF α в зависимости от исходного состояния функциональной активности клеток иммунной системы. Регуляторные пептиды плейотропного типа действия эффективно подавляют множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток и повышают их чувствительность к действию цитостатических препаратов, модулируя транспорт субстрата белками, ответственными за МЛУ, путем изменения активности или количества транспортных белков MRP.

Результирующий эффект действия регуляторных синтетических пептидов вызывает восстановление нарушенной системы гомеостаза с достижением положительного клинического эффекта.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНОГО ПЕПТИДА ИМУНОФАН В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРВИЦИТАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Лебедева М.И.

*ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора, Москва, Россия*

Актуальность. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является широко распространенным, склонным к персистенции инфекционным агентом, способным вызывать воспалительные заболевания, преимущественно шейки матки, которые нередко приобретают затяжной характер течения и осложняются присоединением бактериаль-

ной флоры. Кроме того, отмечена высокая онкологическая потенция ВПЧ.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных хроническими ВПЧ-ассоциированными цервицитами путем включения в схему комплексного лечения регуляторного пептида имунофан.

Материалы и методы исследования. На базе научно-поликлинического отделения научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. Кулакова обследованы 96 больных хроническими ВПЧ-ассоциированными цервицитами. В основную группу вошли 48 больных хроническими цервицитами и клинически значимой концентрацией вируса папилломы человека, которые получали комбинированную терапию: антибактериальную терапию с учетом данных обследования и курс имунофана. Группу контроля составили 48 больных хроническими цервицитами и клинически значимой концентрацией вируса, которым проводили только специфическое антибактериальное лечение. Пороговый уровень ВПЧ в материале шейки матки определяли методом двойной гибридной ловушки – Digene-тест.

Результаты исследования. После проведения антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным средствам, отсутствие патогенной флоры у пациентов опытной группы отмечено в 93,7% у пациентов контрольной группы в 60,4%, что достоверно ниже. Снижение концентрации ВПЧ ниже порогового уровня в опытной группе выявлено в 87,5%, в группе контроля – 43,7%.

Обсуждение полученных результатов и выводы. Более высокий эффект терапии с включением имунофана, по всей вероятности, достигается, с одной стороны, за счет регулирующего действия препарата на продукцию активных форм кислорода фагоцитами крови, с другой стороны, за счет способности имунофана преодолевать множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) клеток к структурно и функционально неродственным антибиотикам и химиотерапевтическим агентам. Ингибирование МЛУ приводит к повышению внутриклеточной концентрации препаратов специфической противовирусной и антибактериальной терапии, что обеспечивает их более высокую терапевтическую эффективность. Таким образом, по итогам проведения комплексной антибактериальной и иммунокорректирующей терапии, базирующейся на адекватном обследовании, была выявлена высокая клинико-иммунологическая эффективность имунофана, что позволяет рекомендовать его для включения в практику лечения хронических рецидивирующих ВПЧ – ассоциированных цервицитов.

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛОФОСФАНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Лебединская Е.А., Годовалов А.П.,
Лебединская О.В., Тройнич Я.Н., Малыгина А.Е.,
Мелехин С.В.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь, Россия

Известно, что наиболее чувствительны к циклофосфану (ЦФ) клетки на стадии пролиферации (Hirakata Y.

et al., 1995). В последние годы было выявлено, что алкилирующие химиотерапевтические агенты в низких дозах способны оказывать иммуностимулирующее действие за счет угнетения Т-супрессорной субпопуляции (Motoyoshi Y. et al., 2006). Однако изучению влияния цитостатических препаратов на функциональную активность клеток-эффекторов врожденного иммунитета не уделяется достаточного внимания.

Цель исследования: изучить влияние ЦФ на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови здоровых доноров.

Исследования выполнены на пробах периферической крови, полученной от 14 здоровых доноров. Перед проведением фагоцитарного теста кровь в течение 1 часа инкубировали в термостате (37 °С) с ЦФ, который вносили в пробы в концентрациях 100; 10; 1; 0,10 и 0,01 мкг/мл. Затем в пробы добавляли формализированные эритроциты барана и через 20 минут инкубации подсчитывали показатели фагоцитарной активности нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов: абсолютное число фагоцитирующих лейкоцитов и количество активно фагоцитирующих клеток. В качестве контроля использовали инкубированные с физиологическим раствором пробы крови от тех же доноров. В контрольных и экспериментальных пробах подсчитывали количество различных фагоцитирующих клеток на 300 лейкоцитов. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием парного t-критерия Стьюдента.

При воздействии ЦФ во всех исследуемых концентрациях не отмечено статистически значимых изменений абсолютного числа фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению с контрольными пробами. Однако имеются различия данного показателя при сравнении эффекта некоторых концентраций цитостатика. Абсолютное число фагоцитирующих клеток при концентрации ЦФ 100 мкг/мл статистически значимо меньше, чем при концентрации 0,01 мкг/мл ($3667,4 \pm 1314,3$ и $5354,4 \pm 1843,3$ на 1 мкл крови соответственно, $p < 0,05$). Аналогичная картина характерна и для активно фагоцитирующих нейтрофилов: при концентрации ЦФ 100 мкг/мл в 1 мкл крови их $648,7 \pm 223,9$, а при концентрации 0,01 мкг/мл — $1454,3 \pm 519,9$ ($p < 0,05$).

Циклофосфан в концентрации 100 и 10 мкг/мл статистически значимо снижает абсолютное число фагоцитирующих моноцитов ($127,5 \pm 34,6$ и $124,6 \pm 28,2$ на 1 мкл крови соответственно; в контроле — $271,4 \pm 47,8$ на 1 мкл крови; $p < 0,05$). При концентрации ЦФ 1; 0,1 и 0,01 мкг/мл абсолютное число фагоцитирующих моноцитов статистически значимо не отличается от контрольной группы ($p > 0,05$). Абсолютное число активно фагоцитирующих моноцитов значительно снижено при концентрации ЦФ 100 мкг/мл ($11,2 \pm 7,65$ на 1 мкл крови; без введения ЦФ — $98,0 \pm 34,2$ на 1 мкл крови, $p < 0,05$). Активно фагоцитирующие эозинофилы выявлены только в пробах, где концентрация ЦФ была 0,1 и 0,01 мкг/мл.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было показано, что химиотерапевтический цитостатик — циклофосфан — модулирует фагоцитарную активность лейкоцитов. Установлено, что высокие дозы циклофосфана (10 и 100 мкг/мл) снижают все изученные показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ «ЛОНГИДАЗА», «ГИПОКСЕН» И «ЭССЕНЦИАЛЕ» НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С БИЛИАРНОЙ И НЕБИЛИАРНОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Локтионов А.Л.

Курский государственный медицинский университет,
г. Курск, Россия

Введение. В настоящее время в развитии хирургического сепсиса при осложненных формах острого панкреатита (ОП), являющегося основной причиной летальности таких больных, основная патогенетическая роль принадлежит синдрому системной воспалительной реакции, в основе которой лежат нарушения в системе цитокинов. При этом, в современной литературе практически нет работ о нарушениях в системе цитокинов и эффективности проводимой фармакотерапии в зависимости от этиологии ОП. В связи с этим, особый интерес представляет применение иммуотропных препаратов, позволяющих скорректировать цитокиновый дисбаланс и улучшить результаты лечения больных с острым билиарным (ОБП) и небилиарным панкреатитом (ОНБП).

Цель: установление нарушений и корректирующих эффектов цитокинового статуса сочетания «Лонгидаза», «Гипоксен» и «Эссенциале» у больных с различной этиологией острого панкреатита.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением находилось 65 больных ОП (32 с ОБП и 33 с ОНБП) хирургического отделения МУЗ ГКБ № 4 г. Курска с 2007 по 2010 гг. По проводимому лечению все больные делились на 2 группы: 1-я (32 человека — 16 с ОБП и 16 с ОНБП) — получала лечение по традиционной схеме (инфузионная со спазмолитиками и анальгетиками, антиферментная, антисекреторная, антибактериальная и детоксицирующая терапия); 2-я (33 человека — 16 с ОБП и 17 с ОНБП) — дополнительно получали «Лонгидазу» (3000 МЕ, через 48 часов, № 5 после купирования синдрома ферментной токсемии), «Гипоксен» (140 мг, внутривенно капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы, через 24 часа, № 10), «Эссенциале» (5,0 мл, внутривенно, через 24 часа, № 10). В периферической крови до и после курса лечения определяли концентрацию провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8), противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, IL-2, рецепторного антагониста к IL-1 (РАИЛ). Контролем служила периферическая кровь 12 здоровых доноров.

