



Журналу "Аллергология и иммунология" - 15 лет!

Аллергология и иммунология

Том 16 № 4
2015

Редакционная коллегия

Главный редактор Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габиров, И.С. Гуцин,
С.М. Деев, Н.И. Ильина, З.Г. Кадагидзе, А.В. Караулов,
В.А. Козлов, Р.В. Петров, В.И. Покровский, Е.С. Северин,
Т.А. Славянская (ответственный секретарь),
Г.Т. Сухих, А.В. Тутельян, Т.Г. Федоскова, Р.М. Хаитов,
Р.А. Ханферьян, В.А. Черешнев

Москва

Издательство «Медицина – Здоровье»

Аллергология и иммунология

Официальный орган Союза аллергологов и иммунологов СНГ

Том 16 № 4
Ноябрь 2015

Volume 16 Number 4
November 2015

Allergology and Immunology

Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology

Журнал *Аллергология и иммунология*
цитируется в реферативных и справочных изданиях:
Current Contents
Index Medicus
Excerpta Medica
Immunology Abstracts
ASCA
Science Citation Index

Журнал *Аллергология и иммунология* зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати 12.08.1999 г. Регистрационный номер 019204.

Охраняется законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. Воспроизведение всего издания или его части любым способом запрещается без письменного разрешения издателя. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Решением Высших аттестационных комиссий (ВАК) России и других стран СНГ журнал *Аллергология и иммунология* включен в перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (медицинские и биологические науки).

Адрес редакции

117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
Тел.: (495) 735-1414; Факс: (495) 735-1441; E-mail: info@wipocis.org
Web site: www.isir.ru
Тел.: (495) 330-7310

© 2015 Российская академия наук
© 2015 Всемирная организация по иммунопатологии
© 2015 Союз аллергологов и иммунологов СНГ
© 2015 Издательство «Медицина–Здоровье»

Аллергология и иммунология

Том 16 № 4

Ноябрь 2015

Передовая		Editorial
Р.И. Сепиашвили <i>От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии и иммунореабилитации</i>	323	R.I. Sepiashvili <i>From immunotherapy to personalized targeted immunomodulating therapy and immunorehabilitation</i>
Статьи и обзоры		Full Papers and Reviews
Т.А. Славянская, В.В. Деркач <i>Аллерген-специфическая иммунотерапия на современном этапе. Международные согласительные документы</i>	329	T.A. Slavyanskaya, V.V. Derkach <i>Allergen-specific immunotherapy today. International position papers</i>
Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, И.Ю. Карпук, О.В. Смирнова, Л.Р. Выхристенко, О.В. Величинская, И.В. Семенова, В.В. Янченко <i>Новые методы диагностики и иммунотерапии аллергии</i>	335	D.K. Novicov, P.D. Novicov, I.U. Karpuk, L.R. Vykhristsenko, A.U. Smirnova, U.V. Yanchenko, I.V. Siamionava <i>New methods of diagnosis and immunotherapy of the allergy</i>
Т.Г. Федоскова, Д.В. Шабанов, А.И. Мартынов, В.Н. Федосеева, Т.И. Гришина <i>Инсектная аллергия. Диагностика гиперчувствительности к жалящим насекомым</i>	340	T.G. Fedoskova, D.V. Shabanov, A.I. Martynov, V.N. Fedoseeva <i>Insect allergy. Diagnostics of hypersensitivity to stinging insects</i>
Л.Б. Буравкова <i>Иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стромальных клеток</i>	344	L. Buravkova <i>Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells in vitro</i>
Е.С. Северин, Б.И. Круглый, С.Е. Северин <i>Разработка новых технологий создания лекарственных препаратов избирательного действия</i>	347	E.S. Severin, B.I. Krugly, S.E. Severin <i>The development of new technologies for targeted delivery of anticancer drugs</i>
З.Г. Кадагидзе, Е.Г. Славина, А.И. Черткова <i>Таргетная иммунотерапия в онкологии</i>	351	Z.G. Kadagidze, E.G. Slavina, A.I. Chertkova <i>Target immunotherapy in oncology</i>
И.А. Балдуева, А.В. Новик, А.П. Карицкий, С.А. Кулева, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, С.А. Проценко, А.И. Семёнова, Ю.И. Комаров, Н.П. Пипиа, Т.А. Славянская, Н.А. Авдонкина, С.В. Сальникова, А.М. Беляев, Р.И. Сепиашвили <i>Иммунотерапия рака: современное состояние проблемы</i>	354	I.A. Baldueva, A.V. Novik, A.P. Karitsky, S.A. Kuleva, T.L. Nekhaeva, A.B. Danilova, S.A. Protsenko, A.I. Semenova, Yu.I. Komarov, N.P. Pipia, T.A. Slavyanskaya, N.A. Avdonkina, S.V. Sal'nikova, A.M. Belyaev, R.I. Sepiashvili <i>Cancer immunotherapy: modern state of the problem</i>
Н.А. Авдонкина, Т.А. Славянская, И.А. Балдуева, С.В. Сальникова <i>Иммунобиологические маркеры: диагностическое и прогностическое значение при раке мочевого пузыря</i>	358	N.A. Avdonkina, T.A. Slavyanskaya, I.A. Baldueva, S.V. Sal'nikova <i>Immunobiological markers: diagnostic and prognostic value in bladder cancer</i>
М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, А.В. Левницкий, Д.Л. Валкин <i>Иммуноонкология – новая эра лекарственной терапии злокачественных опухолей</i>	365	M.D. Ter-Ovanesov, M.U. Kukosh, A.V. Levicky, D.L. Valkin <i>Immunooncology – a new era in conservative treatment of metastatic tumors</i>
Л.В. Ганковская, О.А. Свитич, М.А. Зайцева <i>Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы</i>	368	L.V. Gankovskaya, O.A. Svitich, M.A. Zaitseva <i>Molecular-genetic mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of bronchial asthma</i>
Тезисы докладов конгресса		Congress Abstracts
Тезисы докладов Международного конгресса «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии» (Москва, 17–19 ноября 2015)	371	Abstracts of the International Congress “Innovative Technologies in Immunology and Allergology” (Moscow, Russia, November 17–19, 2015)
Авторский указатель	413	Author Index
Расписание циклов повышения квалификации врачей различных специальностей и медсестер на кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов (2015-2016)	322	Chair of Allergology and Immunology, Russian University of Peoples' Friendship, Schedule of Postgraduate Education Courses (2015-2016)

**РАСПИСАНИЕ
ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ И МЕДСЕСТЕР
НА КАФЕДРЕ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ (2015 – 2016)**

<i>Наименование учебного цикла</i>	<i>Сроки проведения</i>	<i>Выдаваемый документ</i>
Первичная специализация по АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ для лиц с высшим медицинским образованием (576 часов)	с 07.12.2015 с 15.02.2016 с 04.04.2016 с 23.05.2016 с 19.09.2016 с 14.11.2016	Государственный диплом о переподготовке и сертификат
Первичная специализация по ПУЛЬМОНОЛОГИИ для лиц с высшим медицинским образованием (576 часов)		
Первичная специализация по КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ (лабораторная иммунология для лиц с высшим медицинским и биологическим образованием) (576 часов)		Государственный диплом о переподготовке, сертификат или удостоверение
Сертификационные циклы по <ul style="list-style-type: none"> ✓ аллергологии и иммунологии ✓ пульмонологии ✓ клинической лабораторной диагностике ✓ сестринской помощи больным с аллергическими и иммунодефицитными заболеваниями 	07.12.2015 – 15.01.2016 15.02.2016 – 15.03.2016 04.04.2016 – 05.05.2016 23.05.2016 – 24.06.2016 19.09.2016 -20.10.2016 14.11.2016 – 15.12.2016	Сертификат
Тематические усовершенствования <ul style="list-style-type: none"> ✓ Аллергология и иммунология для клиницистов ✓ Аллергенспецифическая иммунотерапия ✓ Актуальные вопросы вакцинации ✓ Актуальные вопросы вакцинации ✓ Герпесвирусные инфекции: патогенез, лабораторная диагностика, иммунотерапия и химиотерапия, иммунореабилитация ✓ Современные взгляды на патогенез, лечение и профилактику бронхиальной астмы ✓ Синдром хронической усталости: патогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия, иммунореабилитация ✓ Иммунологические аспекты диагностики, лечения и реабилитации часто и длительно болеющих лиц ✓ Стратегия и тактика иммунореабилитацииИммуномодулирующая терапия в клинике внутренних болезней ✓ Современные методы лечения аллергических заболеваний 	07.12.2015 – 17.12.2015 15.02.2016 – 25.02.2016 04.04.2016 – 15.04.2016 23.05.2016 – 14.05.2016 19.09.2016 – 29.09.2016 14.11.2016 – 25.11.2016	Удостоверение
Тематические усовершенствования <ul style="list-style-type: none"> ✓ Современные методы оценки иммунного статуса ✓ Современные методы аллергодиагностики ✓ ПЦР-диагностика в медицине ✓ Иммуноферментный анализ 	по согласованию (рабочее место)	Удостоверение
Однодневные семинары по тематическим циклам: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Роль и место интерфероно- и иммунотерапии в медицине ✓ Иммуномодулирующая терапия в клинике внутренних болезней: когда и как? ✓ Первичные и вторичные иммунодефициты. Проблемы диагностики и иммунотерапии ✓ Особенности вакцинации при первичных и вторичных иммунодефицитах ✓ Бронхиальная астма. Современные стратегии достижения контроля ✓ Аллергический ринит. Новые подходы к терапии ✓ Аллерген-специфическая иммунотерапия ✓ Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике ✓ Новое в вакцинопрофилактике. Вакцинопредотвратимые заболевания ✓ Иммуномодулирующие аспекты антибактериальной терапии ✓ Антигистаминные препараты во врачебной практике ✓ Патология иммунитета слизистых. Пути коррекции. Выбор иммуностропного препарата ✓ Иммуностропная терапия при ОРЗ. Взгляд иммунолога ✓ Как поднять иммунитет или неочевидные возможности иммунитета слизистых ✓ Атопический дерматит: патогенез, диагностика и современные принципы лечения ✓ Перспективы использования иммуномодуляторов в дерматологии и эстетической медицине ✓ Иммуностропные препараты в пластической и реконструктивной хирургии ✓ Иммуномодулирующая терапия в гинекологической практике 	по согласованию	Удостоверение

По всем вопросам повышения квалификации Вам необходимо послать заявку на имя профессора кафедры Славянской Татьяны Александровны по адресу:

Институт иммунофизиологии, кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
117513 Москва, ул. Островитянова,4

Справки по телефону **(495) 735-1414** или электронной почте **info@wipocis.org**

www.isir.ru

ОТ ИММУНОТЕРАПИИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТАРГЕТНОЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

Р.И. Сепиашвили

Российский университет дружбы народов, Москва,
Институт иммунофизиологии, Москва

Разработка и внедрение в практическую медицину современных клинико-биологических тестов оценки функции различных звеньев иммунной системы, бурный рост данных о ее ведущей роли в патогенезе развития большинства острых и хронических болезней поставили вопрос о разработке лекарственных иммуномодуляторов нового поколения и новых методов иммунореабилитации, оказывающих персонализированное таргетное воздействие на иммунную систему в целом и на ее различные звенья в частности. В работе описаны основные этапы становления и внедрения модулирующей терапии (иммунотерапия – иммуносупрессия – иммунокоррекция – иммуномодуляция – иммунореабилитация), а также приведены современные данные применения персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии при аллергических заболеваниях, различных видах онкопатологии, СПИДе.

Ключевые слова: *иммунная система, аллергия, онкологические болезни, иммуномодуляторы, иммунореабилитация, персонализированная таргетная иммунотерапия, дендритные вакцины, алерговакцины, ВИЧ, СПИД.*

Адрес для корреспонденции: *Академик Р.И. Сепиашвили
117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
Телефон: (495) 735-1414
E-mail: info@wipocis.org , wipocis@gmail.com
УДК 57.083:616-082; 615.37*

Эта статья является результатом многочисленных исследований, дискуссий, публикаций, приведших к теоретическому обоснованию, созданию и практическому применению совершенно новых лекарственных препаратов, обозначенных как иммунотропные или иммуномодулирующие фармакологические средства.

А началось все это в конце XIX века усилиями трех выдающихся ученых – Луи Пастера, Ильи Мечникова и Пауля Эрлиха – были заложены фундаментальные основы новой общебиологической и общемедицинской науки – иммунологии. В дальнейшем были открыты основные органы и клетки иммунитета которые в настоящее время объединены в единую функциональную систему иммунного гомеостаза (ФСИГ) [7]. Тимус, костный мозг, лимфоидная ткань и лимфоциты занимают ведущее место в регуляции функциональной системы иммунного гомеостаза, которая днем и ночью, 24 часа в сутки стоит на защите организма от воздействия чужеродных факторов внешней и внутренней среды. Состояние ФСИГ является лакмусовой бумагой состояния всего организма.

