

ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОБНЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ АТОПИИ И ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С УСЛОВНО- ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4)

Егорова Н.Б., Курбатова Е.А.

Лаборатория терапевтических вакцин, ГУ НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова РАМН, Москва

Резюме. Иммуномодулирующие препараты играют важную роль в терапии и профилактике многих заболеваний, ассоциированных с нарушениями функции иммунной системы. Наиболее активными являются иммуномодуляторы бактериального происхождения, на основе которых конструируются терапевтические вакцины, обладающие наряду с неспецифическим действием способностью стимулировать антигенспецифический ответ. Одним из таких препаратов является поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4. Этот препарат является мощным активатором системы врожденного иммунитета и обладает протективной активностью против многих этиологически значимых представителей условно патогенной микрофлоры. В настоящем обзоре обобщены данные о терапевтическом действии Иммуновак-ВП-4 при различной патологии (абсцесс легких, хронический бронхит, бронхиальная астма, атопический дерматит, пиодермия, герпес, ОРЗ). Во всех случаях установлен высокий клинический эффект, проявляющийся в снижении числа и тяжести рецидивов, уменьшении объема принимаемых лекарственных средств, удлинении ремиссии и модификации течения болезни в легкие формы. Терапевтический эффект сопровождается существенной положительной динамикой иммунологических показателей: фагоцитарной активности макрофагов, увеличением содержания лимфоцитов с маркерами CD4, CD8, CD16, CD72, CD21, увеличением продукции IFN γ и IFN α , коррекцией синтеза иммуноглобулинов, увеличением титра антител и их аффинности. Анализ результатов исследований, проведенных на ограниченных группах больных и в строго контролируемых условиях, выявил ряд общих закономерностей действия микробных антигенов при различной патологии, в том числе и при аллергических заболеваниях.

Ключевые слова: условно-патогенные микроорганизмы, аллергия, иммунотерапия.

Egorova N.B., Kurbatova E.A.

AN IMMUNOTHERAPEUTIC CONCEPT OF MICROBIAL ANTIGEN APPLICATION IN ATOPY AND DISORDERS ASSOCIATED WITH FACULTATIVE MICROFLORA, AS EXEMPLIFIED BY A POLYCOMPONENT IMMUNOVAC VP4 VACCINE

Адрес для переписки:

Егорова Надежда Борисовна
105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
ГУ НИИ ВС им. И.И. Мечникова РАМН.
Тел./факс: (495) 917-57-74.
E-mail: kkurbatova@mtu-net.ru

Abstract. Immunomodulating drugs play an important role in therapy and prevention of numerous diseases associated with altered immune functions. Immunomodulators of bacterial origin are the most active ones, serving as a basis for design of therapeutic vaccines that are capable of stimulating antigen-specific response, along with nonspecific actions. The

Immunovac VP4 poly-component vaccine is among such preparations, being a potent activator of innate immunity and showing protective activities against a number of facultative pathogens. In present review, the data are summarized that concern therapeutic effects of Immunovac VP4 in various disorders (lung abscess, chronic bronchitis, bronchial asthma, atopic dermatitis, pyoderma, herpes, acute respiratory infections). In all cases, high clinical effect was registered, i.e., decrease in number and severity of relapses, decreased dosage/number of medical drugs applied, prolongation of remission states, and transition to less severe clinical forms. The therapeutic effect is accompanied by sufficient positive dynamics of immunological parameters, e.g., phagocytic activity of macrophages, increase in lymphocytes bearing CD4, CD8, CD16, CD72, CD21 markers, enhanced IFN γ and IFN α production, correction of Ig synthesis, increased antibody titers and affinity. Analysis of data from strictly controlled studies performed in limited clinical samples, has shown a number of general regularities for common effects of microbial antigens in various disorders including allergic diseases. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 1, pp 13-20)

Введение

Заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, занимают одно из ведущих мест в структуре общей инфекционной заболеваемости и по наносимому экономическому ущербу обществу.