Результаты. При поступлении в клинику, у больных с ОБП в плазме крови выявлено повышение в 1,3 концентрации ключевого цитокина — TNF α , индуцирующего выделение многих других и играющего основную роль в инициации процессов воспаления. Одновременно установлено существенное повышение уровня других провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8) и вероятно, компенсаторное повышение содержания противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), IL-2 и РАИЛ. При ОНБП в плазме крови установлено аналогичное повышение уровня провоспалительных цитокинов, но отсутствие изменений концентрации противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), IL-2 и РАИЛ. Вероятно, недостаточность противовоспалительных механизмов и становится основной причиной развития большего количества осложнений панкреонекроза при небилиарной форме этого заболевания. Традиционное лечение у больных

с ОБП в плазме крови нормализовало содержание TNF α , IL-6 и IL-8, снижало, но не до уровня здоровых доноров, содержание IL-1 β , IL-2, повышало концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) и IL-1ra. На фоне традиционного лечения у больных с ОНБП снижался уровень IL-2, IL-4, IL-10, IL-6, еще больше возрастало содержание TNF α и IL-1 β . Изменений других исследованных цитокинов не происходило. Таким образом, при ОБП, в большей степени при ОНБП имеются нарушения цитокинового статуса, недостаточно эффективно корректируемые традиционной фармакотерапией. Включение в комплексное лечение больных ОБП комбинации препаратов «Лонгидаза» + «Гипоксен» + «Эссенциале» нормализовало концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-2, РАИЛ, еще больше повышало содержание IL-4 и IL-10. У больных с ОНБП применение указанного сочетания препаратов нормализовало концентрацию TNF α , IL-2, РАИЛ, корректировало содержание IL-1 β , IL-6, IL-8, уровень провоспалительных цитокинов.

Заключение. Таким образом, полученные результаты обосновывают необходимость применения в комплексном лечении больных ОП комбинации препаратов «Лонгидаза» + «Гипоксен» + «Эссенциале» для коррекции явлений цитокинового дисбаланса, в особенности при небиллиарной форме заболвания для предупреждения развития поздних септических осложнений панкреонекроза.

КОРРЕКЦИЯ «ЛОНГИДАЗОЙ» НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

Лунев М.А., Конопля Н.А., Локтионов А.Л.

Курский государственный медицинский университет,
г. Курск, Россия

Введение. В настоящее время многие исследователи показали, что любое хирургическое вмешательство, вне зависимости от локализации патологического процесса, а также используемое при этом анестезиологическое пособие может приводить к развитию вторичного иммунодефицита (Караулов А.В., 2002; Кирсанова Е.В., 2005). В особенности, это актуально для лиц с изначально имеющимися предпосылками для его развития, в частности, страдающих привычными интоксикациями и злоупотребляющих алкоголем (Романов А.И., 2007). В связи с этим, нарушения иммунитета у лиц, перенесших травму челюстно-лицевой области, могут быть причиной развития инфекционно-воспалительных осложнений, таких как посттравматический остеомиелит. Несомненно, это патологическое состояние требует хирургических методов лечения, однако, без применения комплексной фармакотерапии, в том числе направленной на коррекцию нарушений иммунитета, оно было бы недостаточно эффективным, что является основанием для проведения иммуномодулирующей терапии у таких больных.

Целью исследования явилось изучение иммунокорригирующих эффектов «Лонгидазы» на системном и локальном уровне у больных с остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением находилось 34 пациента отделения челюстно-лицевой хирургии ОКБ г. Курска с посттравматическим остеомиелитом челюстно-лицевой области. Все больные по проводимому лечению были разделены на 2 группы: в 1-й 18-ти

больным проводилось традиционное лечение, включавшее хирургические методы санации гнойных полостей и антибактериальные химиотерапевтические средства, во 2-й (18 человек) дополнительно применяли «Лонгидазу» (3000 МЕ внутримышечно, через 48 часов, № 5). До и после лечения в плазме крови и смыве из остаточной полости определяли концентрацию провоспалительных (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-18) провоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов, IL-2, IFN α , рецепторного антагониста IL-1ra, компонентов системы комплемента (C3, C3a, C4, C5, C5a) и ее регуляторов (C1-ингибитора и фактора Н) при помощи наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Цитокин». Контролем служила периферическая кровь и смыв из десневого кармана 15 здоровых доноров.

Результаты. До лечения на системном уровне, в большей степени на местном, обнаружено значительное повышение концентрации провоспалительных (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-18) цитокинов, IL-2, IFN α , рецепторного антагониста IL-1ra, всех изученных компонентов системы комплемента, при этом, уровень провоспалительных (IL-4 и IL-10) возрастал незначительно, а концентрация регуляторов системы комплемента (C1-ингибитора и фактора Н) снижалась. Традиционная фармакотерапия частично, не до уровня здоровых доноров, корректировала уровень изученных цитокинов и показателей системы комплемента в плазме крови, практически не изменяя их локального содержания. Дополнительное применение «Лонгидазы» системно и местно нормализовало содержание TNF α , IL-1 α , IL-8, C3a, C4, C5-компонентов компонентов комплемента, C1-ингибитора, повышало концентрацию IL-4, IL-10 и корректировало уровень IL-2, IL-6, IL-18, IFN α и IL-1ra, C3, C5a-компонентов комплемента, фактора Н.

Заключение. Таким образом, при развитии остеомиелита у больных с травмой челюстно-лицевой области развиваются нарушения иммунитета, характеризующиеся воспалительной реакцией с выраженным иммунным компонентом, в большей степени на локальном уровне. Традиционная терапия оказалась недостаточна в коррекции выявленных нарушений. Использование «Лонгидазы» более эффективно корректирует большинство нарушенных показателей цитокинового статуса и системы комплемента, что обосновывает применение данного препарата у больных с посттравматическим остеомиелитом челюстно-лицевой области, с учетом его не только иммуномодулирующих, но и регенераторных свойств.

НОВЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР РАЗНООБРАЗНОГО ТИПА ДЕЙСТВИЯ – 1-ГИДРОКСИГЕРМАТРАНИЛ-ЦИТРАТ (ГГЦ)

Ляшенко В.А., Александер С.К., Калина Н.Г.,
Комарова Л.В., Исаев А.Д.

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН,
Москва, Россия

ГГЦ относится к группе германий-органических соединений (ГОС), исследование которых началось с последней трети прошлого века. Первоначально ГОС были испытаны как противоопухолевые и антитоксические препараты (например, G-132 – Япония, США). Отечественный препарат ГГЦ был патентован в 2007 году (д.м.н. Исаев А.Д.). ГГЦ отличается малым размером мо-

лекулы, высокой растворимостью и практическим отсутствием токсичности. Вначале была отмечена способность ГГЦ подавлять размножение вирусов гриппа и герпеса в культуре клеток (в достаточно высокой концентрации препарата). Далее была исследована способность ГГЦ усиливать различные реакции иммунной системы организма на заражение бактериями *in vivo* или на введение животным некоторых антигенов (НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва). Были обнаружены адъювантные свойства ГГЦ, а именно – способность усиливать образование гемагглютинирующих антител у мышей, иммунизированных эритроцитами барана. Была также отмечена способность ГГЦ усиливать *in vivo* накопление в селезенке мышей иммуноглобулинообразующих и антителообразующих клеток в процессе иммунизации Т-независимыми антигенами (метод *Elispot*). Таким образом, была доказана способность ГГЦ способствовать включению сложного механизма антителообразования. Далее была установлена способность ГГЦ облегчать течение тяжелых экспериментальных инфекций у мышей – при условии введения препарата накануне или в день заражения животных летальными дозами стафилококков, сальмонелл или вирусом гриппа H2N5. Облегчение инфекции было установлено по достоверному снижению уровня летальности животных, в особенности – в первые дни после заражения. Столь широкий круг защиты показывает, что ГГЦ обладает способностью включать некоторые универсальные антиинфекционные механизмы организма. В частности, было показано повышение уровня TLR2, TLR4, TLR9 под влиянием ГГЦ; еще эффективнее в этом отношении было одновременное воздействия ГГЦ и вирусной вакцины. Таким образом, ГГЦ обладает весьма широким кругом иммуностимулирующего действия. Учитывая возможность применения препарата парентерально, через рот, наочно, а также его практическую нетоксичность, ГГЦ является перспективным для клинических испытаний и – в случае успеха – внедрения как адъюванта для усиления вакцин или противоинфекционного средства в борьбе с эпидемическими заболеваниями.

ТАБЛИЦА. ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ *SALMONELLA TYPHIMURIUM* (К ТЕЗИСАМ ЛЯШЕНКО В.А. И ДР.)