Разработка и внедрение в практическую медицину современных клинико-диагностических тестов оценки функциональной системы иммунного гомеостаза, бурный рост данных о ведущей роли иммунной системы в патогенезе возникновения и развития большинства ост-

рых и хронических заболеваний, и даже выделение в отдельные нозологические формы заболеваний этой системы, поставили перед учеными вопрос о разработке и изыскании новых средств и методов, оказывающих терапевтическое воздействие на восстановление нарушенного иммунного гомеостаза человека.

Вначале возникло понятие **иммунотерапии**, когда лечение той или иной патологии проводили иммунологическими методами. Например, применение при дифтерии противодифтерийного анатоксина.

Затем возникла проблема пересадки органов и тканей, аутоиммунных заболеваний. Необходимо было затормозить нормальное функционирование иммунной системы. И понятие **иммуносупрессия** точно охарактеризовало поставленную цель.

Появление вторичных иммунодефицитов, связанных с иммунологической недостаточностью, поставило вопрос об **иммуностимуляции**, понятия многозначного вначале, но как только было установлено, что иммунная система функционирует с помощью по крайней мере двух десятков различных звеньев, то сразу встал вопрос: какое звено стимулировать? А то простимулируешь клетки-супрессоры – и вместо ожидаемого эффекта улучшения можно ухудшить состояние больного. Поэтому понятие «иммуностимуляция» не объясняло, что стимулировать, а что тормозить, а также не могло дать

Р.И. Сениашивили

основание для дифференцированного подхода к каждому звену.

Внедрение в практику **иммунокоррекции** на этом фоне было объективным процессом, с помощью которого можно осуществить коррекцию нарушенных показателей иммунной системы и вывести их на некий новый уровень, который будет соответствовать нормальным параметрам.

Но часто возникал вопрос: всегда ли нужно применение иммунокоррекции? Если снижен какой-то показатель, то нужно ли его приводить к норме? В связи с этим понятие «иммунокоррекция» не всегда давало ответы на возникающие вопросы. Поэтому появление понятия **иммуномодуляции** в середине 70-х годов XX века было объективным процессом в клинической иммунологии, а применение иммуномодулирующих препаратов при этом оказывало иммуностропное действие с эффектом восстановления пониженных или повышенных показателей ФСИГ до нормы.

Совершенно логично, что на определенном этапе развития науки в середине 80-годов нашего столетия появилось новое направление современной медицины – **иммунореабилитация**, учитывающее взаимосвязь между иммунной и другими системами (нервной, эндокринной, дыхательной, кровообращения) организма. В это понятие вкладывалось не только восстановление нарушенных звеньев иммунной системы, но и выздоровление больного при остром течении заболевания или достижение стойкой ремиссии при хронической патологии.

Проблема иммуномодуляции является одной из главных проблем иммунореабилитологии, науки, основоположником которой мне посчастливилось стать и которую на современном этапе можно рассматривать следующим образом:

Иммунореабилитология – это наука, изучающая процессы восстановления функциональной активности иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических системных мероприятий (как медикаментозных, включая лекарственные иммуномодуляторы, так и немедикаментозных) для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимизации рецидивов (при хронической ее форме).

Оставаясь в неразрывной связи с клинической иммунологией, за последние 18 лет иммунореабилитология доказала свою **индивидуальность и самостоятельность**, а методы иммунореабилитации в настоящее время используются почти во всех медицинских и санаторно-курортных учреждениях.

В многочисленных работах показано стимулирующее и супрессорное влияние на ФСИГ различных факторов экзогенного и эндогенного характера. К ним относятся разнообразные вещества органической и неорганической природы, биополимеры, компоненты чужеродных органов и тканей, микробных клеток и т. д. При этом все вещества, благоприятно влияющие на иммуни-

тет получили название «адьюванты» (от англ. *adjuvant* – помогающий, полезный).

В ряде работ понятие иммуномодуляторов толкуется очень широко: к ним относят адьюванты, иммунодепрессанты и т. д. Приняв такую точку зрения, мы должны были бы констатировать, что все зарегистрированные иммунобиологические препараты (а их более тысячи) – вакцины, иммуноглобулины, бактериофаги, препараты нормофлоры, аллергены, цитокины – являются иммуномодулирующими препаратами. Ежегодно только в России 20–30 новых иммунобиологических препаратов успешно проходят государственные испытания, причем 1/3 из них – это препараты, вводимые людям [5]. Такая широкая трактовка была бы вполне справедливой, если бы иммунный ответ не был специфической реакцией на антиген.

Для понимания, что же такое иммуномодуляторы нами было дано его определение:

Иммуномодуляторы – это препараты, преимущественно влияющие в той или иной степени на функциональную систему иммунного гомеостаза и характеризующиеся тропностью к иммунной системе.

С различной степенью интенсивности на иммунную систему могут влиять и другие, самые различные препараты и воздействия, например пищевые добавки, различного рода цитостатики и ионизирующее излучение. Однако такие модуляторы не обладают тропностью к системе иммунитета и преимущественным действием на ее параметры и в относительно равной степени действуют на различные организменные системы, в том числе и на иммунную. Поэтому они не могут относиться к обозначенной выше категории иммуномодуляторов и именуется как препараты, **неспецифически** влияющие на иммунную систему, способные оказывать депрессивное или, наоборот, стимулирующее действие на ее количественные и/или функциональные параметры [4].

Исходя из предложенного нами определения, к иммуномодуляторам можно отнести уже не тысячи, а только десятки веществ, и притом только те, которые официально зарегистрированы в соответствующих государственных органах как иммуномодулирующие препараты.

Если принять этот постулат за основу, то большинство адьювантов и иммунодепрессантов не могут быть отнесены к иммуномодуляторам. И тогда по праву можно считать, что сама иммуномодуляция реально возникла не в начале XX века, а скорее всего, 43 года назад, когда в 1972 году американский ученый Allan Goldstein впервые выделил из тимуса телят несколько полипептидов и назвал их тимозинами, которые различались по молекулярной массе и степени активности. Особое внимание привлекла пятая фракция, выделенная посредством изоэлектрической фокусировки и содержащая 40–50 белков. В соответствии с изоэлектрической точкой они получили названия: α (изоэлектрическая точка $<5,0$); β (от 5,0 до 7,0); γ ($>7,0$).

В настоящее время отмечается бурный рост иммунонезависимых заболеваний с их реструктуризацией в сторону превалирования хронических патологических

процессов, развивающихся на фоне дезадаптации иммунной системы и увеличения числа преморбидных состояний. Практически нет такого патологического процесса, который в той или иной мере не проявлялся бы на уровне изменений в иммунной системе, которая представляет собой сложную цепь взаимосвязанных клеточных и молекулярно-генетических процессов, включающих в себя как механизмы обратной связи, так и введение в работу резервных клеток и направленную экспрессию специфических рецепторов для регуляторных молекул на определенных, необходимых в данный момент, клетках-мишенях.

Развитие вторичных иммунодефицитных состояний может быть следствием полифакторного воздействия на систему иммунитета антропогенных факторов химической и физической природы, инфекционных агентов (как бактериальных, так и вирусных), определенных лекарственных препаратов (антибиотиков, глюкокортикоидов, неспецифических противовоспалительных препаратов, иммунодепрессантов и т. п.), белкового голодания, недостатка витаминов, применения некачественных пищевых продуктов, хирургического вмешательства, травмы, психоэмоционального стресса и т. д.

Длительная активация иммунной системы является одним из патогенетических факторов срыва адаптационных механизмов, что обуславливает хронизацию воспалительного процесса.

При этом иммунная система становится лабильной к воздействию указанных факторов, что проявляется в виде количественных и качественных изменений в составе основных компонентов иммунитета, нарушений иммунорегуляторных механизмов, осуществляющих созревание, дифференцировку и межклеточные взаимодействия. Глубинные механизмы нарушения нормального физиологического функционирования и взаимодействия иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе, выражающиеся как в нарушении экспрессии мембранно-рецепторного аппарата, так и в изменении цитокинового профиля в процессе развития заболевания, сами зачастую становятся основной патогенетической причиной возникновения «порочного круга», приводящего к «самоподдержанию» иммунопатологии и перехода в хроническое течение болезни, особенностью которой является протекание ее в более тяжелых, затяжных и рецидивирующих формах. Нежелательные последствия выливаются в широкий спектр патологии в виде аллергических, аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний [1–6, 8–11, 13–32, 36].

Разработка и внедрение в практическую медицину современных клинико-диагностических тестов оценки функционирования системы иммунного гомеостаза, бурный рост объема данных о ведущей роли иммунной системы в патогенезе возникновения и развития многих острых и хронических заболеваний и даже выделение в отдельные нозологические формы заболеваний этой системы поставили вопрос об изыскании новых средств и методов, способствующих восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза человека.

Одним из бурно развивающихся за последние годы направлений является разработка таргетных фармакологических препаратов, целенаправленно влияющих на

те, или иные звенья иммунной системы. Однако разработка нового оригинального препарата требует длительного времени (5–12 лет) при очень больших финансовых затратах. С другой стороны, к разработке, производству и внедрению новых лекарственных препаратов предъявляются очень серьезные нормативные требования по сертификации и лицензированию согласно GLP (Good Laboratory Practice – надлежащая лабораторная практика), GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика).

Другой важной составляющей при разработке новых лекарственных средств, в том числе и иммуномодуляторов, является внедрение принципов персонализации в этот очень сложный процесс. Как известно, персонализированная медицина построена на принципах 4П:

- предиктивность
- превентивность
- персонализация
- партисипативность

По данным литературы к 2017 году доля персонализированных лекарственных средств будет составлять треть всех фармацевтических препаратов в общем объеме мирового выпуска.

Работа в этом направлении уже привела к определенным успехам при создании вакцин против СПИДа. Один из первооткрывателей вируса иммунодефицита человека, известный вирусолог профессор Robert Gallo, начал клинические испытания вакцины против СПИДа.

Роберт Галло не только выделил в 1984 году в своей лаборатории в Национальном институте рака США (U.S. National Cancer Institute) ретровирус, вызывающий развитие синдрома приобретенного иммунного дефицита (СПИДа), но и привел убедительные доказательства связи между ВИЧ-инфекцией и СПИДом, которые были изложены в четырех основополагающих статьях, опубликованных журналом Science. Сейчас в основанном им Институте вирусологии человека (Institute of Human Virology) в Балтиморе, штат Мэриленд, разработана вакцина, которая обеспечивает защиту от ВИЧ на 15 лет. Речь идет о первой стадии (фаза I) клинических исследований, которая призвана оценить безопасность препарата и иммунный ответ на него. В испытаниях, которые проводятся совместно с биотехнологической компанией Profectus BioSciences и недавно запущены Институтом вирусологии Галло, принимают участие 60 добровольцев. Название экспериментального препарата – «одноцепочечная вакцина в полную длину» (full-length single chain vaccine). Со времени открытия ВИЧ и его связи с иммунодефицитом было создано более 100 экспериментальных противоспидовых вакцин, вакцина института Галло – первая, дошедшая до испытаний на людях.

Главным компонентом нового экспериментального препарата является поверхностный белок вируса иммунодефицита человека gp120, способный связываться с некоторой частью рецепторов CD4 – белков, находящихся на поверхности клеток иммунной системы лимфоцитов, или белых кровяных клеток. При ВИЧ-поражении этот белок сначала прикрепляется к CD4-рецепторам, а потом «поворачивается» таким образом,

Р.И. Сепиашвили

что становится обнаженной скрытая часть вируса, присоединяемая ко второму рецептору на иммунных клетках, который называется CCR5. Связавшись с обоими рецепторами, ВИЧ проникает в клетки иммунной системы человека и начинает ее инфицировать. Вакцина, сделанная в Балтиморском Институте вирусологии человека, вызывает производство антител, связывающихся с вирусным белком gp120 в его переходном состоянии, что блокирует присоединение вирусной частицы к второму рецептору CCR5 и фактически прерывает процесс инфицирования. Непосредственные создатели этого препарата – Джордж Льюис (George Lewis) и двое его сотрудников, Антонио ДеВико (Antonio DeVico) и Тимоти Фаутс (Timothy Fouts). По словам руководителя института, 78-летнего Роберта Галло, путь этой вакцины до клинических исследований был долог, несмотря на успешные опыты на обезьянах, потому что «прежде чем приступить к испытаниям на людях, пришлось ответить на множество вопросов, выдвигаемых самими учеными».