Под действием техногенных факторов изменился характер взаимодействия микроорганизмов с организмом хозяина. Это выражается в вовлечении в круг патогенов все новых и новых представителей мира микробов, в первую очередь условно-патогенных микроорганизмов, и в повсеместном распространении длительно персистирующих штаммов.

Усиление роли условно-патогенной микрофлоры связано как с существенным ростом числа и тяжести заболеваний, при которых этиологическая их значимость была показана ранее (внутрибольничные инфекции, воспалительные заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и др.), так и с установлением в последнее время их роли при заболеваниях, в разной степени ассоциированных с инфекцией (аллергические, отдельные онкологические, сердечно-сосудистые и др.). С этой точки зрения наиболее изученными являются взаимосвязи атопических заболеваний с инфекцией и наличием при этой патологии нарушений в системе иммунитета [8, 21, 24]. Новый взгляд на этиологию многих заболеваний должен изменить подходы к их лечению и профилактике [15, 25].

Заболевания, вызываемые условно-патогенной микрофлорой, в значительной части случаев развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности организма, и при отсутствии адекватного лечения они имеют тенденцию к утяжелению и хронизации, что приводит к дальнейшему снижению местного и системного иммунитета. Это обосновывает необходимость внесения корректив в традиционные схемы терапии и определяет перспективность и направленность разработки новых средств и методов иммунотерапии и иммунопрофилактики. Раскрытию молекулярно-клеточных

механизмов действия иммуномодулирующих препаратов способствовали установленные в последнее десятилетие новые данные о роли врожденного иммунитета в реализации резистентности к широкому кругу патогенов и активации адаптивного иммунитета. Определена стратегия распознавания микроорганизмов на основе наличия у них общих патогенассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) с помощью наследственно закодированных рецепторов клеток эффекторов врожденного иммунитета [27-30]. Ключевыми эффекторами врожденного иммунитета являются дендритные клетки и естественные киллеры (NK). В настоящее время дендритные клетки рассматривают как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом. Реализация их функций осуществляется за счет захвата, процессинга антигенов и представления процессированных антигенных пептидов в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости Т-лимфоцитам. При этом в зависимости от природы антигена, его количества и других факторов поляризация иммунного ответа может быть направлена по Th1 или Th2 пути [5, 20].

Новый взгляд на запуск реакций врожденного и адаптивного иммунитета обогатил учение об иммуномодуляторах. В частности, появились данные о механизме действия различных микробных антигенов, содержащих PAMPs, и возможности их использования для коррекции эффекторной функции иммунной системы [2, 13].

Клинический эффект применения Иммуновак-ВП-4

Одним из наиболее активных иммуномодуляторов, сконструированных на основе ряда микробных антигенов, содержащих PAMPs (липополисахарид, пептидогликан, тейхоевая кислота, белковые антигены клеточных стенок), выделенных из 4-х видов условно-патогенных микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), яв-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ «ИММУНОВАК-ВП-4» ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЯХ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА И БОЛЕЕ

Группа	Исполнители	Диагноз	Препарат	Кратность и метод введения	Разовая доза, мг	Число больных	Положительный эффект	
							абс.	%
Взрослые	Государственный научный центр пульмонологии, СПб [6,19]	абсцесс легкого	ВП-4	5 п/к	0,4-0,8	20	15	75±9,6
		хронический бронхит	ВП-4*	- « -	0,1-0,2	20	18	95±4,9
			Контроль*	—	—	20	2	10±6,7
	НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва [12] Дагестанская государственная медицинская академия [4] 1586 ОВГК МВО [3]	бронхиальная астма	ВП-4	3 – и/н 5 – п/к	0,05-0,2	26	18	69,2±6,1
			ВП-4*	- « -	- « -	28	23	82,1±7,2
			Контроль*	—	—	28	3	10,7±5,8
		герпес-вирусная инфекция	ВП-4	3 – и/н 8 – п/о	0,05-0,1; 2,0-4,0	35	31	88,6±5,4
			ВП-4	3 – и/н 5 – п/к	0,1-0,2	75	68	90±3,5
			ВП-4	- « -	—	90	82	91±3,7
			Контроль	—	—	60	26	43,3±6,4
Дети	НИИ педиатрии РАМН [18]	бронхиальная астма	ВП-4	3 – и/н 5 – п/о	0,05-0,1 2,0-4,0	45	32	71,1±6,7
	Ставропольский диагностический центр [26]	ОРЗ – часто болеющие	ВП-4	- « -	- « -	70	52	74±5,2
	Ставропольский диагностический центр [9]	атопический дерматит	ВП-4	- « -	- « -	27	27	100
Взрослые	Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ [17]	пиодермия		3 – и/н 5 – п/к	0,05-0,1 0,1-0,2	59	58	98,3