Схема иммунизации	Доза (мкг)	Количество мышей	% гибели мышей	LD 50	Продолжительность жизни (дни)	Результаты свидетельствуют, что ГОС стимулирует врожденный иммунитет
I за 24 часа и в день заражения	0,1	50	16	$5,0 \times 10^5$	51,5	
	1,0	50	20	$3,2 \times 10^5$	41,8	
	10,0	50	16	$5,0 \times 10^5$	41,7	
II в день заражения	0,1	50	26	$1,6 \times 10^5$	29,4	
	1,0	50	24	$2,0 \times 10^5$	25,0	
	10,0	50	18	$4,0 \times 10^5$	35,7	
III в день заражения и через 24 часа	0,1	50	34	$6,3 \times 10^5$	20,0	
	1,0	50	30	$1,0 \times 10^5$	26,1	
	10,0	50	16	$5,0 \times 10^5$	38,2	
контроль		50	28	$\times 10^5$	22,5	

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ИНКАПСУЛИРОВАННОГО РИФАМПИЦИНА

Медведева Т.Б., Сысоева Г.М., Гамалей С.Г., Батенева А.В., Даниленко Е.Д., Ильясов Е.А., Масычева В.И.

Институт медицинской биотехнологии ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, г. Бердск, Новосибирская обл., Россия

Среди препаратов, используемых для терапии туберкулеза, ведущее место занимают антибиотики. Однако опыт противотуберкулезной антибиотикотерапии свидетельствует о ее недостаточной эффективности и наличии побочных эффектов, в частности, развитии у больных признаков иммуносупрессии (Хонина Н.А. и др., 2000). Анализ литературных данных позволяет заключить, что улучшения терапевтических свойств лекарственных препаратов в части пролонгирования фармакологического эффекта и снижения токсичности можно достичь, вводя активный компонент в состав нано- и микрочастиц, а также созданием композиционных препаратов, содержащих в своем составе, помимо антибиотика, вещества-синергисты либо вещества, снижающие выраженность побочных эффектов. В настоящее время накоплены данные об успешном использовании для иммунотерапии туберкулеза рекомбинантных цитокинов человека (IFN α , IFN γ , TNF α) и их индукторов (Суханов Д.С. и др., 2010). Показано, что индукторы интерферона на основе дуплированных РНК (дсРНК) обладают широким спектром иммуномодулирующей активности, усиливают эффективность фагоцитоза и деструкцию микобактерий макрофагами (Масычева В.И. и др., 2004). Эти данные позволили предположить, что улучшения терапевтических свойств антибиотика можно достичь в результате его введения в микрокапсулы в сочетании с дсРНК. В связи с этим, целью данной работы являлось изучение динамики накопления клетками-фагоцитами и иммуномодулирующей активности композиционного препарата, содержащего в своем составе инкапсулированный антибиотик рифампицин и дсРНК.

Материалы и методы. В экспериментах использовали композиционный препарат, содержащий рифампи-

цин, инкапсулированный в полисахаридные капсулы, и дсРНК, в качестве препаратов сравнения – препараты рифампицина и дсРНК. Препараты вводили белым беспородным мышам ICR перорально в дозах 5 и 50 мг/кг. Оценку накопления рифампицина перитонеальными макрофагами проводили через 1 и 3 часа после введения препаратов рифампицина спектрофотометрическим методом. О выраженности иммуномодулирующего действия препаратов рифампицина судили по уровню функциональной активности макрофагов и изменению содержания IFN α крови через 3 и 24 часа после введения препаратов. Активность макрофагов оценивали в НСТ-тесте по показателям спонтанной активности и активности, индуцированной добавлением объекта фагоцитоза, по методу (Rook G.A.W. et al., 1985). Определение концентрации IFN α в сыворотке крови мышей проводили методом ИФА с помощью наборов Mouse IFN Alpha ELISA Kit (PVL Biomedical Laboratories). Прямое влияние препаратов рифампицина на активность макрофагов оценивали в краткосрочной культуре перитонеальных клеток.

Результаты. Исследование показало, что накопление антибиотика в клетках перитонеального экссудата мышей значительно возрастало при введении композиционного препарата инкапсулированного рифампицина с дсРНК, по сравнению со свободным рифампицином. Содержание рифампицина в перитонеальных макрофагах мышей, которым вводили композицию (50 мг/кг), через 3 часа после введения в 12,9 раза превышало уровень, обнаруженный в этот период у мышей, которым вводили рифампицин. В группе мышей, которым вводили композиционный препарат, отмечено достоверное повышение уровня IFN α крови (на 67% при введении в дозе 5 мг/кг, на 44%-50 мг/кг, 3 часа после введения), чего не наблюдалось в группах сравнения. Композиция рифампицина с дсРНК (5 мг/кг), также как препарат дсРНК, приводила к повышению окислительно-восстановительной активности фагоцитирующих макрофагов, о чем свидетельствует увеличение числа НСТ-положительных клеток (на 39 и 59%, соответственно, 24 часа после введения). Как свободный рифампицин, так и композиционный препарат рифампицина с дсРНК обладали способностью повышать уровень метаболической активности макрофагов *in vitro*, однако стимулирующий эффект композиции проявлялся в дозах, в 100 раз меньших, по сравнению с препаратом рифампицина, и уровень стимуляции в эквивалентных дозах возрастал на 38-40%.

Заключение. На основании полученных данных можно заключить, что рифампицин, инкапсулированный в полисахаридные частицы, содержащие дсРНК, отличается способностью более интенсивно накапливаться макрофагами и стимулировать метаболическую активность фагоцитирующих клеток, что важно с точки зрения усиления их антибактериальной активности. Включение в состав композиции препарата дсРНК обеспечивает появление способности к индукции эндогенного интерферона, существенной с точки зрения преодоления иммуносупрессивных эффектов антибиотика.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИМУНОФАН И ПОЛИОКСИДОНИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М.
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа, Россия

Цель исследования: клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодуляторов имунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии (ВП).

Материалы и методы исследования. Больные ВП со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания (105 пациентов) были распределены на 3 группы в зависимости от предложенной нами комплексной терапии с включением имунофана и полиоксидония: 1-я группа – 35 больных со среднетяжелой формой ВП, получавших наряду со стандартной терапией иммуномодулятор имунофан; 2-я группа – 25 пациентов с тяжелой формой ВП, которым в комплексной терапии назначался полиоксидоний; 3-я группа (сравнения) – 45 пациентов, из них 25 больных со среднетяжелой, 20 – с тяжелой формой ВП, получавших стандартную терапию. Для сравнительной оценки иммунологических показателей в исследовании использовались результаты обследования 20 здоровых доноров.

Комплексное клинико-иммунологическое обследование проводилось дважды – в день поступления больных в стационар и через 10 дней начала лечения и включало: анализ данных лейкоцитограммы капиллярной крови; оценку фагоцитарной активности в тесте с латексом с подсчетом фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ); определение содержания в крови С-реактивного протеина (СРБ), С3, С4 компонентов комплемента, иммуноглобулинов классов А, М, G методом иммунотурбидиметрии; иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии с характеристикой основных маркеров иммунокомпетентных клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определялось методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля (мол. м. 6000 Д); определение уровней цитокинов IL-4, IL-6, TNF α иммуноферментным методом.

Результаты исследования, проведенные на I этапе, показали, что особенности иммунологической реактивности у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ВП характеризовались депрессией факторов естественной резистентности, Т-клеточного звена системы иммунитета, на фоне относительной напряженности гуморальных факторов, нарушенным соотношением цитокинов. Назначение полиоксидония в группе больных с тяжелой формой ВП сопровождалось иммуномодулирующей направленностью, проявившейся рядом эффектов: достоверно увеличилось показатели неспецифической резистентности: ФИ, ФЧ, повысилось количество естественных киллерных клеток (CD16⁺). Стандартная терапия, включающая полиоксидоний, способствовала восстановлению показателей иммуноглобулинов: IgG до 13,0 \pm 1,3 г/л (в подгруппе сравнения 9,98 \pm 1,09 г/л; $p < 0,05$), IgA до 3,88 \pm 0,5 г/л (в подгруппе сравнения 2,93 \pm 0,07; $p < 0,05$), IgM до 1,88 \pm 0,5 г/л (в подгруппе сравнения 1,54 \pm 0,11; $p < 0,05$), достоверному повыше-

нию количества общих Т-лимфоцитов (CD3⁺), хелперов-индукторов (CD4⁺) у пациентов основной подгруппы в сравнении с показателями больных подгруппы сравнения. Применение в терапии больных с тяжелой формой ВП полиоксидония приводило к снижению содержания в сыворотке крови TNF α , IL-6 и показателя IL-4, что сопровождалось регрессом симптомов воспаления и интоксикации.