В различных лабораториях мира ведутся активные исследования по созданию принципиально новых иммуномодулирующих препаратов таргетного действия, включая моноклональные антитела. Уже достигнуты определенные успехи в создании таргетных иммуномодуляторов при лечении больных с различной патологией. Для лечения больных от 12 лет и старше с тяжелыми формами IgE-зависимой атопической бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний (атопический дерматит, хроническая крапивница) используют моноклональные антитела, блокирующие IgE (омализумаб), Interleukin-5 (меполизумаб – Nucala) и другие виды интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-33). Необходимо также отметить, что за последние годы разработаны новые методы диагностики и лечения аллергических болезней на молекулярном уровне, созданы рекомбинантные алерговакцины, составляющие основу современной молекулярной аллергологии.

Очень перспективными при разработке таргетных иммуномодуляторов являются исследования, проводимые под руководством профессора В.Х. Хавинсона, в которых изучались короткие пептиды различных органов и систем при патологии и старении. [Хавинсон, 2009]. Пептиды «тимоген» (EW), вилог (ICE), кристаген (EDP), показали свою эффективность в восстановлении иммунной функции тимуса в экспериментах на животных и при клиническом применении у людей (при лучевой и химиотерапии онкологических больных, при тимэктоми, при угнетении процессов регенерации).

В различных научных центрах мира проводятся серьезные исследования по созданию новых таргетных иммуномодулирующих препаратов (рекомбинантные вакцины, персонифицированные дендритные вакцины, генно-инженерные моноклональные антитела) для лечения больных с онкологическими заболеваниями, аутоиммунопатологией, невротическими болезнями,

сахарным диабетом I типа и другими очень тяжелыми нарушениями [12, 35, 37].

Так, например, в Институте иммунофизиологии и на кафедре аллергологии и иммунологии РУДН совместно с НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова ведутся активные исследования по созданию таргетной дендритной вакцины против рака мочевого пузыря.

Иммунная система способна распознавать и разрушать опухолевые клетки. Решающую роль в опухолеассоциированной иммуносупрессии играет нарушение регуляции взаимодействия сигналов с соответствующих костимуляторов и коингибиторов рецепторов, так называемых «контрольных точек иммунитета» – immune “checkpoints”, модулирующих процесс активации Т-лимфоцитов – основных участников противоопухолевого иммунитета. Применение в клинике при ряде злокачественных опухолей mAb против некоторых негативных регуляторов иммунитета, таких как молекулы CTLA-4 и PD-1/PD-L1, имело значительный терапевтический успех [7, 34, 35].

Оригинальный, принципиально новый и высоко эффективный метод иммунотерапии рака, разработанный американским ученым Джеймсом Эллисоном из Техасского университета. Вместо того чтобы нацеливаться на специфические опухоли, он изучал специфический белок CTLA-4 (CD 152), подавляющий способность иммунной системы атаковать клетки опухоли, и обнаружил, что блокирование этого белка, образно говоря «спускает с привязи» Т-клетки иммунной системы, и они целенаправленно начинают уничтожать опухолевые клетки. Наиболее эффективный результат был получен у пациентов с меланомой при использовании CTLA-4 моноклональных антител (Ипилимумаба). Клиническую эффективность также продемонстрировали анти-PD-L1 и PD-L2 моноклональных антител (Ниволумаб и Пембролизумаб).

Очень перспективными при изучении проблем иммунотерапии рака является исследование молекулярно-генетических аспектов регуляции противоопухолевого иммунитета в контексте создания и клинического применения иммуноопосредованных таргетных противоопухолевых вакцин, опухолеспецифических клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток.

Таким образом, чуть более чем за 100-летнюю историю был пройден путь от начала применения иммунотерапии (первого использования дифтерийного анатоксина при лечении дифтерии) к персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии и иммунореабилитации.

Мы находимся на начальном этапе новой эры, на пороге достижений в клинической иммунологии, которые будут способствовать разработке новых эффективных методов персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии и иммунореабилитации и тем самым улучшению качества лечения больных с нарушенной функцией иммунной системы.

Литература

1. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимаков С.С., Сепиашвили Р.И. «Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабо-

раторных животных.» *Аллергология и иммунология* **13(4)**: 314–320, 2012.

2. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Тучные клетки и гистамин: физиологическая роль.» *Аллергология и иммунология* **4(3)**: 29, 2003.
3. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* **11(3)**: 213–223, 2010.
4. Бережная Н.М., Чекун В.Ф., Сепиашвили Р.И. «Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин е в противоопухолевой защите.» *Аллергология и иммунология* **6(1)**: 38, 2005.
5. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* **5(2)**: 300, 2004.
6. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Аутоиммунные заболевания в пожилом и старческом возрасте.» *Аллергология и иммунология* **10(3)**: 325–332, 2009.
7. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н и др. «Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа.» *Злокачественные опухоли* №1: 24–30, 2015.
8. Малашхиа Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашхиа Н.Ю. «Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция).» *Int. J. Immunorehabilitation* № 2: 53, 1996.
9. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC.» *Астма* **1(1)**: 44, 2000.
10. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Лейкотриены и бронхиальная астма.» *Астма* **7(1-2)**: 25–32, 2006.
11. Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. «Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции.» *Цитокины и воспаление* **5(2)**: 3–14, 2006.
12. Северин Е.С. «Новые подходы к избирательной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки.» *Успехи химии* **84(1)**: 43–60, 2015.
13. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
14. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* **2(1)**: 5, 2000.
15. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
16. Сепиашвили Р.И. «Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике.» *Аллергология и иммунология* **3(3)**: 325, 2002.
17. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье»), 352 с., 2015.
18. Сепиашвили Р.И. Р. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова «Физиология естественных киллеров» (Москва), 2005.
19. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс.физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
20. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1.» *Иммунология* **27(1)**: 46–51, 2006.
21. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22. 2008.
22. Сепиашвили Р.И., Корженевский А.А. «Дифференцированная иммунотерапия при хирургических гнойно-воспалительных заболеваниях.» *Аллергология и иммунология* **10(1)**: 5–16, 2009.
23. Сепиашвили Р.И., Малашхиа Ю.А. «Мозг – один из центральных органов иммунной системы.» *Int. J. Immunorehab.* №1: 3, 1995.
24. Сепиашвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш., Балаболкин И.И., Славянская Т.А., Лопарев А.М., Шукина О.В. «Серевент и фликсотид: высокая терапевтическая эффективность их комбинации при бронхиальной астме у детей.» *Int. J. Immunorehab.* №7: 63, 1997.
25. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* №11: 5, 1999.
26. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Дорофеева И.В. «Открытие фагоцитоза и обоснование фагоцитарной теории в историко-научном освещении.» *Аллергология и иммунология* **4(3)**: 10–14, 2003.
27. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Карпюк В.Б. «Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии.» *Астма* **2(2)**: 5–14, 2001.
28. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Карпюк В.Б. «Роль оксида азота при бронхиальной астме.» *Астма* **4(4)**: 39–45, 2003.
29. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В. «Апоптоз в иммунологических процессах.» *Аллергология и иммунология* **1(1)**: 15–23, 2000.
30. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* **5(1)**: 42, 2004.
31. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. «Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 11: 70, 1999.
32. Тепляшин А.С., Шарифуллина С.З., Чупкиова Н.И., Сепиашвили Р.И. «Перспективы использования мультитентных мезенхимных стро-мальных клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей.» *Аллергология и иммунология* **7(2)**: 189–198, 2006.
33. Хавинсон В.Х. «Пептидная регуляция старения» (СПб.: Наука) 2009.
34. Baksh K., Weber J. “Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations.” *Semin. Oncol.* **42**: 363–377, 2015.
35. Balueva I.A., Novik A.V. “Prognostic and predictive significance of HLA expression in patients with melanoma receiving immunotherapy.” *J DDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* **11(Suppl. s7)**: 71, 2013.
36. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. “The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo.” *Fiziolohichnyi zhurnal* (Ukraine) **59(6)**: 50–57, 2013.
37. Li X., Hu W., Zheng X., Zhang C., Du P., Zheng Z., Yang Y., Wu J., Ji M., Jiang J., Wu C. “Emerging immune checkpoints for cancer therapy.” *Acta Oncol.* **11**: 1–8, 2015.

From immunotherapy to personalized targeted immunomodulating therapy and immunorehabilitation

Revaz Sepiashvili

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow
Institute of Immunophysiology, Moscow

Development and introduction in practical medicine of modern clinical-biological tests of the assessment of various links of the immune system function, rapid data growth of its leading role in the pathogenesis in the development of the majority of acute and chronic diseases, raised a question of the development of medical immunomodulators of new generation and new methods of immunorehabilitation making the personalized target impact on the immune system in general and on its various links in particular.

Main stages of the formation and introduction of modulating therapy are described (immunotherapy – immunosuppression – immunocorrection – immunomodulation – immunorehabilitation, as well as modern application of personalized target immunomodulatory therapy in allergic diseases, different types of oncopathology and AIDS are given.

Key words: *immune system, allergy, oncological diseases, immunomodulators, immunorehabilitation, personalized target immunotherapy, dendritic vaccines, allergy vaccines, HIV, AIDS.*

Календарь конференций



3–7 марта 2016

КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО АЛЛЕРГИИ, АСТМЕ И ИММУНОЛОГИИ (ААААИ)

Лос-Анджелес, США



12–15 марта 2016

ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АСТМЕ *Мадрид, Испания*



АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ. МЕЖДУНАРОДНЫЕ СОГЛАСИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Т.А. Славянская^{1,2}, В.В. Деркач^{2,3}

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Институт иммунофизиологии, Москва,

³Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) по-прежнему актуальна и является единственным патогенетически обусловленным методом лечения, изменяющим течение аллергических заболеваний (АЗ) и действующим на все звенья аллергического процесса. В обзоре проанализированы Согласительные документы по АСИТ, подготовленные рабочими группами EAACI, WAO, AAAAI, ACAAI, а также научные, клинические и обзорные статьи по данной тематике, выпущенные за последние годы. Результаты научных исследований, системных и мета-анализов подтверждают клиническую эффективность АСИТ при различных АЗ. Для достижения долгосрочной толерантности к аллерген-индуцированным АЗ разрабатываются как модифицированные/рекомбинантные аллергены с использованием вспомогательных веществ (адъювантов), так и новые альтернативные способы (пероральный, интратрахеальный, интраназальный, сублингвальный) и схемы введения аллергенов. Усовершенствование подкожного метода АСИТ и появление сублингвальной иммунотерапии открывает перспективу ее использования как у взрослых, так и у детей. Эксперты в области иммунотерапии представили современные данные о патогенетических механизмах АСИТ, определили алгоритм назначения, новые подходы для ее проведения, методологию учета клинически значимых неблагоприятных системных реакций у детей и взрослых, обозначили роль АСИТ в лечении АЗ на современном этапе, а также указали на неудовлетворенные потребности, требующие пристального внимания ученых и клиницистов.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергические заболевания, иммунная толерантность, аллергены, методы иммунотерапии, клиническая эффективность, побочные реакции, согласительные документы.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор медицинских наук Т.А. Славянская
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
117513 Москва, ул. Островитянова, 4
E-mail: tslavyanskaya@gmail.com

УДК 616-084,616-085,616-08-039.34,616.37

Аллергия в настоящее время приобретает глобальные масштабы. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит аллергию к шести наиболее часто встречающимся патологиям, имеющим хроническое течение и затрагивающим в большей степени детское население [1–11, 17, 18, 28]. Только в Европе за последнее время от аллергии пострадало более 150 млн человек, а число больных аллергией в России увеличилось на 20%. Согласно данным ВОЗ, аллергические заболевания (АЗ) имеют от 20 до 40% жителей нашей планеты. По прогнозам специалистов к 2015 году в России от той или иной формы аллергии будет страдать половина россиян. За последние 10 лет распространенность экземы выросла с 13 до 16%, аллергического ринита – с 9,8 до 10,1%, бронхиальной астмы – с 18,4 до 20,9%. В наибольшей степени уровень АЗ увеличился в густонаселенных странах, что может иметь серьезные последствия для практического здравоохранения [12].

Метод аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) был предложен Leonard Noon и John Freeman

более 100 лет назад, в 1911 году, для лечения АЗ [33, 57]. Несмотря на это, АСИТ и на сегодняшний день не потеряла своей актуальности и представляет собой единственный, патогенетически обусловленный метод лечения IgE-опосредованных АЗ, действующий на все звенья аллергического процесса и способный изменить их естественное течение. АСИТ осуществляет очень ранние эффекты десенсибилизации, модулирует Т- и В-клеточные ответы (подавляет эффекторные Th1, Th2 и Th17 клетки и индукцию аллерген-специфических IgE и IgG4), а также ингибирует миграцию эозинофилов, базофилов и тучных клеток в ткани. При этом регуляторные Т-клетки (Treg) определены как ключевые регуляторы иммунологических процессов периферической толерантности к аллергенам [20–24, 26, 41, 49, 65, 66, 70, 72].