Примечания. * – строго контролируемые Государственные испытания; п/к – подкожно; и/н – интраназально; п/о – перорально.

ляется поликомпонентная вакцина «Иммуновак-ВП-4». Вакцина разрешена к применению в практике здравоохранения в 1993 г (Приказ МЗ РФ от 17.11.93 г., регистрационный номер 92/270/20).

За прошедшие годы клинико-иммунологический эффект действия Иммуновак-ВП-4 исследован при разных методах введения у взрослых и детей. Иммунотерапию проводили при аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, атопический дерматит, латексная аллергия), при гнойно-воспалительных заболеваниях органов дыхания (хронический бронхит, абсцесс легких), герпесвирусной инфекции, пиодермиях и др.

Вакцину вводили интраназально-подкожно (взрослым больным) или интраназально-перорально (детям и взрослым). В таблице 1 представлены обобщенные данные о терапевтическом эффекте, полученном при проведении исследований на различных клинических базах. Во всех случаях проводили 1 курс иммунотерапии на фоне базисной терапии. Наблюдение за больными продолжалось в течение 1 года и более. У больных, получавших вакцину, отмечен стереотипный высокий положительный клинический эффект в пределах 69,2-100%. Эффект терапии независимо от патологии проявлялся в значительном снижении числа и тяжести ре-

цидивов (обострений), улучшении всех клинических признаков заболеваний, снижении количества применяемых лекарственных средств, в том числе антибиотиков и глюкокортикостероидов. Важным показателем являлось также снижение количества интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и их бактериальных осложнений.

Проводимая терапия позволяла модифицировать течение заболевания с тяжелых форм в более легкие. В то же время указанные сдвиги в течении заболеваний имели особенности, присущие исследованным нозологиям. Так, при atopическом дерматите у детей все клинические показатели имели положительную тенденцию, что отразилось на сводном показателе тяжести atopического дерматита — индекс SCORAD снизился с $64,5 \pm 1,9$ до $19,9 \pm 1,34$ [9]. Важно отметить, что снижение индекса SCORAD происходило постепенно и наименьший показатель был отмечен через 6 мес после 1 курса терапии. У 100% этих детей до иммунотерапии были частые ОРВИ (3-4 и более эпизода), которые сопровождались бактериальными осложнениями, требующими введения антибиотиков. После курса вакциноотерапии у детей наблюдали не более 1-2 эпизодов ОРВИ, которые протекали в легкой форме и не требовали назначения антибиотиков. У всех детей atopический дерматит сопровождался дисбиозом микрофлоры кишечника. После введения вакцины без применения пробиотиков наблюдали процесс нормализации флоры кишечника [10].