При назначении иммунофана в комплексной терапии больных ВП со среднетяжелым течением, отмечалась иммуномодулирующая активность препарата, также проявившаяся нормализацией естественной резистентности, клеточного звена, уменьшением иммунокомплексного воспаления и снижением уровня провоспалительных цитокинов. Эти эффекты сопровождалась положительной клинической динамикой

Выводы. Назначение в ранние сроки заболевания в комплексе с антибактериальными препаратами иммунофана при среднетяжелой форме ВП и полиоксидония — при тяжелой форме ВП оказывают иммуномодулирующее влияние на факторы естественной резистентности, клеточные механизмы защиты и регулирующие воздействие на факторы межклеточного взаимодействия.

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг., в рамках реализации мероприятия № 1.2.1. Государственный контракт П385 от 30.07.2009.

СИСТЕМА ИЗОПРЕНОИДОВ И ИММУНИТЕТ

Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В.

ФГБУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Изопреноиды составляют многочисленную группу соединений, объединенных общим метаболизмом (путь мевалоновой кислоты или метилэритритолфосфатный путь) и структурными компонентами. Система изопреноидов представлена в каждой клетке и считается одной из самых филогенетически древних систем, присутствующих во всем живом клеткам от бактерий до человека. Она активируется при внедрении инфекционных агентов и, в частности, вирусов, при различных неинфекционных заболеваниях, при злокачественной трансформации, стрессах и др. Несомненно участие полиизопреноидов в формировании углеводсодержащих биополимеров и поддержании энергетической функции клеток, кроме того они играют значительную роль в отправлении физиологических функций клетки и организма, включая передачу клеточных сигналов, белковую модификацию, и участие в мембранном прикреплении. Недостаточность системы изопреноидов или дефектность ее метаболических путей может приводить к заболеваниям различного генеза, преждевременному старению и смерти. Исследование и понимание процессов, которые определяет система изопреноидов, поможет пониманию патологических процессов, приводящих к ряду серьезных заболеваний человека, включая вирусные и аллергические заболевания, иммунодефициты, атеросклероз, панкреонекроз, диабет, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и др.

Одним из важных компонентов изопреноидной системы являются полипренолы и их фосфорилированные производные, в настоящее время известные под коммерческими названиями — Ропрен, Фоспренил, Гамапрен, Фортепрен. Показана их высокая биологическая активность. Использование этих препаратов оправдано для активации макрофагов (усиление бактерицидной активности и фагоцитоза), естественных киллерных клеток, повышения продукции IL-1, индукции ранней выработки IL-12, IFN γ , TNF α , IL-4, IL-6, ингибиции липоксигеназ. Доказаны их адьювантные свойства, противовирусный эффект, детоксикантные свойства, гепато- и панкреопротекция, что может быть использовано при лечении и профилактике вирусных и других внутриклеточных инфекций и различных стрессорных воздействий, а также для повышения эффективности и безопасности вакцин. Так, известно, что вирусы обладают способностью уклоняться от иммунологического надзора и нарушать сбалансированное развитие Th1/Th2 иммунного ответа, необходимое для формирования эффективного противовирусного иммунитета. Полиизопреноиды, и, в частности, полипренилфосфаты, благодаря стимуляции продукции интерферонов и других ключевых цитокинов, обеспечивающих сбалансированное формирование Th1 (IL-12, IFN γ) и Th2 (IL-4, IL-5, IL-6) иммунного ответа, обладают способностью восстанавливать необходимый баланс цитокинов и обеспечивают защиту от вирусной инфекции.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Пескова И.В., Песков С.А., Масленников А.Б., Белая Н.Г.

*ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия
ГБУЗ НСО Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр, г. Новосибирск, Россия*

Введение. Клиническая практика свидетельствует, что своевременное и эффективное лечение вульгарных и розовых акне, себореи, относящихся к группе андрогензависимых нейтрофильных дерматозов (АНД), учитывая их высокую распространенность, тенденцию к хронизации процесса и возможные осложнения, является чрезвычайно актуальной медико-социальной проблемой. При этом АНД являются полифакторными заболеваниями, развивающимися под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, приводящих к воспалительному процессу на различных уровнях. Используемые сегодня в дерматологической практике подходы к лечению АНД включают назначение пероральных и топических фармакологических препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза заболевания. Однако, у конкретного пациента возможны значительные колебания в степени терапевтического эффекта от стандартных доз применяемых препаратов, обусловленные комплексом индивидуальных факторов и, прежде всего, особенностями иммунного статуса.

Цель и задачи исследования: изучить значимость параметров иммунного статуса в оценке эффективности фармакотерапии андрогензависимых нейтрофильных дерматозов.

Материалы и методы. Обследованы 63 мужчины (от 15 до 45 лет) с угревой болезнью, акне розацеа, себореей средней и тяжелой степени до и после лечения пероральным ретиноидом — роаккутаном (первая группа, 42 чел.), изотретиноином с подключением пептида тимуса в качестве иммуномодулятора — тимогена (вторая группа, 21 чел.). Роаккутан применяли в суммарной курсовой дозе 100-120 мг/кг длительно от 6 до 8 месяцев. Лечение тимогеном проводилось внутримышечными инъекциями по 100 мкг в сутки 5-7 дней и предшествовало терапии роаккутаном. Количественные уровни Т- и В-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (Медбиоспектр, Россия); иммуноглобулины классов G, M, A в сыворотке определяли турбидиметрическим методом стандартными реактивами (Bioson, Германия); цитокинодиагностику проводили методом иммуноферментного анализа (Вектор Бест, Россия). С целью детекции аутоиммунного и воспалительно-деструктивного компонентов патологического процесса в плазме крови пациентов определяли циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) методом преципитации раствором полиэтиленгликоля (Гринкевич Ю.А., 1974), аутоантитела (АТ) к нативной и денатурированной ДНК (нДНК и дДНК) с помощью тест-систем «ДНК-тест» (Сибмедприбор, Новосибирск). Контрольную группу составили практически здоровые лица (50 мужчин), аналогичного возраста, без какого-либо терапевтического воздействия.

Основные результаты. У больных АНД до начала лечения статистически достоверно ($p < 0,05$) регистрировались сниженные по сравнению с контролем $CD3^+$ клетки, причем преимущественно $CD4^+$ лимфоциты и повышенные $CD20^+$ и $CD16^+$ клетки. В то же время в иммунограмме отмечались: дизиммуноглобулинемия в виде увеличения концентрации IgG и IgA при нормальных значениях Ig класса M, повышенные уровни цитокинов (IL-1 β и TNF α), ЦИК, АТ к нДНК и дДНК в сыворотке крови. В первой группе после проведенной монотерапии роаккутаном выявлена незначительная клинико-иммунологическая тенденция в виде некоторой нормализации иммунологических параметров и клинических данных, кроме того, в этой клинической группе фармакотерапевтический эффект был нестабильным — у большинства пациентов возникали рецидивы заболевания. Во второй группе пациентов (с комбинированной бикомпонентной схемой фармакотерапии) в результате подготовительной иммунокорректирующей фармакореконвалитации тимогеном статистически достоверно ($p < 0,05$) повышалось количество $CD3^+$ клеток и нормализовалось соотношение $CD4^+$ и $CD8^+$ субпопуляций лимфоцитов; нормализовались иммуноглобулины классов G, A и M; снижались уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF α), ЦИК и АТ к нДНК и дДНК в сыворотке крови. При этом был выявлен позитивный фармакотерапевтический эффект — сокращались продолжительность лечения (менее 6 месяцев), суммарная доза препарата (менее 100 мг/кг) и не возникали рецидивы АНД.

Заключение. Полученные данные подтверждают значимость определения параметров иммунограммы для оценки эффективности фармакотерапии андрогензависимых нейтрофильных дерматозов.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА ПРИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Рагулина В.А., Орлова Е.А., Конопля А.И., Авдеева Е.В.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Среди природных и синтетических антиоксидантов большой интерес представляют производные 3-гидроксипиридина (3-ГП), они относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антигипоксические, антирадикальные и мембрано-стабилизирующие свойства (Ясенцов В.В., Смирнов Л.Д., 2005; Авдеева Е.В., Конопля А.И., Сернов Л.Н. 2007). Принимая во внимание механизмы развития иммунных нарушений при патологии органов панкреатобилиарной области (Конопля А.И., 2008), данные свойства производных 3-ГП могут стать основой их иммуномодулирующего действия.