АСИТ может не только эффективно снижать симптомы АЗ, изменять их естественное течение, но и обеспечить долгосрочный эффект лечения, предотвратить прогрессирование заболевания [4, 14–16, 24, 33, 51–57,

Т.А. Славянская, В.В. Деркач

80–82], что особенно актуально для детей. Еще в 1997 году ВОЗ было признано, что иммунотерапия при АЗ дыхательных путей является более эффективной для детей, чем для взрослых [63].

Использование АСИТ наиболее оправдано при аллергическом рините (АР), аллергической бронхиальной астме (БА), аллергических конъюнктивитах, инсектной аллергии, где была доказана ее клиническая эффективность [30, 87]. Некоторые авторы указывают на роль подкожной АСИТ (ПКИТ) не только как метода лечения, но также как профилактической стратегии уменьшения прогрессирования заболеваний от АР до БА, для профилактики атопий и появления новой сенсибилизации, полагая, что намного важнее предотвратить развитие заболевания, чем его лечить [44, 71, 77]. Однако клиническое применение ПКИТ может быть ограничено риском развития нежелательных побочных эффектов, как системных, так и местных, и частым посещением врача при наращивании дозы терапии. Именно это является одним из аргументов противников проведения ПКИТ. Системные аллергические реакции могут варьировать по тяжести от легкого ринита до анафилаксии, вплоть до фатальной остановки сердца. Сывороточная болезнь встречается крайне редко, возможно обострение основного АЗ. Местные реакции проявляются в виде покраснения, зуда и отека в месте инъекции.

Как правило, для проведения АСИТ отбирают аллергены, провоцирующие симптомы АЗ и вызывающие сенсибилизацию организма у данного пациента. Любой протокол проведения АСИТ – инъекционный (подкожный) или не инъекционный (в основном, сублингвальный или пероральный) включает два этапа: этап наращивания дозы и этап поддерживающей терапии.

В четырех ретроспективных исследованиях J.A. Kannan и T.G. Epstein [59–61, 67] попытались проанализировать факторы риска смертельных и не смертельных реакций на АСИТ. В ходе исследований были установлены факторы риска, связанные с ПКИТ, среди которых были: неконтролируемая БА; имеющиеся ранее системные реакции у пациента; использование не отработанных схем дозирования аллергена во время пика сезона пыльцы, а также времени и дозы введения адреналина; недостаточное время для ожидания реакции на ПКИТ; сопутствующий прием бета-блокатора и ангиотензин-превращающего фермента (ингибитор АПФ), при котором использовали схему ускоренного наращивания дозы.

В своей работе S. Dreborg [57] провел анализ 1186 исследований, в которых использовали ПКИТ и СЛИТ (в виде таблеток или капель). Было установлено, что только 37 исследований были выполнены правильно. Этот факт иллюстрирует низкий уровень разработки и оценки иммунотерапии. Различия в исследованиях между используемыми аллергенами, дозами, схемами, системой оценки АСИТ, методом введения и т. п., явились препятствием для сопоставимости полученных результатов и определения наиболее эффективных форм АСИТ.

Использование разнообразных условий проведения АСИТ, а также отсутствие единой классификации для оценки неблагоприятных реакций не позволило сопо-

ставить полученные данные между собой. В связи с этим возникла необходимость создания единой системы классификации системных реакций и правил по предотвращению их возникновения при ПКИТ [25, 47, 84].

В 2010 году Всемирная организация по аллергии (WAO) представила классификацию системных реакций при ПКИТ [47], а Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) опубликовало руководящие принципы для иммунотерапии детей с использованием комбинированной оценки симптомов и лекарств с помощью четырехбалльной системы, предложенной FDA [58].

В 2013–2015 гг. появились работы [60, 69], в которых проведен анализ развития местных и системных реакций на ПКИТ. Американская академия и Американский колледж по аллергии, астме и иммунологии (AAAAI/ACAAI) [60] в своем отчете за 2008–2011 гг. представили итоги ежегодного обследования пациентов, получавших ПКИТ, и связанных с ней системных реакций различной степени тяжести. Было показано, что, если до 2002 года насчитывалось 3–4 смертельных случая в год, то за отчетный период зарегистрированные системные аллергические реакции не приводили к летальному исходу, что, прежде всего, было связано с более универсальным скринингом больных АЗ, регулированием дозы в течение сезона пыльцы, а также соответствующей премедикацией [45].

Для учета клинически значимых неблагоприятных системных реакций у детей и взрослых от иммунотерапии (ПКИТ и СЛИТ) при лечении АЗ Европейская академия по аллергии, астме и клинической иммунологии (ЕААСИ) в 2014 году разработала методологию (три анкеты: опросники для врача, для пациента, анкета учета неблагоприятных реакций), которая учитывала следующие факторы: характеристику пациента (тяжесть АЗ, сопутствующие заболевания, факторы риска); тип экстракта аллергена и его характеристику; путь введения АСИТ (ПКИТ или СЛИТ); стартовую дозу антигена; схему введения АСИТ; опыт лечащего врача в раннем выявлении и лечении системных реакций [36].

Ведущие научные сообщества, такие как ЕААСИ, WAO, AAAAI/ACAAI в последние годы опубликовали ряд статей и согласительных документов, регламентирующих использование АСИТ, а также рассматривающих ее как важную методику лечения для пациентов с АЗ [33–35, 39, 47, 48, 78, 79]. В согласительных документах оговаривается, что работы, подтверждающие эффективность ПКИТ, в основном проведены при респираторной аллергии у взрослых. Тем не менее, использование ПКИТ у детей показало умеренную эффективность при БА, что привело к значительному сокращению доз кортикостероидов при базисной терапии. Однако у детей с тяжелой БА ПКИТ пока не нашла широкого применения. Уровень оценки эффективности при проведении ПКИТ у детей достаточно низкий в связи с возможными нежелательными побочными реакциями.

В связи с этим в последние годы усилиями большой группы ученых были созданы совершенно новые предпосылки, а затем появились и четкие рекомендации по использованию усовершенствованного способа АСИТ –

сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ), обладающей рядом преимуществ перед ПКИТ, а также раскрыты ее иммунологические механизмы [31, 38–40, 42, 43, 46, 74, 75].

Полученные обнадеживающие данные по использованию СЛИТ у взрослых (по результатам клинической эффективности и высокому профилю безопасности), хоть и значительно превосходят по количеству исследования на детях, также требуют доработки, накопления достаточной доказательной базы, проведения длительных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Особенно это касается регламентации некоторых вопросов, которые до сих пор остаются без ответа, например, эффективность СЛИТ при тяжелом течении АЗ, контроль, дозировка, лекарственная форма, продолжительность, а также возможность переноса на детей положительных результатов СЛИТ, полученных на взрослых [34, 35, 39, 48, 57, 68, 74].

По данным некоторых авторов [19, 29, 37, 39, 46, 50, 62, 83, 85, 86, 89], СЛИТ оказалась эффективной и безопасной альтернативой ПКИТ, особенно для детей, так как обеспечивала возможность проведения лечения в домашних условиях и высокий профиль безопасности относительно тяжелых системных реакций у детей (после использования СЛИТ отмечены лишь единичные случаи анафилаксии, летальных исходов не было зарегистрировано). Тем не менее, оба метода АСИТ для обеспечения клинического эффекта требуют регулярно применения в течение нескольких лет.

В связи с этим для достижения долгосрочной толерантности к различным аллерген-индуцированным АЗ разрабатываются как модифицированные/рекомбинантные аллергены с использованием вспомогательных веществ (адъювантов), так и новые альтернативные способы (пероральный, внутривенный, накожный, интраназальный, сублингвальный) и схемы введения аллергенов [31, 46].

Эксперты ЕААСИ в области иммунотерапии сделали выводы о том, что АСИТ считается оптимальной, если она обеспечивает безопасность, клиническую эффективность, удобство для пациента, доступную стоимость и долгосрочный эффект от лечения. Использование при ПКИТ антигистаминных препаратов позволяет увеличить дозу аллергена для достижения эффекта при лечении. Для аэроаллергенов продолжительность ПКИТ

должна быть не менее трех лет. Сезонное лечение препаратами для СЛИТ должно продолжаться не менее 8 недель [33].

В продвижении СЛИТ сделаны значительные шаги вперед. Так, показана эффективность СЛИТ у взрослых и детей при АР [27, 39, 76, 88] и БА [32, 39]. Тем не менее, сравнительных исследований по эффективности между ПКИТ и СЛИТ недостаточно, особенно у детей, они неоднородны и остается еще много неясных вопросов. Для получения сравнимых клинических результатов по СЛИТ необходимо гармонизировать методологию, в частности, отработать дозу, схему, унифицировать условия выбора экстрактов аллергенов от различных производителей для АСИТ, разработать критерии отбора пациентов, установить продолжительность лечения, наладить отчетность и др. [39, 73]. Решению именно этих практических вопросов, связанных с методологией клинических испытаний, нормативными стандартами, безопасностью и эффективностью СЛИТ для детей, было посвящено последнее обновление по СЛИТ, которое опубликовала WAO в 2014 году [39]. Усовершенствование подкожного метода АСИТ и появление СЛИТ открывает перспективу ее использования как у взрослых, так и у детей.

В 2015 году подготовлен единый Международный консенсус по иммунотерапии аллергии, который опубликован под эгидой ЕААСИ/ААААИ/АСААИ/WAO. Согласительный документ отражает общие взгляды ведущих международных организаций на проблему специфической иммунотерапии на современном этапе [64]. В документе большое значение придается новейшим методам АСИТ; анализу сильных и слабых ее сторон; выбору и качеству аллергенов, а также конкретным клиническим показаниям для проведения АСИТ при различных АЗ и ее безопасности.

Таким образом, усилиями ведущих ученых и рабочих групп международных обществ по аллергии, астме и иммунологии были не только продемонстрированы последние достижения в области изучения АСИТ, раскрыты ее иммунологические механизмы и показана клиническая эффективность при АЗ с использованием различных методов проведения, но и выявлены неудовлетворенные потребности, требующие пристального внимания ученых и клиницистов.

Литература

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* 11(3): 213–223, 2010.
2. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* 5(2): 300, 2004.
3. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Аутоиммунные заболевания в пожилом и старческом возрасте.» *Аллергология и иммунология* 10(3) 325–332, 2009.
4. Деркач В.В., Славянская Т.А. «Атопический дерматит у детей: особенности терапии и качество жизни.» *Вест. нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова* 3(8): 86–88, 2013.
5. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC.» *Астма* 1(1): 44, 2000.
6. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Лейкотриены и бронхиальная астма.» *Астма* 7(1-2): 25–32, 2006.
7. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
8. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
9. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
10. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: парахриновая регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.

11. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
12. Сепиашвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш., Славянская Т.А., Тарасова С.В. «Распространенность симптомов астмы и атопии среди детей СВАО г. Москвы по критериям ISAAC и объективным данным.» *Int. J. Immunorehabilitation* 10: 168–173, 1998.
13. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* №11: 5, 1999.
14. Славянская Т.А., Деркач В.В. «Тяжелые формы атопического дерматита у детей: как избежать осложнений?» *Вестн. последиплом. мед. образ.* 4: 47–48, 2014.
15. Славянская Т.А., Деркач В.В. «Современные подходы к управлению среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом у детей.» *Аллергология и иммунология* 16(2): 219, 2015.
16. Славянская Т.А., Деркач В.В., Сангидорж Б. «Атопический дерматит у детей: комбинированная иммунотерапия осложненных форм заболевания.» *Росс. иммунол. журн.* 8(3): 727–729, 2014.
17. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* 5(1): 42, 2004.
18. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. «Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 11: 70, 1999.
19. Ahmadiashfar A., Maarefvand M., Taymourzade B., Mazloomzadeh S., Torabi Z. —Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with rye grass pollen allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study.” *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 11: 175–181, 2012.
20. Akdis C.A., Akdis M. —Mechanisms of allergen-specific immunotherapy.” *J. Allergy Clin. Immunol.* 127: 18–27, 2011.
21. Akdis C.A., Akdis M. —Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs.” *J Clin Invest.* 124: 4678–4680, 2014.
22. Akdis M., Akdis C.A. —Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens.” *J. Allergy Clin. Immunol.* 133: 621–631, 2014.
23. Akdis C.A., Akdis M. —Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens.” *World Allergy Organization J.* 8: 17, 2015.
24. Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. —Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy” *Allergy Asthma Immunol. Res.* 3: 11–20, 2011.
25. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Malling H.J., Valovirta E. —EAACI, Immunotherapy Task Force: Standards for practical allergen-specific immunotherapy.” *Allergy* 61(Suppl. 82): 1–20, 2006.
26. Álvaro M., Sancha J., Larramona H., Lucas J.M., Mesa M., Tabar A.I., Martínez-Canavate A. —Allergen-specific immunotherapy: Update on immunological mechanisms.” *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 41(4): 265–272, 2013.
27. Baron-Bodo V., Batard T., Nguyen H., Fréreux M., Horiot S., Harwanegg C., Bergmann K.C., de Beaumont O., Moingeon P. —Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy.” *Clin. Exp. Allergy* 42(10): 1510–1518, 2012.
28. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. —The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation *in vivo.*” *Fiziolohichniy zhurnal (Ukraine)* 59(6): 50–57, 2013.
29. Blaiss M., Maloney J., Nolte H., Gawchik S., Yao R., Skoner D.P. —Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents.” *J. Allergy Clin. Immunol.* 127: 64–71, 2011.
30. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. —Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases—A WHO position paper.” *J. Allergy Clin. Immunol.* 102(4): 558–562, 1998.
31. Burks A.W., Calderon M.A., Casale T., Cox L., Demoly P., Jutel M., Nelson H., Akdis C.A. «Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report.» *J. Allergy Clin. Immunol.* 131(5): 1288–1296, 2013.
32. Calamita Z., Saconato H., Pela A.B., Atallah A.N. —Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method.” *Allergy* 61: 1162–1172, 2006.
33. Calderon M., Cardona V., Demoly P. —One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions.” *Allergy* 67: 462–476, 2012.
34. Calderón M., Gerth van Wijk R., Eichler I. —Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement.” *Pediatric Allergy Immunol.* 23: 300–306, 2012.
35. Calderon M.A., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bousquet J., Sheikh A., Frew A., Scadding G., Bachert C., Malling H.J., Valenta R., Bilo B., Nieto A., Akdis C., Just J., Vidal C., Varga E.M., Alvarez-Cuesta E., Bohle B., Bufe A., Canonica W.G., Cardona V., Dahl R., Didier A., Durham S.R., Eng P., Fernandez-Rivas M., Jacobsen L., Jutel M., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Lötval J., Moreno C., Mosges R., Muraro A., Niggemann B., Pajno G., Passalacqua G., Pfaar O., Rak S., Senna G., Senti G., Valovirta E., van Hage M., Virchow J.C., Wahn U., Papadopoulos N. —EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy.” *Clin. Transl. Allergy* 2(1): 20, 2012.
36. Calderon M.A., Rodríguez del Rio P., Vidal C., Just J., Pfaar O., Linneberg A., Demoly P. —An EAACI-European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): the methodology.” *Clin. Transl. Allergy* 4: 22, 2014.
37. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Bousquet P.J., Lockey R.F., Malling H.J., Passalacqua G., Potter P., Valovirta E. —Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce.” *Allergy* 62: 317–324, 2007.
38. Canonica G.W., Bousquet J., Casale T., Lockey R.F., Baena-Cagnani C.E., Pawankar R., Potter P.C., Bousquet P.J., Cox L.S., Durham S.R., Nelson H.S., Passalacqua G., Ryan D.P., Brozek J.L., Compalati E., Dahl R., Delgado L., van Wijk R.G., Gower R.G., Ledford D.K., Filho N.R., Valovirta E.J., Yusuf O.M., Zuberbier T., Akhanda W., Almarales R.C., Ansotegui I., Bonifazi F., Ceuppens J., Chivato T., Dimova D., Dumitrescu D., Fontana L., Katelaris C.H., Kaulsay R., Kuna P., Larenas-Linnemann D., Manoussakis M., Nekam K., Nunes C., O’Hehir R., Olaguibel J.M., Onder N.B., Park J.W., Priftanji A., Puy R., Sarmiento L., Scadding G., Schmid-Grendelmeier P., Seberova E., Sepiashvili R., Solé D., Togias A., Tomino C., Toskala E., Van Bever H., Vieths S. —Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009.” *Allergy* 64(Suppl 91): 1–59, 2009.
39. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., Baena-Cagnani C.E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderón M., Compalati E., Durham S.R., van Wijk R.G., Larenas-Linnemann D., Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosário N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovirta E., Van Bever H., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O. —Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update.” *World Allergy Organ J.* 7(1): 6, 2014.
40. Casale T., Canonica G.W., Bousquet J., Cox L., Nelson H., Passalacqua G. —Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy (SLIT) clinical trials.” *J Allergy Clin Immunol.* 124: 665–670, 2009.
41. Casale T.B., Stokes J.R. «Immunotherapy: What lies beyond?» *J. Allergy Clin. Immunol.* 133(3): 612–619, 2014.

42. Compalati E., Braido F., Canonica W.G. —Sublingual immunotherapy: recent advances." *Allergol. Int.* **62(4)**: 415–423, 2013.
43. Compalati E., Passalacqua G., Bonini M., Canonica G.W. —The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis." *Allergy* **64**: 1570–1579, 2009.
44. Compalati E., Rogkakou A., Passalacqua G., Canonica G.W. —Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review." *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **12(4)**: 427–433, 2012.
45. Coop C.A. —Local reactions from subcutaneous allergen immunotherapy." *Immunotherapy* **5(12)**: 1339–1345, 2013.
46. Cox L., Compalati E., Kundig T., Larche M. —New directions in immunotherapy." *Curr. Allergy Asthma Rep.* **13(2)**: 178–195, 2013.
47. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R.F., Passalacqua G. —Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System." *J. Allergy Clin. Immunol.* **125(3)**: 569–574, 2010.
48. Cox L., Nelson H., Lockey R., Calabria C., Chacko T., Finegold I., Nelson M., Weber R., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Khan D.A., Lang D.M., Nicklas R.A., Oppenheimer J., Portnoy J.M., Randolph C., Schuller D.E., Spector S.L., Tilles S., Wallace D. —Allergen immunotherapy: a practice parameter third update." *J. Allergy Clin. Immunol.* **127**: S1–S55, 2011.
49. Darsow U., Forer I., Ring J. —Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema." *Curr. Allergy Asthma Rep.* **11(4)**: 277–283, 2011.
50. de Bot C.M., Moed H., Berger M.Y., Roder E., Hop W.C., de Groot H., de Jongste J.C., van Wijk R.G., Bindels P.J., van der Wouden J.C. —Bilingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care." *Pediatr. Allergy Immunol.* **23**: 150–158, 2012.
51. Derkach V., Slavyanskaya T. —Combined immunotherapy in children with atopic dermatitis: rationale for application." *Allergy, Asthma & Immunopharmacology: from Genes to Clinical Management.* (Ed. R. Sepiashvili) *MEDIMOND Int. Proc.* 63–67, 2014.
52. Derkach V., Slavyanskaya T. —Comparative analysis of pharmacoeffectiveness of various programs of immunotropic therapy of children with atopic dermatitis." *Allergy, Asthma & Immunopharmacology: from basic sciences to clinical management.* (Ed. R. Sepiashvili) *MEDIMOND Int. Proc.* 43–45, 2013.
53. Derkach V., Slavyanskaya T. —Cost-effectiveness of immunotropic therapy for children with atopic dermatitis." *World Allergy Organization J. Suppl.* **1(6)**: 228, 2013.
54. Derkach V., Slavyanskaya T. —Severe atopic dermatitis and quality of life in children during background therapy." *J. Allergy Clin. Immunol. Suppl.*, **131(2)**: Ref.129, 2013.
55. Derkach V., Slavyanskaya T. —Comparative characteristic of effectiveness of immunotherapy of children with atopic dermatitis." *Allergy, Asthma & Immunopharmacology: Recent Advances in understanding and Management.* (Ed. R. Sepiashvili) *MEDIMOND Int. Proc.* 45–49, 2015.
56. Derkach V., Slavyanskaya T. —Effectiveness of immunotherapy in children with atopic dermatitis." *Int. J. on Immunoreh.* **17(1)**: 9–12, 2015.
57. Dreborg S. «Evaluation of allergen immunotherapy." *J. Allergy Clin. Immunol. Practice* **3(2)**: 267–268, 2015.
58. —EMA/PDCO Standard Paediatric Investigation Plan for Allergen Products for Specific Immunotherapy." In: *Evaluation HMDA*, European Medicines Agency (EMA), 2010.
59. Epstein T.G., Liss G.M., Murphy-Berendts K., Bernstein D.I. —AAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions?" *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **110(4)**: 274–278, 2013.
60. Epstein T.G., Liss G.M., Murphy-Berendts K., Bernstein D.I. —AAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008–2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions." *J. Allergy Clin. Immunol. Practice* **2(2)**: 161–167, 2014.
61. Epstein T.G., Liss G.M., Murphy-Berendts K., Bernstein D.I. —Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2." *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **107(5)**: 426–431, 2011.
62. Frati F., Ridolo E., Fuiano N., Barberi S., Dell'Albani I., Landi M., Ricciardi L., Scala G., Incorvaia C. —Safety of sublingual immunotherapy in children." *Expert Opin. Drug Saf.* **13(7)**: 947–953, 2014.
63. Ibáñez Sendín M.D. —Evaluation of the pediatric aspects of the WHO document and meta-analysis of immunotherapy." *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* **28(3)**: 82–89, 2000.
64. Jutel M., Agache I., Bonini S., Burks A. W., Calderon M., Canonica W., Cox L., Demoly P., Frew A.J., O'Hehir R., Kleine-Tebbe J., Muraro A., Lack G., Larenas D., Levin M., Nelson H., Pawankar R., Pfaar O., van Ree R., Sampson H., Du Toit G., Werfel T., Gerth van Wijk R., Zhang L., Akdis C.A. —International consensus on allergy immunotherapy." *J. Allergy Clin. Immunol.* **136**: 556–568, 2015.
65. Jutel M., Akdis C.A. —Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy." *Allergy* **66**: 725–732, 2011.
66. Jutel M., Van de Veen W., Agache I., Azkur K.A., Akdis M., Akdis C.A. —Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development." *Allergol. Int.* **62(4)**: 425–433, 2013.
67. Kannan J.A., Epstein T.G. —Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys?" *Curr. Allergy Asthma Rep.* **13(4)**: 381–388, 2013.
68. Leung T.N., Hon K.L. —Eczema therapeutics in children: what do the clinical trials say?" *Hong Kong Med. J.* **21(3)**: 251–260, 2015.
69. Lieberman Ph., Tankersley M. —Significance of large local reactions that occur during allergen immunotherapy." *J. Allergy Clin. Immunol.: In Practice* **3(2)**: 310–311, 2015.
70. Moingeon Ph. —Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: Practical implications for the clinician." *J. Allergy Clin. Immunol. In Practice* **1(3)**: 228–241, 2013.
71. Nankervis H., Pynn E.V., Boyle R.J., Rushton L., Williams H.C., Hewson D.M., Platts-Mills T., Nelson H.S. —Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness." *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **31(2)**: 211–226, 2011.
72. Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M., Akdis C.A. —Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work." *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **107**: 381–392, 2011.
73. Passalacqua G. —Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials." *World Allergy Organ J.* **7(1)**: 21, 2014.
74. Passalacqua G., Baena Cagnani C., Bousquet J., Canonica G.W., Cox L., Durham S., Larenas Linnemann D., Ledford D., Potter P., Rosario N., Wallace D., Lockey R.F. «Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language.» *J. Allergy Clin. Immunol.* **132**: 93–98, 2013.
75. Passalacqua G., Compalati E., Canonica G.W. —Sublingual immunotherapy: clinical indications in the WAO-SLIT Position Paper." *World Allergy Organ J.* **3(7)**: 216–219, 2010.
76. Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani C., Huerta J., Passalacqua G., Canonica G.W. —Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials." *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **97**: 141–148, 2006.
77. Quynh T. Tran, Lieberman J.A. —Allergy immunotherapy: target for primary prevention of atopy?" *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* **114(3)**: 162–163, 2015.
78. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gelmetti C., Gieler U., Lipozencic J., Luger T., Oranje A.P., Schäfer T., Schwennesen T., Seidenari S., Simon D., Ständer S.,