Такой же процесс нормализации клинических показателей был отмечен при иммунотерапии детей и взрослых с бронхиальной астмой. Из 45 детей, получивших вакцину и наблюдавшихся в течение 12 мес., у 11 (24%) детей вообще не было приступов и у 9 (20%) детей было за этот период 1-2 приступа, тогда как до иммунотерапии только у 5 (11,1%) было 1-2 приступа в год, у остальных были частые приступы (ежедневно или 1-2 раза в месяц) [18]. При наблюдении в течение 1 года выявлено, что у этих детей число ОРВИ снизилось в 2,9 раза, а в течение первых 6 мес. — в 5,6 раза. Частота приема антибиотиков на 1 ребенка в группе детей, получавших иммунотерапию, снизилась в 2,5 раза. У взрослых больных с бронхолегочной патологией при назально-пероральном введении вакцины из 35 больных в течение года не было обострений у 17 (48,6%), 1-2 обострения у 15 (42,9%), 3-4 обострения было у 3 (8,6%), через 2 года 3-4 обострения было у 3 (13%) из 23 наблюдавшихся в этот срок [12, 23].

Аналогичные результаты получены при терапии рецидивирующего генитального герпеса. Из 90 наблюдаемых больных у 57 (63,3%) было 6 и более рецидивов в год до иммунотерапии.

В течение 1 года наблюдения [3] после терапии таких больных осталось 8 (8,9%), в группе сравнения динамики не было. При пиодермии иммунотерапия также способствовала снижению числа рецидивов, тяжести течения обострений. Из 59 пациентов, получавших Иммуновак-ВП-4, у 50 больных (84,7%) наблюдали клиническое выздоровление или значительное улучшение, у 8 (13,5%) больных — улучшение, эффект отсутствовал у 1 больного [17].

Иммунологические показатели

Исследование иммунологических показателей проведено в тех же группах больных, у которых был изучен клинический эффект иммунотерапии. Обобщенные результаты по нескольким группам больных представлены в таблице 2. Введение вакцины вызывало коррекцию фагоцитарной активности мононуклеаров периферической крови, повышение синтеза $IFN\alpha$ и $IFN\gamma$, повышение количества лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD8, CD72, CD16. У больных бронхиальной астмой и atopическим дерматитом снижался уровень IgE, при atopическом дерматите у детей повышался уровень IgG и IgA. Обращает на себя внимание то, что у детей иммунологические сдвиги выражены интенсивней, чем у взрослых. Важно отметить, что наиболее существенная динамика этих показателей была у лиц с исходно низкими или высокими их значениями, что наиболее четко показано по изменению числа лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 у детей с бронхиальной астмой [7, 18]. Об этом же свидетельствует таблица 3, в которой представлен уровень антител к антигенам, входящим в состав Иммуновак-ВП-4, у больных пиодермией [17].

Полученные в клинике данные подтверждаются экспериментальными исследованиями, в которых на молекулярно-клеточном уровне выявлен механизм действия иммуномодуляторов микробного происхождения, в том числе Иммуновак-ВП-4 [2]. В этих исследованиях было установлено, что Иммуновак-ВП-4 активизирует функциональную активность ключевых эффекторов врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки). В опытах *in vitro* показано, что вакцина является мощным индуктором созревания дендритных клеток, что проявляется экспрессией маркера терминальной дифференцировки (CD83), костимуляторных молекул (CD40, CD80, CD86), молекул антигенного представления (МНС I и МНС II), синтезом цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, TNF α) и усилением способности дендритных клеток предъявлять антигены (бактериальные, опухолевые) Т-лимфоцитам. В этих же иссле-

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ 1 КУРСА ВАКЦИНОТЕРАПИИ ИММУНОВАК-ВП-4