Целью исследования стало изучение иммуномодулирующих эффектов производных 3-ГП при патологии органов панкреатобилиарной области на фоне нарушений адаптивного иммунитета.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 258 здоровых половозрелых крысах линии Вистар, массой 150-200 г. В качестве экспериментальной патологии органов панкреатобилиарной области (повышенная иммунная реактивность) использовали модель острого токсического поражения печени, вызванного внутримышечным введением 3 мл/кг четыреххлористого углерода (ЧХУ) в виде 50% раствора в оливковом масле, пятикратно, через 24 часа (Алексеева Н.Н. и др. 1991). Моделями экспериментальной патологии печени и поджелудочной железы (сниженная иммунная реактивность) служили токсическое поражение печени, вызванное внутрижелудочным введением индометацина в дозе 5 мг/кг трехкратно, через 24 часа (Саратиков А.С., Венгеровский А.И., 1999) и экспериментальный острый панкреатит (ЭОП) вызванный перевязкой протоков поджелудочной железы с последующим подкожным введением прозерина (Алехин С.А., Назаренко Д.П., Емельянов Р.А., 2006). Производные 3-ГП вводили пятикратно, через 24 часа, внутривентриально в экспериментально подобранных дозах: соединение под лабораторным шифром — ХС-9 — 35 мг/кг, этокси-дол — 50 мг/кг. Препарат сравнения — мексидол вводили внутривентриально, в дозе 50 мг/кг, по той же схеме, что и исследуемые соединения. Производные 3-ГП начинали вводить одновременно с токсикантом, антигеном, моделированием ЭОП. Животные после моделирования ЭОП выводились из опыта на 5 сутки (Анишева Т.Н. и др., 2005). В качестве антигена использовали эритроциты барана (ЭБ). Иммунизацию проводили однократно, внутривентриально в дозе 108 клеток на 1 кг массы тела. Через 5 суток определяли выраженность гуморального им-

мунного ответа (ГИО) по количеству иммунных антилеообразующих клеток (АОК) в селезенке (Зауэр Х, 1987). О выраженности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на ЭБ судили по разнице масс (РМ) регионарного и контрлатерального лимфатических узлов и разнице количества в них кариоцитов (РК) через 24 часа после введения разрешающей дозы ЭБ (на 6-е сутки после сенсibilизации ЭБ) (Федосеева Т.В. и др., 1993). Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя параметрический коэффициент Стьюдента и непараметрические критерии Вилкоксона–Манна–Уитни (Зауэр Х., 1987).

Результаты и их обсуждение. При изучении формирования адаптивного иммунитета на ЭБ установлено, что у животных с острой токсической гепатопатией, наблюдалась стимуляция развития как ГИО, так и ГЗТ. Введение мексидола корригировало, но не до уровня здоровых животных, а этоксилола и соединения ХС-9 – нормализовало количество иммунных АОК на ЭБ в селезенке отравленных животных и показатели, характеризующие ГЗТ. Введение индометацина, в большей степени у животных с ЭОП, вызывало угнетение ГИО и ГЗТ на ЭБ. При острой токсической гепатопатии, вызванной поступлением в организм индометацина применение мексидола не влияло, соединения ХС-9 корригировало, а этоксилола нормализовало показатели иммунной реактивности, а в условиях ЭОП мексидол корригировал, но не до показателей здоровых животных, а этоксидол и соединение ХС-9 – нормализовали количество иммунных АОК на ЭБ в селезенке экспериментальных животных. При этом, все производные 3-ГП нормализовали развитие ГЗТ на ЭБ.

Таким образом, производные 3-ГП (мексидол, в большей степени этоксидол и соединение ХС-9) оказывают выраженные иммуномодулирующие эффекты у животных, как с повышенной, так и со сниженной иммунной реактивностью, обусловленной развитием патологии панкреатобилиарной области.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

Романяк Е.Г., Омашарифа Ж.П., Шумакова М.А., Рыбников В.Н., Конопля А.А., Пономарева Н.А.

Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия

Введение. В патогенезе острых и, особенно, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза имеют большое значение нарушения локальных иммунных механизмов противоинфекционной защиты и протективных свойств эндометрия и эндосальпинкса, что является пусковым звеном для вовлечения в патологический процесс системных механизмов поддержания иммунного и оксидантного гомеостаза.

Цель и задачи. Изучение состояния врожденного иммунитета у больных хроническим сальпингоофоритом на фоне использования галавита.

Материалы и методы. На базе МУЗ «Городской клинический родильный дом» г. Курска под постоянным наблюдением находилось 62 женщины в возрасте от 20 до 45 лет с установленным диагнозом хронический сальпинго-

офорит в стадии ремиссии, подвергнутых эндоскопическому оперативному лечению по поводу вторичного бесплодия. Всем больным проводили традиционную консервативную терапию, включающую антибактериальную, противогрибковую и противовоспалительную терапию. При этом 17 женщин дополнительно получали галавит местно (100 мг/сут ректально 5 дней до операции и 5 дней после) и 19 пациенток – галавит системно (100 мг/сут внутримышечно 5 дней до операции). Лабораторное обследование осуществляли сразу при поступлении в стационар и при выписке на 10-е сутки.

Основные результаты. У пациенток с ХСО при поступлении в клинику наблюдается повышение концентрации компонентов системы комплемента (С3, С4 и фактора Н) и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, тогда как метаболическая активность нейтрофилов остается на уровне нормы. Изменение состояния врожденного иммунитета на локальном уровне у пациенток до начала лечения выявило повышение уровня С3 и С4-компонентов комплемента при нормальном уровне ингибиторов.

Использование традиционной фармакотерапии в послеоперационном периоде у больных ХСО в стадии ремиссии на системном уровне снижает кислородзависимую активность нейтрофилов и повышает уровень С4-компонента комплемента. На местном (локальном) уровне традиционное лечение частично корригирует концентрацию С4-компонента комплемента, но повышает в еще большей степени содержание С3-компонента комплемента.

Использование галавита внутримышечно позволило по сравнению с традиционной фармакотерапией у больных ХСО в послеоперационном периоде полностью нормализовать в крови уровень С4-компонента комплемента, частично концентрации фактора Н и С₃-компонента комплемента и в большей степени повысить показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов.

В вагинально-цервикальном смыве у больных ХСО применение галавита внутримышечно позволило корригировать, но не до уровня нормы концентрацию С3 и С4-компонентов системы комплемента. Итоги применения галавита ректально у пациенток с ХСО на системном уровне оказались практически одинаковыми при применении препарата внутримышечно, тогда как на местном уровне дополнительно нормализуется уровень измененных компонентов системы комплемента.

Заключение. Резюмируя полученные данные, можно констатировать, что применение обоих лекарственных форм галавита у пациенток с хроническим сальпингоофоритом в стадии ремиссии, подвергнутых оперативному вмешательству оптимально корригирует нарушенные показатели врожденного иммунитета на системном уровне, но ректальное применение галавита более эффективно на местном уровне. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в традиционной фармакотерапии в периоперационном периоде у пациенток с ХСО в стадии ремиссии галавита.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНИТОМ ПОЛУЧАЮЩИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТОПИЧЕСКИМИ НАЗАЛЬНЫМИ СТЕРОИДАМИ

Семенов М.В.¹, Зурочка А.В.², Зурочка В.А.², Хайдуков С.В.^{3,4}

¹ ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия РОСЗРАВА, г. Челябинск, Россия

² Учреждение РАН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

³ Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

⁴ ФГУ Федеральный Научно-Клинический Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва, Россия

В настоящее время проблемы противорецидивного лечения полипозного риносинусита остаются во многом малоизученными. Наиболее распространенным и исследованным методом является назначение топических стероидных препаратов интраназально. Безусловно лечение столь сложной проблемы невозможно без четкого понимания патофизиологических механизмов. Все современные теории этиопатогенеза ПР объединяет один общий признак – избыточная иммунная реакция на антигенную стимуляцию, вызывающая аутоповреждение слизистой оболочки и запуск каскада реакций, приводящих к еще больше выраженной агрессии иммунных механизмов. В развитии такого воспаления много общих черт с аутоиммунной и ревматической патологией. При этом противорецидивное лечение логично основывать на данных контроля за системой иммунитета. Ранее мы демонстрировали снижение в периферической крови числа Т-регуляторных клеток у больных ПР, происходящее на фоне эозинофилии крови. В связи с чем, изучение изменений системного иммунитета на фоне терапии назальными стероидами, с учетом эозинофилии крови и уровня Т-регуляторных клеток является очень важным для понимания патогенеза данного состояния. В группе исследования мы включили 15 пациентов отделения оториноларингологии челябинской областной клинической больницы, страдающих двусторонним ПР с преимущественным поражением решетчатого лабиринта, получающие в составе комплексной терапии интраназальные топические стероиды с низкой биодоступностью. Группу сравнения составили 37 больных ПР до лечения. Для контроля иммунологических показателей была выбрана группа из 18 добровольцев, имеющих затруднения носового дыхания несвязанные с ПР.