- Stingl G., Szalai S., Szepletowski J.C., Taïeb A., Werfel T., Wol- lenberg A., Darsow U. «Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I.» *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26(8):1045-1060, 2012.
79. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gelmetti C., Gieler U., Lipozencic J., Luger T., Oranje A.P., Schäfer T., Schwennesen T., Seidenari S., Simon D., Ständer S., Stingl G., Szalai S., Szepletowski J.C., Taïeb A., Werfel T., Wol- lenberg A., Darsow U. «Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II.» *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26 (9): 1176–1193, 2012.
80. Slavyanskaya T., Derkach V. —«ergen-specific immunotherapy, as a pathogenetically justified method of treatment of children with atopic dermatitis.» *Allergy, Asthma & Immunophysiology: from basic sciences to clinical management* (Ed. R. Sepiashvili) MEDIMOND Int. Proc. 39–41, 2013.
81. Slavyanskaya T., Derkach V. —«linical and immunologic charac- teristics of allergen-specific immunotherapy in children with atop- ic dermatitis» *World Allergy Organization J.* 6(1): 94, 2013.
82. Slavyanskaya T., Derkach V., Sangidorj B. —«opic dermatitis in children: cost-effectiveness comparative estimation of various immunotropic therapy programmes.» *Ann. Allergy, Asthma Immu- nol.* 113(5) Suppl. 1: A113, 2014.
83. Stelmach I., Kaluzinska-Parzyszek I., Jerzynska J., Stelmach P., Stelmach W., Majak P. —«mparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children.» *Allergy* 67: 312–320, 2012.
84. van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Fokkens W.J., Howarth P.H., Lund V., Malling H.J., Mygind N., Passali D., Scadding G.K., Wang D.Y. —«onsensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology.» *Al- lergy* 55(2): 116–134, 2000.
85. Wahn U., Klimek L., Ploszczuk A., Adelt T., Sandner B., Trebas- Pietras E., Eberle P., Bufe A. «High-dose sublingual immunothera- py with single-dose aqueous grass pollen extract in children is ef- fective and safe: a double-blind, placebo-controlled study.» *J. Al- lergy Clin. Immunol.* 130: 886–893, 2012.
86. Wahn U., Malling H.J., Kleine-Tebe J. —«blingual immunothera- py in children – ready for prime time?» *Pediatr. Allergy Immunol.* 21: 559–563, 2010.
87. Watanabe A.S., Fonseca L.A.M., Galvão C.E.S., Kalil J., Castro F.F.M. —«pecific immunotherapy using Hymenoptera venom: sys- tematic review.» *Sao Paulo Medical J.* 128 (1): 30–37, 2010.
88. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. —«blingual immunothera- py for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis.» *Al- lergy* 60: 4–12, 2005.
89. Yonekura S., Okamoto Y., Sakurai D., Horiguchi S., Hanazawa T., Nakano A., Kudou F., Nakamaru Y., Honda K., Hoshioka A., Shimojo N., Kohno Y. —«blingual immunotherapy with house dust extract for house dust-mite allergic rhinitis in children.» *Al- lergol. Int.* 59: 381–388, 2010.

Allergen-specific immunotherapy today. International position papers

T.A. Slavyanskaya^{1,2}, V.V. Derkach^{2,3}

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia

³Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

At present allergen specific immunotherapy (SIT) is still relevant and it is the only pathogenetic method of treat- ment that changes the course of allergic diseases (AD) and acting on all parts of the allergic process. The review presents the position paper on SIT prepared by EAACI, WAO, AAAAI, ACAAI working groups, as well as scien- tific, clinical and review articles on this subject, issued in recent years. The results of scientific research system and meta-analyzes confirm the clinical efficacy SIT in various AD. To achieve long term tolerance to a variety of allergen-induced AD there has been developing the modified/recombinant allergens using auxiliary substances (adjuvants) as well as new alternative methods (oral, intralymphatic, epicutaneous, intranasal, sublingual) and scheme administration of allergens. Improvement of the subcutaneous SIT method and the emergence of sublin- gual immunotherapy offer the prospect of its use, in both adults and children. Experts in the field of immunothera- py presented current data on pathogenetic mechanisms of SIT, identified the algorithm of its prescription, new ap- proaches to its implementation, the methodology of accounting the clinically significant adverse systemic reactions in children and adults, outlined the role of SIT in the treatment of AD at the current stage, and pointed to the unmet needs requiring the attention of scientists and clinicians.

Key words: allergen-specific immunotherapy, allergic diseases, immune tolerance, allergens, methods of immuno- therapy, clinical efficacy, adverse reactions, position papers.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИИ

Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, И.Ю. Карпук, О.В. Смирнова,
Л.Р. Выхристенко, О.В. Величинская, И.В. Семенова, В.В. Янченко

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь

Для диагностики аллергии предлагаются методы активации базофилов аллергенами с оценкой экспрессии CD203c и CD63 антигенов моноклональными антителами и связанных с базофилами IgE с помощью синтетического пептида, аналога FcεRI рецептора. Нейтрофил-зависимые аллергенспецифические реакции оценивали в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергенов. Для лечения аллергических заболеваний предлагается аутосерогистаминотерапия и низкодозовые пероральные аллерговакцины.

Ключевые слова: аллергия, базофилы, аллергенспецифические реакции, аутосерогистаминотерапия, аллерговакцины.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор медицинских наук Д.К. Новиков
Витебский государственный медицинский университет
210602 Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, 27
E-mail: all-vgmu@mail.ru

УДК 616.5-001, 616.155.36, 616-056.3-053.2

Аллергия – синдром гиперчувствительности и гиперреактивности организма на аллергены и неспецифические агенты, который реализуется клетками и гуморальными факторами системы иммунитета, нейроэндокринной, соединительнотканной, эпителиальной и другими системами и структурами. Поэтому этиопатогенетическая диагностика и лечение такого сложного и многоликого синдрома, как аллергия, должна быть основана на комплексе методов, обеспечивающих выявление (для диагностики) и коррекцию (для лечения) всех составляющих данного синдрома [1–3, 5, 6, 12–20].

К сожалению, представление у клиницистов об аллергии сузилось до ее полной «IgE-зависимости» и одного параметра диагностики – определения IgE в сыворотке крови, который скорее является пассивным свидетелем и только одного типа аллергической реакции, а не ее активным участником.

Только связанный с лейкоцитами: базофилами, эозинофилами и нейтрофилами, – IgE, будучи антителом, взаимодействующим с аллергеном, индуцирует выделение клетками медиаторов и ферментов, вызывающих аллергические реакции. Поэтому наиболее важными и точными диагностическими тестами аллергии являются те, которые основаны на определении *in vitro* или *in vivo* (в провокационных тестах) аллергенспецифических клеток, несущих IgE-антитела.

Тесты активации и дегрануляции базофилов

Исторически по адекватности оценки эффекторной функции базофилов, а также тучных клеток доминировал прямой тест дегрануляции базофилов под влиянием несущих высокоаффинный рецептор для IgE-антител (FcεRI). Затем появились методы оценки выделения

ими медиаторов – гистамина, лейкотриенов и ферментов – триптазы и др.

Новые возможности для оценки роли базофилов в аллергии возникли при детекции их активационных рецепторов и IgE-связанных молекул. Для этого наряду с моноклональными антителами против CD203c и CD63 антигенов нами предложено использовать IgE-связывающие синтетические пептиды, аналоги фрагмента активного центра FcεRI [11].

Фенотипирование лейкоцитов крови человека проводили с помощью проточного цитометра Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) и моноклональных антител: CD203c Mouse Anti-Human PE conjugate (NP4D6), ThermoScientific/Pierce; FcεR1 Mouse Anti-Human RPE conjugate (9E1), AbD Serotec; CD63 Mouse Anti-Human mAb (clone CLB-gran/12), FITC conjugate, Life Technologies; CD45 Mouse Anti-Human mAb (clone HI30), PE-Cy7 conjugate, Life Technologies. Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C, каталожный № A11894 (Beckman Coulter Inc., США).

Было изучено связывание пептида p₁₃₇₋₁₄₂FcεRIα-FITC в концентрации 1 мкг/мл с клетками, несущими высокоаффинный рецептор иммуноглобулина E, который выявляется моноклональными антителами. Среди p₁₃₇₋₁₄₂FcεRIα и FcεRIα-позитивных клеток была выделена субпопуляция ярких – p₁₃₇₋₁₄₂FcεRIα^{bright} клеток, которые фиксировались в каналах выше 101. Оказалось, что 100% FcεRIα клеток имели иммуноглобулины E, детектируемые пептидом p₁₃₇₋₁₄₂FcεRIα-FITC. На рисунке 1 приведен типичный пример двух дот-плотов, показывающих обнаружение иммуноглобулинов E, связанных с высокоаффинным рецептором FcεRIα при помощи пептида p₁₃₇₋₁₄₂FcεRIα-FITC.

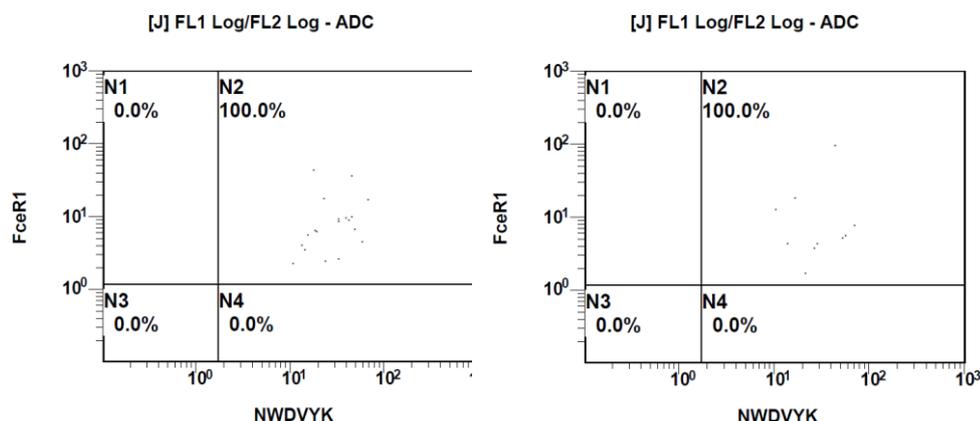


Рис. 1. Дот-плот ярких р₁₃₇₋₁₄₂FcεR1α-FITC клеток (концентрация пептида 1 мкг/мл).

Из всех клеток крови самое высокое связывание пептида р₁₃₇₋₁₄₂FcεR1α-FITC обнаруживалось в местах локализации анти-IgE антител (FcεR1 Mouse Anti-Human RPE conjugate (9E1)), связанных с высокоаффинным рецептором иммуноглобулина E базофилов.

Этот метод позволяет детектировать IgE-антитела, связанные с базофилами и другими лейкоцитами. Их концентрация на нейтрофилах была значительно меньше, чем на базофилах.

Нейтрофил-зависимые аллергические реакции

На мембранах всех лейкоцитов, в том числе нейтрофилов имеются Fc-рецепторы для иммуноглобулинов различных изотипов. В норме нейтрофилы (рис. 2) имеют низкоаффинные (FcγRIII) и среднеаффинные (FcγRII) рецепторы для IgG; низкоаффинный рецептор – FcεRII (CD23) и галектин-3 (лектин, галактозид), связывающий IgE. У больных аллергией экспрессия рецепторов, связывающих IgE, усиливается и появляются высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεR1) и IgG (FcγRI-CD64) [22–24]. Связывание этими рецепторами соответствующих иммуноглобулинов, являющихся антителами, позволяет нейтрофилам атопиков специфично участвовать в реакциях с аллергенами. Такие нейтрофильные и эозинофильные реакции мы обозначили [10] как особый тип аллергии – «гранулоцитопосредованные реакции». Нейтрофилы при этом выделяют ферменты (миелопероксидазу, эластазу и др.), медиаторы и цито-

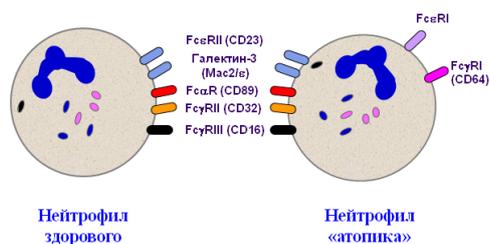


Рис. 2. FcIg-рецепторы нейтрофилов при аллергии.

кины (рис. 3). Одновременно в них наблюдается респираторный взрыв.

Реакции выброса миелопероксидазы и ионов калия основаны на специфическом взаимодействии нейтрофилов с аллергенами (рис. 4).

Проведена апробация HDV с различными аллергенами (табл. 1).

Иммунотерапия аллергических заболеваний

Фармакотерапия преобладает не только при оказании неотложной помощи, но и при рецидивах аллергии, а так как они продолжают многие годы, то возникает фармакозависимость и ятрогенные побочные, в том числе аллергические реакции. Методы противорецидивной иммунопрофилактики применяются редко и во многих консенсусах не рекомендуются.

Аутосероиммунотерапия основана на мультиточечном внутривенном введении сыворотки крови больного, полученной в период обострения, в биологически активные точки с целью регуляции иммуноаллергического процесса путем воздействия на клетки лимфоузлов, регионарных месту инъекции. Эффективность АСТ показана при многих аллергических заболеваниях.

Нами предложено использовать смесь аутологичной сыворотки крови с 0,01% раствором гистамина. Известно, что гистамин связывается с иммуноглобулином, образуя комплекс, а сыворотка крови обладает гистаминопектическими свойствами.