Исследуемые показатели	Единица измерения	Заболевания					
		бронхиальная астма (взрослые) [1]		пиодермия (взрослые) [17]		атопический дерматит (дети) [10]	
		до	после	до	после	до	после
CD3	%	70,5±0,2	74±0,16*	70,8±0,1	74,5±0,4***	59,0±2,4	68,1±1,1**
	х 10 ⁹ /л	2,0±0,09	1,99±0,1	1,7±0,09	1,6±0,04	1,4±0,8	1,9±0,1**
CD4	%	41,5±3,0	45,5±2,9	43,1±1,0	45,3±0,5*	32,4±1,6	39,9±1,0***
	х 10 ⁹ /л	0,98±0,1	1,3±0,09*	1,0±0,06	1,0±0,07	0,78±0,06	1,15±0,11**
CD8	%	23,4±0,57	22,9±0,38	25,9±0,9	35,6±0,4***	24,7±1,9	26,4±1,0
	х 10 ⁹ /л	0,56±0,01	0,69±0,02*	0,6±0,04	0,74±0,03**	0,64±0,05	0,73±0,06
CD16	%	—	—	13,3±0,8	11,1±0,8	7,6±0,8	13,4±1,2***
	х 10 ⁹ /л	—	—	0,31±0,02	0,31±0,02	0,18±0,02	0,4±0,03***
CD72	%			11,9±0,6	15,0±0,3***	—	—
	х 10 ⁹ /л	—	—	0,3±0,02	0,38±0,017***	—	—
CD21(CD19)	%	10,2±0,4	9,1±0,6	—	—	11,6±0,8	15,9±1,1**
	х 10 ⁹ /л	0,29±0,03	0,26±0,03	—	—	0,3±0,02	0,51±0,03**
IgM	мг/мл	1,77±0,04	1,61±0,07*	1,5±0,08	1,76±0,1*	1,3±0,08	1,43±0,03
IgG	-«-	12,6±0,16	12,78±0,68	11,7±0,4	12,6±0,3	10,07±0,3	11,9±0,25**
IgA	-«-	2,39±0,05	2,31±0,09	2,4±0,2	2,6±0,1	1,34±0,11	1,96±0,15**
IgE	МЕ/мл	224±30,8	144,4±29,2*	79,3±26,3	85,0±69,2	773,5±107,6	461±95,5**
IFN γ – индуцированный	МЕ/мл	84,57±9,2	120,9±7,1*	17,0±2,3	128,0±0***	—	—
IFN α – индуцированный	МЕ/мл	92,4±10,7	155,4±23,1*	106,3±37,5	562,0±49**	—	—
ФИ	%	82,26±2,1	69,1±0,9*	31,9±2,9	58,9±1,3*	—	—
НСТ	усл.ед.	7,1±0,02	5,9±0,08	7,9±0,6	10,9±0,4***	—	—
Аффинность АТ	усл.ед.	9	—	918,5±87,1	1896,1±114,1***	—	—

Примечание. Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем при $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***).

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ ДО И ПОСЛЕ ИММУНОТЕРАПИИ, $n = 31$ [17]

Антигены	Исходный уровень антител	Средний уровень антител (обратный)	
		до иммунотерапии	через 1-1,5 мес. после иммунотерапии
<i>Staphylococcus aureus</i>	низкий	16,0±5,4	1653±42,5**
	высокий	5736±102,1	438,4±158,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	низкий	35,6±6,9	1280±424,5*
	высокий	1152±294,7	1181±218,1
<i>Proteus vulgaris</i>	низкий	40,4±4,7	705,8±240,7**
	высокий	981,3±433,0	970,7±443,5
<i>Escherichia coli</i>	низкий	49,3±5,4	221,7±62,9*
	высокий	538,9±210,8	582,7±207,9

Примечания. Низкий уровень антител ≤ 64 (титр 1:64), высокий уровень антител ≥ 128 (титр 1:128); достоверность различий по сравнению с исходным уровнем при $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**).

дованиях *in vivo* при однократной иммунизации мышей также установлено, что Иммуновак-ВП-4 вызывает продукцию цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 и IFN γ), усиливает пролиферативную и цитотоксическую активность NK-клеток. Такой механизм действия обеспечивает высокую протективную активность Иммуновак-ВП-4, выявленную в опытах *in vivo* в отношении различных этиологически значимых представителей условно-патогенной микрофлоры [7]. Это подтверждается и клиническими исследованиями при вакцинотерапии пациентов с различной патологией, вызываемой условно-патогенной микрофлорой. Активированные Иммуновак-ВП-4 дендритные клетки синтезируют IL-12, который является ведущим цитокином, программирующим дифференцировку Т-лимфоцитов по Th1-пути. Этот же феномен играет важную роль при терапии atopических заболеваний, поскольку под влиянием иммуномодулятора происходит пролиферация и активация Th1-лимфоцитов, что ведет к коррекции имеющегося при этой патологии дисбаланса в системе Th1/Th2-лимфоцитов.