Методы исследования. Пациенты группы исследования получили хирургическое лечение по показаниям: эндоскопическая операция носа и придаточных пазух. В послеоперационном периоде по разрешению репаративных процессов назначались инстиляции топическими назальными спреями 2 раза в сутки. На 5-8 месяц такой терапии производился забор крови на иммунограмму, расширенную до определения Т-регуляторных клеток. Иммунограммы выполнялись методом проточной цитометрии на цитометре FC500 «Backman Coulter» США, Т-регуляторные клетки были типированы по профилю мембранных рецепторов CD4⁺6CB25⁺CD127⁻. Было из-

мерено как абсолютное, так и относительное количество вышеуказанных клеток.

Результаты. Было показано значимое снижение количества эозинофилов периферической крови, до уровня 4,36%, при 5,59% у пациентов группы сравнения. В контрольной группе данный показатель не превышал лабораторных норм (0-3%) и составил 2,83%. При этом показатель количества Т-регуляторных клеток вырос до нормы 8,93% (231,28), что значительно отличается от показателей группы сравнения – 2,46% (51,79), и даже превысил показатели в группе контроля 7,39% (139,3)

Данные изменения мы связываем со снижением воспалительной реакции в очаге на фоне терапии, что привело к уменьшению напряженности системного иммунитета, соответственно снижая эозинофильный компонент воспаления и возможность организма восстановить механизмы неотвечаемости на незначительную антигенную стимуляцию.

Кроме того, было показано, что терапия интраназальными стероидами в течение указанного срока не приводит к значимым изменениям показателей иммунограммы, что по нашему мнению свидетельствует о безопасности такой терапии.

ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ЛИКОПИДОМ У ПАЦИЕНТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Скорородкина О.В., Лунцов А.В.

Государственный медицинский университет, Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Синдром вторичной иммунной недостаточности (ВИН) может лежать в основе клинических проявлений инфекционного синдрома у пациентов как с хирургической, так и терапевтической патологией. При этом адекватная коррекция иммунных нарушений у этих больных влияет на прогноз основного заболевания.

Цель: изучить спектр клинических проявлений и особенности изменений показателей иммунного статуса при ВИН у пациентов в многопрофильном стационаре, а также эффективность применения глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопид) у больных с указанной патологией.

Материалы и методы. Обследовано 98 пациентов в возрасте от 19 до 67 лет, имевших клинические признаки ВИН, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической больнице в течение 2010 года. В зависимости от характера основной патологии выделено 2 группы пациентов: I группу составили 45 больных трех терапевтических отделений (пульмонологии, нефрологии, ревматологии), II группу – 44 пациента с патологией хирургического профиля (ЛОР, отделения гнойной и абдоминальной хирургии). Исследование иммунного статуса включало в себя определение количества лимфоцитов основных субпопуляций методом проточной цитометрии, концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М и G в тесте простой радиальной иммунодиффузии, а также оценку показателей фагоцитарной активности (тест фагоцитоза, НСТ – тест). По показаниям, с учетом выявленных изменений в иммунном статусе, в качестве иммунокоррекции был назначен Ликопид 34 пациентам в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, у 16

пациентов был оценен его проспективный эффект. При выявлении нарушения антителообразования назначалась заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) в дозе 200-400 мг/кг.

Результаты. У больных I группы ВИН характеризовалась наличием рецидивирующих инфекционных процессов со стороны органов дыхания (хронический бронхит и рецидивирующие пневмонии) в 68,9% случаев, мочевыводящих путей – у 22,2% пациентов, других инфекционных процессов (инфекции мягких тканей, рецидивирующая герпетическая инфекция) – у 17,8% больных. У пациентов II группы выделены следующие основные клинические проявления ВИН: инфекции кожи и мягких тканей (рецидивирующий фурункулез) – у 38,6%, гнойные заболевания ЛОР органов (хронический синусит, отит, тонзиллит) – 56,8%, затяжные гнойно-воспалительные процессы, а также септическое состояние – 22,7% случаев. У 87,7% пациентов выявлялись изменения в иммунном статусе. Относительная и/или абсолютная лимфопения отмечалась у 37,2% больных, признаки нарушения антителообразования (гипогаммаглобулинемия или несоответствие уровня сывороточных иммуноглобулинов стадии и активности воспалительного процесса) – в 23,2% случаев. Однако, у подавляющего большинства пациентов (69,7%) нами было обнаружено нарушение функциональной активности фагоцитов, что, в свою очередь, с учетом клинических показаний, послужило основанием для назначения Ликопида. Следует отметить, что иммуностропная терапия наряду с назначением Ликопида у 12 больных дополнительно включала проведение заместительной терапии ВВИГ. У всех пациентов к моменту выписки из стационара отмечалось купирование инфекционных проявлений ВИН. Динамический осмотр через 3 месяца 9 пациентов с рецидивирующим фурункулезом и 7 больных с явлениями ЛОР-патологии в этой группе выявил наличие ремиссии инфекционного синдрома в сочетании с нормализацией показателей иммунного статуса у 87,5% пациентов.

Выводы. У пациентов с ВИН в многопрофильном стационаре, несмотря на многообразие клинических проявлений этой патологии, в большинстве случаев выявляется нарушения со стороны фагоцитарного звена иммунитета. Включение Ликопида в комплексное лечение этих больных демонстрирует его высокую эффективность.

АКТИВАЦИЯ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ЧЕЛОВЕКА ГЛИКОПОЛИМЕРАМИ МОРСКИХ ПРОТЕОБАКТЕРИЙ

Смолина Т.П., Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Назаренко Е.Л.

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, г. Владивосток, Россия

Представители морских прокариот рода *Pseudoalteromonas* обитают во всех районах Мирового Океана на поверхности биотических и абиотических объектов, в морской воде, а также могут культивироваться в искусственных условиях. Ранее нами показано, что для липополисахарида (ЛПС) бактерий *P. nigrifaciens* характерно очень низкое содержание липида А, определяющего токсичность ЛПС. В связи с этим ЛПС *P. nigrifaciens*

и его компоненты можно рассматривать как перспективные нетоксичные гликополимеры для создания на их основе компонентов лекарственных препаратов.

Цель работы: изучение влияния ЛПС *P. nigrifaciens* (штамм КММ 156) и его фрагментов: олигосахарида кора (Сог) и О-специфического полисахарида (О-ПС) – на активацию клеток врожденного иммунитета человека: нейтрофилов, моноцитов и НК-клеток.

Материалы и методы. Гликополимеры получены из штамма бактерий *Pseudoalteromonas nigrifaciens* КММ 156, выделенного из ткани желудка дальневосточного двустворчатого моллюска *Crenomytilus grayanus*. Материалом для исследования служила периферическая кровь с гепарином (25 БД/мл), полученная от здоровых доноров. Исследуемые гликополимеры растворяли в физиологическом растворе (NaCl 0,9%) и вносили в кровь в конечной концентрации 100 мкг/мл. В контрольные пробы вносили физиологический раствор в объеме, равном объему раствора гликополимеров. Уровень экспрессии молекул определяли методом двухцветного цитометрического анализа на проточном цитометре “FACSCalibur” (“Becton Dickinson”) с использованием моноклональных антител к молекулам CD45-FITC/CD14-PE, CD16-FITC, CD14-FITC, CD69-PE, CD25-PE, (“Beckman Coulter”). Экспрессию активационных маркеров CD69 определяли на поверхности НК-клеток через 1, 4 и 24 часа, экспрессию CD25 – через 24 часа. Уровень экспрессии CD16 на моноцитах оценивали через 4 часа. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета компьютерных программ GEOSTAT.