Новый метод аутосерогистаминотерапии (АСГТ) был апробирован при хронических крапивницах и пол-



Рис. 3. Аллергенспецифическая антитело-нейтрофилопосредованная реакция.

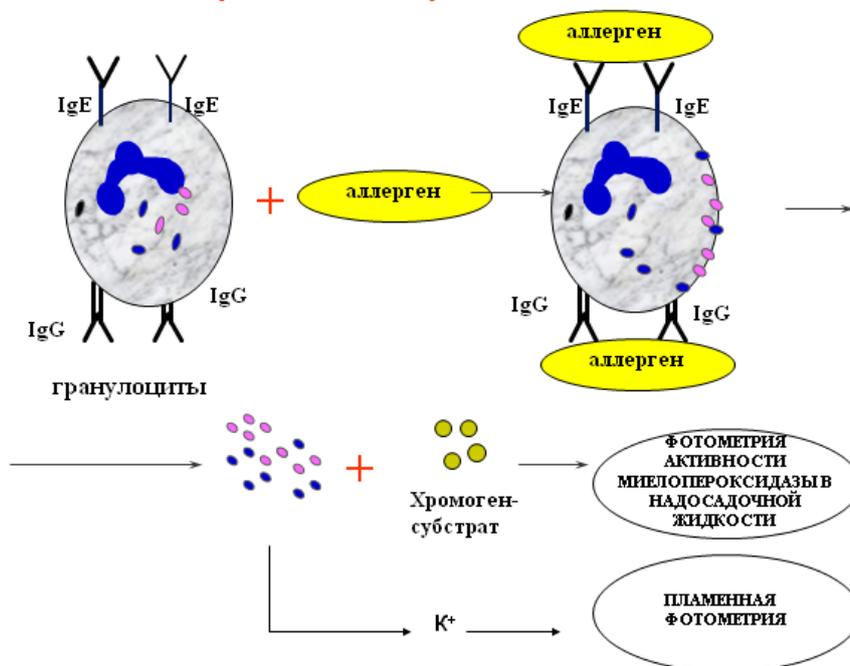


Рис. 4. Реакции выброса миелопероксидазы и ионов калия из нейтрофилов.

Таблица 1.

РВМ у больных с достоверно выявленной сенсibilизацией и в контрольной группе

Группы больных	Аллергены	РВМ	
		абс.	%
I (n=54)	Бытовые	39	72,2
II (n=64)	Пыльцевые	45	70,3
III (n=67)	Пищевые	55	82,1
IV (n=33)	Пенициллин	24	72,7
Контрольная группа (n=25)	Пенициллин	1	4
	Бытовые	1	4
	Пищевые	2	8

Примечание: В группах I–IV реакция ставилась с аллергенами, к которым была выявлена достоверная сенсibilизация *in vivo*; в контрольной группе, не имевшей признаков аллергии, использовали те же аллергены. Диагностическая значимость РВМ: ДС – 84,2%, ДЧ – 88,2%, ДЭ – 87,7%!

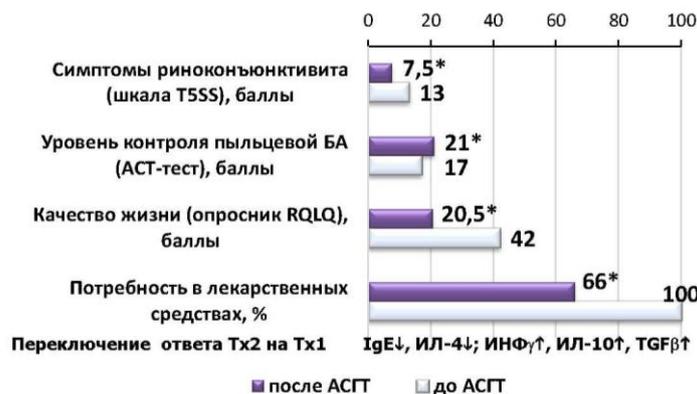


Рис. 5. Эффективность АСГТ при поллинозах.

Таблица 2.

Эффективность АСГТ у больных с крапивницами

Показатель	ХСК		ХК	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Качество жизни (общий балл опросника CU - Q2oL)	55,5 [38;63,0]	82,0* [67,5;88,5]	63,5 [54,0;72,0]	79,5* [68,0;84,0]
Клинические проявления по шкале UAS 7	21,5 [20,0;28,0]	5,0 *[4,0; 8,0]		
Через год после лечения не требовался прием противоаллергических средств	0,0%	47,3% *	29,4%	67,6% *
Хороший эффект и полная ремиссия заболевания через год после лечения	0,0%	89,0%*	0,0%	91,1%

линозах. Схема включала 10–14 внутривенных инъекций 0,05–0,15 мл смеси 0,01% раствора гистамина с сывороткой крови, полученной в период обострения (хронические спонтанные крапивницы), холодовой провокации (холодовые крапивницы) или после кожных проб с аллергенами вне обострений (поллинозы).

Разработан и апробирован метод АСГТ для предсезонной профилактики пыльцевой аллергии (рис. 5). Его использование привело к снижению симптомов риноконъюнктивита ($p < 0,001$) и пыльцевой БА ($p < 0,001$), потребности пациентов в симптоматических ЛС на 34% ($p < 0,05$), улучшению качества жизни ($r = -0,6$, $p < 0,05$), снижению в сыворотке крови пациентов уровня общего IgE ($p < 0,001$), повышению уровней ИФН γ ($p < 0,01$), ИЛ-10 ($p < 0,001$), ТФР- β 1 ($p < 0,001$) и снижению уровня ИЛ-4 ($p < 0,05$), способствуя переключению иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип.

Аутосерогистаминотерапия (АСГТ) оказалась эффективным и безопасным методом лечения больных хронической спонтанной крапивницей (табл. 2). Под действием АСГТ уменьшалась активность заболевания по шкале UAS 7 ($p < 0,05$), улучшалось качество жизни больных ($p < 0,05$). Через год после окончания курса АСГТ хороший эффект и полная ремиссия заболевания наблюдались у 89,0% больных. Уменьшалась потребность в использовании противоаллергических лекарственных средств у 39,5%, а у 47,3% больных после

АСГТ не требовался прием противоаллергических лекарственных средств.

Аутосерогистаминотерапия была эффективным и безопасным методом лечения больных холодовой крапивницей [7]. Под действием АСГТ улучшалось качество жизни больных ($p < 0,05$). Через год после окончания курса АСГТ хороший эффект и полная ремиссия заболевания наблюдались у 91,1% больных. У 67,6% больных после АСГТ отмечалась полная стойкая безлекарственная ремиссия ($p < 0,05$).

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) аллергических заболеваний является единственным методом, позволяющим предупредить их прогрессирование и получить стойкую ремиссию без фармакотерапии. Наряду с подкожным, применяется сублингвальный и пероральный методы АСИТ, которые не отличаются по эффективности [21, 25, 26]. Как правило, в них используются высокие дозы аллергенов, хотя нет доказательств того, что эффективность АСИТ четко зависит от дозы аллергена или пути его введения в организм.

Наряду с высокодозовой, существует низкодозовая иммунологическая толерантность. Клиническая эффективность низкодозовой пероральной АСИТ доказана при астме и ринитах [4, 8, 9].

Нами разработаны и клинически апробированы две низкодозовые пероральные аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П.

Состав пероральных низкодозовых аллерговакцин

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П

Активные компоненты:
домашняя пыль
клещ *D. pteronyssini*
библиотечная пыль
перо подушки

Суммарно в 1 таблетке: 0,05 мкг (50 нг; 5 PNU)

Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза

Оценка клинической эффективности этих аллерговакцин через 6 мес показала уменьшение симптомов атопической бронхиальной астмы ($p < 0,05$), снижение потребности в β_2 -агонистах ($p < 0,05$) и гиперчувствительности бронхов.

Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-2П

Активные компоненты:
домашняя пыль
шерсть кошки
шерсть собаки
шерсть овцы

Суммарно в 1 таблетке: 0,05 мкг (50 нг; 5 PNU)

Они оказывали иммуномодулирующее действие на уровни ИЛ-10 и ТФР-иммуносупрессивных цитокинов в крови больных – снижали их повышенный уровень и увеличивали сниженный, уменьшали повышенный уровень IgE.

Литература

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* 11(3): 213–223, 2010.
2. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Аутоиммунные заболевания в пожилом и старческом возрасте.» *Аллергология и иммунология* 10(3) 325–332, 2009.
3. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* 5(2): 300, 2004.
4. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. «Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины при атопической бронхиальной астме.» *Иммунопатология, аллергология, инфектология* № 1: 26–40, 2013.
5. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Лейкотриены и бронхиальная астма.» *Астма* 7(1-2): 25–32, 2006.
6. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC.» *Астма* 1(1): 44, 2000.
7. Новиков Д.К., Величинская О.Г. «Высокая эффективность внутрикожной аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии при холодовой крапивнице.» *Иммунопатология, аллергология, инфектология* №1: 35–42, 2015.
8. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. «Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний.» *Аллергология и иммунология* 4(2): 37–50, 2003.
9. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Янченко В.В., Смирнова О.В. «Специфическая мукозальная алерговакцинация для создания высокодозовой и низкодозовой толерантности к аллергенам у больных с аллергическими заболеваниями.» *Аллергология и иммунология* 6(2): 130–133, 2005.
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д. «Клиническая иммунопатология» (М.: Мед. лит.) 464 с., 2009.
11. Новиков Д.К., Янченко В.В. «Пептиды – аналоги активного центра FcεR1α: перспективы применения.» *Аллергология и иммунология* 15(4): 262–265, 2014.
12. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
13. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
14. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
15. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
16. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
17. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* №11: 5, 1999.
18. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* 5(1): 42, 2004.
19. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. «Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 11: 70, 1999.
20. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. "The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation *in vivo*." *Fiziolohichniy zhurnal* (Ukraine) 59(6): 50–57, 2013.
21. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy *Clinical and Translational Allergy* 2-20, 2012.
22. Monteseirin J. "Neutrophils and asthma." *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 19(5): 340–354, 2009.
23. Monteseirin J., Bonilla I., Camacho M.J. et al. "IgE-dependent release of myeloperoxidase by neutrophils from allergic patients." *Clin. Exp Allergy* 107: 623–626, 2001.
24. Monteseirin J., Fernandez-Delgado L., Conde J. et al. Myeloperoxidase release after allergen specific conjunctival challenge. *J. Asthma* 41: 637–641, 2004.
25. Philippe J, Bousquet, Linda S. Cox et al. "Sublingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper." *WAO Journal* 233–281, 2009.
26. Scadding G.K., Brostoff J. "Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite." *Clin. Allergy*; 16: 483–491, 1986.

New methods of diagnosis and immunotherapy of allergy

D.K. Novicov, P.D. Novicov, I.U. Karpuk, L.R. Vykhristsenko, A.U. Smirnova, U.V. Yanchenko, I.V. Siamionava

Vitebsk State Medical University, Belarus

New methods for allergy diagnostics were proposed. There are methods of the activation of basophils by allergens with detection by monoclonal antibodies of the expression CD203c and CD63, and detection of the IgE on the basophil using a synthetic heptapeptide p₁₃₆₋₁₄₂FcεR1α, analogue of the active site of high affinity IgE receptor. Neutrophil-specific allergen depending reactions were evaluated in the reaction myeloperoxidase release with allergens. The low-dose oral allergen-specific immunotherapy and autoserumhistamine therapy was proposed for the treatment of allergic diseases.

Key words: allergy, basophils, allergen specific reactions, autoserumhistamine therapy, allergic vaccines.

ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ. ДИАГНОСТИКА ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЖАЛЯЩИМ НАСЕКОМЫМ

Т.Г. Федоскова¹, Д.В. Шабанов², А.И. Мартынов¹, В.Н. Федосеева¹,
Т.И. Гришина²

¹ГНЦ «Институт иммунологии», Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва

Освещены проблемы распространенности инсектной аллергии, особенности диагностики гиперчувствительности к жалящим насекомым. Показаны значимость ранней диагностики указанного вида аллергии, а также возможность решения данной проблемы путем создания и внедрения в практическую аллергологию алгоритмов и единых подходов диагностики.

Ключевые слова: инсектная аллергия, гиперчувствительность к ужалениям, диагностика аллергии.

Адрес для корреспонденции: Доктор медицинских наук Т.Г. Федоскова,
ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России
115478 Москва. Каширское шоссе, 24, корп. 2.
E-mail: tatger@mail.ru

УДК 57.083.322:595.794 616.07

Аллергическая патология является одним из наиболее распространенных заболеваний [1, 3, 4, 6, 7, 9–16, 23]. По данным, опубликованным ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, распространенность аллергических заболеваний в разных регионах России составляет от 19 до 40% среди взрослого населения и свыше 27% у детей и подростков [2]. Аллергические заболевания представляют собой серьезную социальную, экономическую и медицинскую проблему [20].