Важную роль в реализации защиты от различных патогенов играют и другие цитокины, уровень которых существенно повышался при иммунизации Иммуновак-ВП-4. К таким цитокинам в первую очередь относятся интерфероны. Все типы интерферонов в той или иной степени вносят свой вклад в формирование первичной противовирусной защиты и последующее развитие адаптивного иммунитета. По-видимому, важную роль в коррекции эффекторных функций иммунной системы играет и IL-6, переключающий синтез изоформа иммуноглобулинов на IgA [21]. Синтез этих цитокинов, как показано в экспериментальных и клинических исследованиях, повышается при иммунизации Иммуновак-ВП-4 и, соответственно, при проведении иммунотерапии при различной патологии выявлено увеличение концентрации IgA в сыворотке и sIgA в секретах слизистой носоглотки [16]. Последнему принадлежит важнейшая роль в реализации мукозального иммунитета.

Заключение

Анализ результатов исследований, проведенных в клинических условиях, как на ограниченных группах больных, так и в строго контролируемых условиях при различной патологии, позволил выявить ряд общих особенностей, присущих действию микробных антигенов, входящих в состав Иммуновак-ВП-4:

- значительное сокращение числа и тяжести рецидивов (обострений) заболевания при различной патологии;
- существенное увеличение сроков ремиссии;

— уменьшение объема применяемых лекарственных средств, в том числе антибиотиков и глюкокортикостероидов;

- уменьшение количества ОРВИ;
- коррекция количества и функциональной активности субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72);
- программирование пролиферации и активации CD4 Т-лимфоцитов по Th1 пути;
- коррекция синтеза изоформ иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA.

Выявленные особенности действия Иммуновак-ВП-4 подтверждают первичность нарушений иммунной системы в этиопатогенезе заболеваний, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, и значительную их роль при аллергопатологии. Этим и объясняется положительный клинический эффект, достигаемый с помощью микробных антигенов. В основе механизма действия этих препаратов лежит активация эффекторов врожденного иммунитета, программирование дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-типу, а применительно к Иммуновак-ВП-4 и активация адаптивного иммунитета к 4 видам условно-патогенных микроорганизмов, антигены которых входят в состав вакцины, а также к другим видам (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) за счет наличия в используемых антигенах широкой перекрестной протективной активности.

Эти закономерности не исключают возможности первичного нарушения функции иммунной системы вирусными или другими инфекциями, на фоне чего развивается та или иная патология. Роль вирусной или бактериальной флоры, присоединяющейся в ходе хронического течения болезни, проявляется в виде еще большего поражения иммунной системы и утяжеления течения заболевания.

Материалы всех проведенных исследований свидетельствуют о необходимости использования иммунотерапии при заболеваниях, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, и аллергопатологии. Предпочтение при этом имеют природные или синтетические иммуномодуляторы микробного происхождения с широким спектром действия на систему врожденного и адаптивного иммунитета.

Список литературы

1. Антонова Л.П., Маркова Т.П., Курбатова Е.А. Применение поликомпонентной вакцины ВП-4 комбинированным назально-подкожным методом в лечении больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // Журн. микробиол. — 2004. — № 6. — С. 36-40.