Результаты. ЛПС в течение 4 час. инкубации вызывал шеддинг молекул CD14 с моноцитов и в течение первого часа – с нейтрофилов. Безлипидные компоненты: О-ПС и Сог в первый час инкубации значительно увеличивали экспрессию CD14 на моноцитах, а к 4 часам инкубации – снижали количество мембранных CD14 за счет шеддинга. На нейтрофилах О-ПС увеличивали экспрессию CD14 в течение первого часа, а Сог – в течение 4 часов. Все гликополимеры увеличивали популяцию моноцитов CD14⁺CD16⁺, в большей степени – ЛПС. Все гликополимеры через 1 час инкубации увеличивали экспрессию CD16 на нейтрофилах, а к 4 часам культивирования – вызывали шеддинг молекул, наиболее выраженный в пробах с ЛПС. На НК-клетках, ЛПС в большей степени увеличивал экспрессию CD25, а О-ПС и Сог – экспрессию CD69.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛПС, О-ПС и Сог, выделенные из морских протеобактерий *P. nigrifaciens* оказывают активизирующее действие на клетки врожденного иммунитета. Действуя на моноциты, ЛПС вызывал шеддинг мембранных молекул CD14 и значительно увеличивал популяцию CD14⁺CD16⁺ (почти до 50% от количества всех моноцитов) с высоким уровнем эффекторных свойств и большим потенциалом антигенпредставляющей функции. О-ПС и Сог увеличивали популяцию CD14⁺CD16⁺ в меньшей степени (до 20%), чем ЛПС. Все гликополимеры, изменяя экспрессию сигнальных молекул – CD14 и иммуноглобулинов – CD16 на нейтрофилах, приводили клетки к состоянию активации и оказывали влияние на регулирование провоспалительных процессов. Действуя на НК-клетки, ЛПС в большей степени увеличивал экспрессию CD25 (пролиферативный потенциал клеток),

а О-ПС и Сог – экспрессию CD69-маркера цитотоксических функций.

Таким образом, безлипидные компоненты ЛПС не теряют биологической активности и оказывают выраженное действие на клетки врожденного иммунитета. В связи с этим представляется перспективным дальнейшее исследование этих гликополимеров для определения возможности использования их как иммуномодуляторов.

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ TLRs У БОЛЬНЫХ ФИГУРНЫМИ ЭРИТЕМАМИ

Сорокина Е.В., Хоменков В.Г., Ахматов Э.А., Ахматова Н.К.

НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия

Эритемы занимают одно из ведущих мест среди кожных заболеваний. В настоящее время при данной патологии защитные иммунные механизмы остаются недостаточно изученными. Цель исследования: изучить динамику экспрессии TLRs у больных фигурными эритемами при лечении иммуномодуляторами Иммуновак® и Кагоцел на фоне базисной терапии. Кровь у больных была забрана через 1 сутки после окончания курса терапии. Как видно из таблицы, у больных до лечения отмечается повышенный уровень данных рецепторов (соответственно и экспрессирующих клеток): TLR2 в 3,1 раза, TLR4 в 3,3 раза, TLR3 в 2,7 раза, TLR9 в 3,2 раза. Базисная терапия несущественно влияет на экспрессию TLR2 и TLR3, TLR4 и значительно повышает уровень TLR9 (с 36,2 до 50,2%), что может свидетельствовать о включении внутриклеточных рецепторных механизмов. По сравнению с базисной терапией Иммуновак и Кагоцел повышают экспрессию TLR3 почти в 2 раза. Установлено, что TLR3 распознают двухцепочечную РНК, молекулярные структуры вирусов. Кагоцел также повышает уровень TLR2-экспрессирующих клеток по сравнению с базисной терапией в 3 раза, а с Иммуновак в 2 раза. TLR2 играют ключевую роль в реагировании на продукты грамположительных бактерий, микобактерий, дрожжей (Takeuchi O., Akira S. 2007). Широкий спектр распознаваемых паттернов TLR2 (пептидогликанов, липопотеинов и липотейхоевых кислот клеточной стенки) связан с возможностью

образования данными рецепторами гетеродимеров с другими TLR.

По остальным исследуемым TLRs активность препаратов была сопоставима. Таким образом, при эритемах обнаруживается повышенный уровень TLRs, что может свидетельствовать об участии инфекционных агентов (как бактериальных, так и вирусных) в этиологии эритем. Базисная терапия интенсивнее повышает уровень TLR9, Кагоцел и Иммуновак® в большей степени усиливают экспрессию TLR3 по сравнению с базисной терапией. Известно, что TLR-9 связывается с последовательностями нуклеиновых кислот бактерий или ДНК вирусов и инициирует сигнальный путь, который достигает высшей точки в транскрипционной индукции генов, играющих важную роль в защите организма, таких как провоспалительные цитокины и интерферон I типа (Engel A., Barton G.M., 2010). Полученные нами факты свидетельствуют о том, что включение иммуномодуляторов в терапию эритем в дерматологической практике может способствовать активации рецепторов врожденного звена иммунной системы.

РОЛЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Циклаури В.Т., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г., Яковлева Л.П., Романов И.С., Матякин Е.Г.

РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить роль иммуномодуляторов на примере препарата «Галавит» у больных раком слизистой оболочки полости рта в пред- и постоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведено исследование 36 пациентов в возрасте от 23 до 73 лет с диагнозом рак слизистой оболочки полости рта (II-IV стадия). В исследование вошли пациенты с плоскоклеточной формой рака (высокой, умеренной и низкой степенью дифференцировки) следующих локализаций: рак языка (n = 15), слизистой оболочки щеки (n = 4), рак слизистой оболочки дна полости рта (n = 8), рак слизистой оболочки альвео-

ТАБЛИЦА. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ TLRs У БОЛЬНЫХ ФИГУРНЫМИ ЭРИТЕМАМИ (К ТЕЗИСАМ СОРОКИНОЙ Е.В. И ДР.)

№	Терапия	Число больных	Количество клеток с экспрессией, %				Достоверность различий между группами (p < 0,05)
			TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	
1	Иммуновак	25	16,8±3,2	12,1±3,2	67,3±4,5	55,23±4,6	1и4 TLR3,9; 1и3 TLR3; 1и2 TLR2; 1и5TLR2-9
2	Кагоцел	23	33,2±7,1	17,4±7	65,3±8,7	50,7±4,7	2и4TLR2,3,9; 2и3TLR2,3; 2и5TLR2-9
3	Базисная терапия	20	10,6±6,8	17,1±3,6	33,5±8,8	50,2±5,3	3и1TLR3; 3и2TLR2,3,9; 3и4TLR9
4	До лечения	68	15±4,7	13,3±4,1	41±6,9	36,2±5,8	4и1TLR3
5	Контроль (здоровые)	15	4,8±0,6	4,2±0,3	15,4±3,4	11,2±1,3	5и1,2TLR2-9; 5и3TLR4, 9

лярного отростка верхней и нижней челюсти ($n = 6$), рак слизистой оболочки ретромолярной области ($n = 3$). Диагноз подтвержден клинико-морфологическими данными. Двадцать пациентов получили хирургическое и лучевое лечение в сочетании с иммунотерапевтическим, которое включало инъекции препарата «Галавит» по 100 мг 5 инъекций до операции, 5 инъекций по 100 мг после операции, курс 10 инъекций. Шестнадцать пациентов получили только комбинированное лечение.

Результаты. В предоперационном периоде после введения «Галавита» у 15 пациентов наблюдалось уменьшение инфильтрации окружающих тканей в проекции новообразования. Семнадцать пациентов отмечали субъективное уменьшение болевых ощущений, связанных с опухолью, снижение дисфагии. Постоперационный период у 16 пациентов протекал без осложнений, заживление раны происходило первичным натяжением на 7-10 сутки. У 4 пациентов, получивших «Галавит», наблюдались осложнения в виде расхождения краев раны в полости рта (3 пациента), образования оростом, свищей (4 пациента), некроза тканей (2 пациента) и пневмонии (1 пациент). У 16 пациентов, не получивших «Галавит», в постоперационном периоде отмечались следующие осложнения: расхождение краев раны в полости рта и на шею справа (7 пациентов), образование оростомы (5 пациентов) пневмония (3 пациента).

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Шатохин М.Н., Конопля А.И., Краснов А.В., Маврин М.Ю., Гаврилюк В.П., Локтионов А.Л.

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) – это наиболее распространенные заболевания у мужчин старше 50 лет, которые в значительной степени снижают качество жизни, приводя к развитию нарушений функции мочевыделительной и половой систем (Лопаткин Н.А., 2008). Чреспузырная аденомэктомия и трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы являются радикальными методами лечения больных с ДГПЖ, но после соответствующих вмешательств часто развиваются послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения, при этом сопутствующий ХП является одним из провоцирующих факторов в их развитии в связи с иммунными и оксидантными нарушениями на локальном и системном уровнях, развивающимися при ДГПЖ и ХП в периоперационном периоде.

Цель и задачи. Установление корригирующий эффектов в отношении цитокинового статуса и системы комплемента иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов у больных ДГПЖ в сочетании с ХП в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В течение 2007-2009 гг. под постоянным наблюдением находилось 64 больных с ДГПЖ и ХП, которым выполнялась трансуретральная резекция

предстательной железы. По проводимому лечению все больные были разделены на три группы: 1-я (20 пациентов) лечилась по традиционной схеме (инфузионная терапия, спазмолитики, анальгетики, антибактериальная терапия цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами в сочетании с метронидазолом); больные 2-й (22 пациента), кроме традиционного лечения, с первого дня после операции получали ферровир (1,5% – 5,0 внутримышечно через 12 часов 10 дней), мексидол (125 мг внутрь через 8 часов 30 дней) и фосфоглив (капс. внутрь через 8 часов 30 дней); больные 3-й группы (22 больных) – галавит, олифен и эссенциале.

Основные результаты. До операции (ТУР) у больных ДГПЖ в сочетании с ХП установлено повышение уровня провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18), IL-2, IFN α и, по-видимому, компенсаторно, противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), кроме этого обнаружена активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям, о чем свидетельствовало повышение концентрации C4, C3, C3a, C5, C5a-компонентов системы комплемента при снижении уровня ее регуляторов (C1-ингибитора и фактора H). Оперативное вмешательство вызывало еще большее повышение концентрации TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, C3, C4, C5, C5a-компонентов комплемента и IL-10, не оказывая влияния на дооперационный уровень IL-2, IL-4, IFN α . Традиционное лечение нормализовало концентрации C3a-компонента комплемента и фактора H, корригировало, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-18, IFN α , C3, C4, C5, C5a-компонентов комплемента, еще значительнее повышало содержание противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, C1-ингибитора не влияя на уровень IL-8.

Применение ферровира, мексидола и фосфоглива корригировало в крови, но не до показателей здоровых доноров, концентрацию TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, повышало уровень IL-4 и IL-10, но не оказывало влияния на повышенное содержание в плазме крови IL-18 и IFN α .

Использование галавита, олифена и эссенциале оказывало более выраженные иммуномодулирующие эффекты, так как нормализовало уровень IL-6, IL-8, по сравнению со свечами с лонгидазой в большей степени снижали содержание TNF α , IL-2, IL-18 и IFN α .

На системном уровне, в отличие от традиционной фармакотерапии, первая схема нормализовала уровень C3, C4, C5, C5a-компонентов комплемента, тогда как вторая, кроме этих показателей – еще и содержание C1-ингибитора.

Заключение. Таким образом, включение в комплексное лечение иммуномодуляторов (ферровир, галавит), антиоксидантов (мексидол, олифен) и мембранопротекторов (фосфоглив, эссенциале) обладает различной эффективностью в отношении изменений цитокинового статуса и системы комплемента на системном уровне у больных ДГПЖ и ХП. Применение ферровира, мексидола и фосфоглива, в большей степени сочетание галавита, олифена и эссенциале корригирует концентрацию цитокинов и компонентов системы комплемента на системном уровне.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА**Юдина Н.А., Конопля Н.А., Ирышкова О.В., Успенская М.Н., Лунев М.А.***Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия*

Введение. Воспалительные заболевания пародонта — это наиболее распространенная проблема в стоматологии как по количеству страдающих этой патологией лиц, так и по числу вызываемых ею отдаленных осложнений. Известно, что ведущим патогенетическим механизмом развития заболеваний пародонта является формирование мягкого зубного налета, который способствует распространению инфекции на подлежащие ткани. При этом, немаловажную роль в этом процессе играют нарушения иммунитета, способствующие распространению инфекции и развитию воспаления. Однако, о патогенетической значимости системных и локальных нарушений иммунитета в развитии этой патологии и способах их коррекции в современной литературе сведений не много.

В связи с этим, целью работы стало установление общих и местных нарушений иммунитета, и корригирующих эффектов комбинации «Лонгидазы», «Диквертина» и «Фосфоглива» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Материалы и методы. Под постоянным наблюдением было 42 пациента разного пола в возрасте 20-40 лет с клиническими признаками обострения хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Все больные по проводимому лечению были разделены на 2 группы: 1-я группа (14 человек) — получала традиционное лечение, 2-я (15 пациентов) — дополнительно «Лонгидазу» (3000 МЕ, внутримышечно, через 48 часов, № 5), «Диквертин» (40 мг, внутрь, через 6 часов, № 14) и «Фосфоглив» (по 2 капс., внутрь, через 6 часов, № 14). Всем больным до и после соответствующей схемы лечения проводилась оценка параметров иммунного статуса в крови и смыве из десневого кармана. Количественная оценка концентраций провоспалительных (TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-8, Г-КСФ, IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), в крови и смыве из десневого кармана производилась при помощи стандартных наборов для твердофазного иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест». Фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ). Кислородзависимую — по реакции восстановления нитросинего тетразолия в спонтанном и стимулированном зимозаном НСТ-тесте (НСТ-сп., НСТ-ст.), индексу стимуляции нейтрофилов (ИСН) и функциональному резерву нейтрофилов (ФРН). В качестве контроля исследовали кровь и смыв из десневого кармана у 12 пациентов, не страдающих воспалительными заболеваниями пародонта. Результаты исследований обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов математической статистики.

Результаты. У всех больных ХГП в крови, в большей степени на местном уровне, до лечения обнаружено повышение концентрации провоспалительных и снижение

уровня противовоспалительных цитокинов. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови не отличалась от показателей здоровых доноров, при этом, на местном уровне снижалась фагоцитарная и повышалась кислородзависимая активность гранулоцитов. Традиционное лечение нормализовало на системном уровне концентрацию провоспалительных цитокинов, корригировало содержание IL-4, а на локальном уровне корригировало показатели цитокинового статуса, не влияя на функциональную активность гранулоцитов. Применение комбинации «Лонгидаза» + «Диквертин» + «Фосфоглив» у больных с ХГП полностью нормализовало изменения показателей иммунного статуса на системном уровне и частично на местном, так как в смыве из десневого кармана отмечалась нормализация уровня TNF α , IL-1 α , IL-8, Г-КСФ, фагоцитарной активности гранулоцитов, при этом, уровень IL-1 β , IL-6, показатели кислородзависимого метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов снижались, но не до уровня здоровых доноров.

Заключение. Таким образом, у больных ХГП выявляются значительные изменения параметров иммунного статуса на системном, но в большей степени на местном уровне, характеризующиеся повышением уровня провоспалительных цитокинов, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, на фоне сниженных концентраций противовоспалительных цитокинов и фагоцитарной активности гранулоцитов. Применение комбинации «Лонгидаза» + «Диквертин» + «Фосфоглив» полностью нормализует нарушенные показатели в крови и частично на локальном уровне, что обосновывает применение данной комбинации при ХГП.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ НАЗНАЧЕНИЯ КИПФЕРОНА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОЙ РЕАНИМАЦИИ**Перцева В.А., Петрова А.С., Захарова Н.И., Тамазян Г.В.***Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия.*

Введение. Высокий уровень постнатального инфицирования глубоко недоношенных новорожденных обусловлен незрелостью иммунитета. С целью профилактики и лечения нозокомиальных инфекций в отделении неонатальной реанимации, наряду с комплексом современных принципов основного ухода и санитарно-противоэпидемических мероприятий, применяют иммунобиологические средства.

Цель исследования. Изучение эффективности препарата Кипферон в комплексной терапии недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой в отделении неонатальной реанимации для профилактики и лечения нозокомиальных инфекций.

Пациенты и методы. Исследование проведено у 65 недоношенных новорожденных массой тела при рождении до 1500,0 г, с респираторными нарушениями (без клинических признаков внутриутробной инфекции). В первой группе (25 детей) препарат Кипферон назначали с первых

суток жизни в дозе 250 МЕ в течение 14 дней. Во второй (20) – после первого курса антибактериальной терапии или при клиническом ухудшении, обусловленным нозокомиальным инфекционным процессом. Контрольную, третью группу составили 20 недоношенных новорожденных, которым применялась стандартная комплексная терапия.

Основные результаты. Постнатальные инфекционные осложнения у недоношенных, не получавших Кипферон, возникали в 70% случаев, при его назначении – в 46,7%. Пневмония диагностирована чаще в 1,5 раза, энтероколит – в 2 раза. В основных группах длительность ис-

кусственной вентиляции легких, по сравнению с недоношенными в контрольной группе, была меньше почти в 2 раза. Лечение в условиях неонатальной реанимации в основных группах продолжалось $8,06 \pm 1,4$ сут, в контрольной группе $17,8 \pm 4,2$ сут ($p < 0,05$).

Заключение. В отделении неонатальной реанимации назначение Кипферона в комплексной терапии у глубоко недоношенных детей снижает частоту реализации нозокомиальных инфекций, уменьшает длительность искусственной вентиляции легких и срок пребывания в реанимационном отделении.