2. Ахматова Н.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия иммуномодуляторов микробного происхождения на функциональную активность эффекторов врожденного иммунитета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 50 с.
3. Гладько О.В., Егорова Н.Б., Масюкова С.А., Курбатова Е.А., Омарова М.А. Иммуноterapia генитального герпеса поликомпонентной вакциной ВП-4 // Воен.-мед. журн. — 2002. — Т. СССХХІІІ, № 5. — С. 73-76.
4. Гусейнова З.К. Комплексный метод лечения простого рецидивирующего генитального герпеса с применением поликомпонентной вакцины ВП-4: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 24 с.
5. Дельвиг А.А., Робинсон Д.Г., Семенов Б.Ф. Клеточные и молекулярные основы презентации антигенов. — М.: Медицина, 2004. — 184 с.
6. Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Крейнин Л.С. и др. Иммуностимулирующий препарат из антигенов условно-патогенных микроорганизмов при лечении воспалительных заболеваний легких // Журн. микробиол. — 1987. — № 3. — С. 49-53.
7. Курбатова Е.А. Разработка поликомпонентной вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (экспериментальное и клинико-иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 50 с.
8. Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., Гervазиева В.Б. Влияние поликомпонентной вакцины Иммуовак-ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных атопической бронхиальной астмой // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 53-57.
9. Немыкина О.Е., Егорова Н.Б., Щербакова Б.В. и др. Оптимизация терапии атопического дерматита с помощью иммуноtherapy // Журн. микробиол. — 2005. — № 4. — С. 53-57.
10. Немыкина О.Е., Егорова Н.Б., Курабтова Е.А. и др. Иммунологические показатели при терапии атопического дерматита у детей поликомпонентной вакциной Иммуовак-ВП-4 // Журн. микробиол. — 2005. — № 5. — С. 45-49.
11. Онищенко Г.Г. Иммунопрофилактика — достижения и задачи по дальнейшему совершенствованию // Журн. микробиол. — 2006. — № 3. — С. 58-62.
12. Осипова Г.Л. Оптимизация патогенетической терапии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 50 с.
13. Пашенко М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки // Иммунология. — 2006. — № 6 — С. 368-378.
14. Покровский В.И. Инфекционные болезни в России: оценка ситуации // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 606-616.
15. Семенов Б.Ф., Егорова Н.Б., Семенова И.Б., Курбатова Е.А. Терапевтические вакцины // Российские медицинские вести. — 2000. — № 3. — С. 26-32.
16. Слатинова О.В., Мокроносова М.А., Сходова С.А., Краснопрошина Л.А. Гуморальный иммунный ответ у пациентов с бронхолегочными заболеваниями при проведении иммуноtherapy // Журн. микробиол. — 2001. — № 2. — С. 49-53.
17. Сорокина Е.В. Бактериальные вакцины в терапии хронической пиодермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
18. Степушина М.А. Эффективность поликомпонентной бактериальной вакцины (ВП-4) при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 24 с.
19. Суховская О.А., Александрова Н.И., Егорова Н.Б., Ефремова В.Н. Иммунореактивность больных хроническим бронхитом при вакциноtherapy // Журн. микробиол. — 1996. — № 2. — С. 68-71.
20. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей therapy // Аллергология, астма и клиническая иммунология. — 2000. — № 1. — С. 9-16.
21. Хаитов М.Р. Острые респираторные вирусные инфекции и бронхиальная астма. Клеточные и молекулярные аспекты проблемы // Журн. микробиол. — 2002. — № 4. — С. 84-93.
22. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизмы действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196-203.
23. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммуноtherapy у больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания // Пульмонология. — 1995. — № 2. — С. 55-61.
24. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 10. — С. 411-417.
25. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности взаимодействия на современном этапе // Журн. микробиол. — 2001. — № 2. — С. 94-104.
26. Щербакова Б.В. Эффективность поликомпонентной бактериальной вакцины (ВП-4) при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
27. Kaufmann S.H.E. Novel vaccination strategies. — Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004. — 628 p.

28. Medzhitov R., Janeway Jr. C.A. Innate immunity: impact in the adaptive immune response // Curr. Opin. Immunol. — 1997. — Vol. 9. — P. 4-9.

29. Medzhitov R., Janeway Jr. C.A. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition // Cell. — 1997. — Vol. 91. — P. 295-298.

30. Medzhitov R., Janeway Jr. C.A. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 298-300.

*поступила в редакцию 12.09.2007
отправлена на доработку 02.10.2007
принята к печати 05.12.2007*