Современная классификация и номенклатура аллергических заболеваний была разработана группой ученых по заданию Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) [29] и позднее доработана при участии Всемирной организации аллергии (WAO) [28]. По предложению экспертов, важным критерием аллергических состояний является состояние гиперчувствительности, под которой понимают объективно воспроизводимые проявления и симптомы, развивающиеся при воздействии определенных факторов окружающей среды в дозах, не вызывающих этих проявлений у здоровых индивидуумов. Понятие гиперчувствительности объединяет все виды проявлений гиперреактивности организма, в том числе опосредованной синтезом иммуноглобулинов класса E.

Насекомые составляют инсектную фауну Земли и существуют на планете уже более 300 млн лет. Насчитывается более одного миллиона видов насекомых [17]. Инсектная аллергия относится к IgE-зависимым состояниям. В литературе имеется множество доказательств

того, что насекомые и большинство артропод являются источниками аллергенов, способствующих формированию сенсибилизации у человека [18, 26, 27, 33].

Ранняя диагностика аллергии к жалящим насекомым (ЖН) чрезвычайно важна, так как в зависимости от климатических особенностей региона проживания 56,6–94,5% лиц взрослого населения хотя бы однократно подвергались ужалению ЖН (пчелой, осой, шершнем и др.) [22]. Распространенность инсектной аллергии к перепончатокрылым в России составляет 0,4–8% [21]. По данным зарубежных авторов выраженные местные реакции на ужаления ЖН встречаются в 2,4–26,4% общей популяции населения. Системные реакции выявлены у 0,5–3,3% обследованных жителей в США, и от 0,3 до 7,5% – Европы [22, 25]. Смертность от анафилактических реакций на яд ЖН составляет 0,03–0,48 случая на миллион населения ежегодно [24].

Трудность диагностики, профилактики и лечения инсектной аллергии, и в частности, аллергии к яду пчел обусловлена тем, что в настоящее время нет ни отечественных, ни зарубежных лечебно-диагностических аллергенов из яда перепончатокрылых насекомых, представленных и зарегистрированных в Реестре в Министерстве здравоохранения России. Таким образом, в настоящее время актуальность проблемы инсектной аллергии можно считать очевидной.

Клинические проявления гиперчувствительности к ужалениям перепончатокрылыми бывают местными и системными. Выделяют большие, или выраженные,

Таблица 1

Классификация системных реакций по Ring и Messmer

Класс	Кожные проявления	Желудочно-кишечные проявления	Респираторные проявления	Сердечно-сосудистые проявления
1.	Зуд; экссудация; крапивница; отек ПЖК	–	–	–
2.	Зуд; экссудация; крапивница; отек ПЖК	Тошнота; кишечные спазмы (колики)	Ринорея; охриплость голоса; диспноэ	Тахикардия; гипотония; аритмия
3.	Зуд; экссудация; крапивница; отек ПЖК	Рвота; непроизвольная дефекация; диарея.	Отек гортани; бронхоспазм; цианоз	Шок
4.	Зуд; экссудация; крапивница; отек ПЖК	Рвота; непроизвольная дефекация; диарея.	Остановка дыхания	Остановка сердца

местные реакции (LLRs). Для них характерны отек и покраснение в месте ужаления более 10 см в диаметре, зуд кожи. Описанные симптомы сохраняются более 24 ч, в отдельных случаях до 12 дней [22], и могут сопровождаться отеком лимфоузлов и лимфангитом с лихорадкой. Нарастание отека при ужалении в полость рта может быть признаком развития системной реакции.

Системные реакции (SRs) имеют более сложную классификацию. Наиболее применима классификация системных реакций, предложенная Мюллером в 1966 году и позднее модифицированная Рингом и Мессмером в 1977 году (табл. 1).

Помимо клинических проявлений, в ходе диагностического поиска значительное внимание необходимо уделять анамнестическим данным.

При сборе аллергологического анамнеза необходимо выяснить, подвергался ли ранее больной укусам насекомых, важно отметить степень выраженности реакций, длительность клинических проявлений, по возможности определить вид насекомого, оценить эффективность применения противоаллергических медикаментозных средств. Кроме этого, необходимо установить наличие в анамнезе пациента случаев возникновения аллергических реакций при контакте с насекомыми, при ужалении представителями отряда перепончатокрылых (осами, пчелами и др.). Тщательно оценивают данные анамнеза по интенсивности местной и системной реакции у больного на укус насекомым.

В ходе научных исследований выявлены определенные факторы риска, способствующие нарастанию тяжести течения гиперергических реакций на яд перепончатокрылых. Также эти факторы потенциально увеличивают риск возникновения побочных эффектов при проведении аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Основными факторами риска являются: повышенный уровень сывороточной триптазы, мастоцитоз. В работах Rueff et al. [34] показано, что особенно тяжелые сердечно-сосудистые симптомы и даже смертельные случаи при укусах насекомых регистрируются у больных мастоцитозом. Также у больных без диагностированного мастоцитоза, но с повышенным уровнем сывороточной триптазы при укусе перепончатокрылыми регистрируются более тяжелые анафилактические реакции. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания способствуют утяжелению течения анафилаксии [30]. Применение β-блокаторов и ингибиторов АПФ также влияет на течение аллергического процесса. β-блокато-

ры не увеличивают риск САР, но могут утяжелить проявления САР. Ингибиторы АПФ могут увеличить частоту САР, в том числе при АСИТ [24, 30–32].

Для диагностики аллергии большое значение имеет определение в крови концентрации IgE. Концентрация IgE в сыворотке крови возрастает постепенно с момента рождения человека до подросткового возраста. У взрослых людей концентрация IgE в норме может достигать 100 МЕ/мл. В пожилом возрасте уровень IgE иногда снижается. Метод основан на использовании смеси очищенных аллергенов и экстрактов аллергенов, в присутствии которых антитела класса IgE связываются с ними и образуют комплексы антиген–антитело, количество которых в дальнейшем измеряется и фиксируется.

Основными видами исследований являются иммуноферментный (ИФА) и радиоаллергосорбентный тесты (РАСТ).

В настоящее время большинство коммерческих лабораторий используют одну из трех систем анализаторов для измерения уровня специфических IgE:

- ImmunoCAP (Phadia AB, Швеция)
- Immulite (Siemens AG, Германия)
- HYTEC-288 (Hycor/Agilent, США).

В указанных системах используется твердофазный полимер (целлюлоза), на котором адсорбирован антиген. Чувствительность этих тестов составляет от 60 до 95%, а их специфичность – от 30 до 95% [35].

Метод весьма распространен, доступен, однако имеет свои недостатки. Использование экстрактов может приводить к увеличению как ложноположительных результатов из-за присутствия компонентов с высокой перекрестной реактивностью или загрязнения аллергенами из других источников, так и ложноотрицательных из-за отсутствия или деградации основных аллергенных белков в экстракте.

В основе перекрестной, или кросс-реактивности, антител лежит иммунологическое сходство аллергенных детерминант белков из разных аллергенных источников. На сегодняшний день гомологичными считают белки, схожие по аминокислотным последовательностям на 35 и более процентов. Основные группы таких белков – паналлергены, к которым относятся белки PR-10, профилины и полкальцины, обнаруживаются как в близкородственных видах, так и у филогенетически отдаленных. Самым известным примером является кросс-реактивность некоторых белков пыльцы с пищевыми аллергенами.

Т.Г. Федоскова, Д.В. Шабанов, А.И. Мартынов, В.Н. Федосеева, Т.И. Гришина

Развитие методов молекулярной аллергологии позволило выявить и охарактеризовать большинство основных аллергенных компонентов. В настоящее время идет активная работа по увеличению базы данных секвенированных последовательностей аллергенов и формированию панелей очищенных нативных и рекомбинантных аллергенов, что позволит их использовать для определения индивидуального профиля у каждого пациента.

Методы диагностики аллергических заболеваний с применением не экстрактов аллергенов из натурального сырья, а отдельных очищенных или полученных рекомбинантным путем аллергенных молекул принято называть молекулярной аллергодиагностикой. Первая коммерческая система *in vitro* для подобного анализа ImmunoCAP ISAC («Phadia AB», Швеция) — биочип, содержащий 103 компонента из более 50 натуральных источников аллергенов и включающий в себя основные клинически значимые видоспецифичные и перекрестно-реактивные маркеры, появилась в 2007 году [8].

Платформа ISAC – технология чипов с иммобилизованными аллергенами на твердой фазе. Для диагностики аллергии к ЖН в панель включены четыре компонента аллергенов ЖН rApi m1, rApi m4, rPol d5, rVes v5, а также компонент перекрестно-реагирующих углеводных детерминант Бромелайн – nMUXF3. Однако этого не достаточно для проведения полного диагностического поиска при обследовании пациентов с аллергией к ЖН, так как только в яде пчелы исследовано двенадцать различных аллергенов, а коммерческие формы аллергенов разработаны только для двух основных аллергенов – Api m1 и Api m4. Также значительным ограничением данного метода является его высокая стоимость и ограниченная распространенность. Исследования проводятся преимущественно в крупных исследовательских центрах.

В дополнение к методам молекулярной аллергодиагностики и определению специфических IgE, а также в случае определения низких показателей специфического IgE-ответа целесообразно проведение оценки качества стабильности к воздействию фактору клеточных мишеней, а именно определение экспрессии CD63⁺, CD203c и уровня медиаторов аллергии при контакте базофила крови с аллергенами насекомых.

Для решения задачи по оценке степени активации базофилов на специфический аллерген наиболее перспективным методом является метод, предлагаемый Flow-Cast фирмы «Bulman Laboratories» (Швейцария), по выявлению экспрессии маркера активации CD63⁺ и

CD203c на мембране базофилов, регистрируемый с помощью проточного цитометра [19]. Анализ содержания CD203c позволяет охарактеризовать интактные и активированные базофилы при IgE независимом ответе у сенсibilизированных пациентов. Таким образом, данным методом может оцениваться наличие псевдоаллергической реакции, т. е. активации базофилов и неспецифической либерации медиаторов (гистамина, лейкотриенов, простагландинов) посредством триггерных механизмов, не связанных со специфическими IgE.

Согласно мнению отечественных ученых [5], оценку дегрануляции базофилов можно проводить по уровню высвобождения лейкотриенов. Таким образом, заслуживает внимания тест-система ИФА по оценке высвобождения лейкотриенов из сенсibilизированных базофилов фирмы «Bulman Laboratories» (Швейцария).

Определение уровня высвобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов после инкубации их с аллергеном относится к ценным методам лабораторной диагностики аллергических заболеваний, хотя его проведение возможно только в хорошо оснащенных лабораториях. Так, возможно исследование уровня гистамина и его метаболита (N-метилгистамина) в моче через 24 ч после развития анафилаксии [5].

К лейкотриеновым тестам относится тест антигенной стимуляции базофилов (CAST® Cellular Antigen Stimulation Test), технология которого основана на определении сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемых примированными ИЛ-3 базофилами под действием АГ *in vitro*. Его также называют провокационным тестом *in vitro*. Благодаря синтезу сульфидолейкотриенов *de novo* анализ CAST® обладает высочайшей специфичностью по сравнению с классическим тестом высвобождения гистамина. Протокол исследования включает три этапа: выделение популяции лимфоцитов из стабилизированной ЭДТА крови, стимуляцию лимфоцитарной суспензии специфическими аллергенами и ИФА, синтезированных базофилами во время стимуляции лейкотриенов.

Таким образом, широкая распространенность и значительное многообразие жалящих насекомых в окружающей среде, невозможность прогнозирования укусов и контактов человека с ними, тяжесть и полиморфизм клинических симптомов инсектной аллергии обуславливают потребность разработки мер специфической диагностики аллергии к насекомым. Интенсивное развитие лабораторных методов, их разнообразие обуславливают необходимость внедрения единых алгоритмов к вопросам диагностики аллергии к насекомым.

Литература

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* 11(3): 213–223, 2010.
2. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. «Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет.» *Российский аллергологический журнал* №6: 3–14, 2008.
3. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Аутоиммунные заболевания в пожилом и старческом возрасте.» *Аллергология и иммунология* 10(3) 325–332, 2009.
4. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. «Иммунодефицитные состояния при хронических неспецифических заболеваниях легких.» *Аллергология и иммунология* 5(2): 300, 2004.
5. Гуцин И.С., Читаева В.Г. *Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение* (М.) с.129–133, 2003.
6. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Лейкотриены и бронхиальная астма.» *Астма* 7(1-2): 25–32, 2006.
7. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. «Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC.» *Астма* 1(1): 44, 2000.

8. Мокроносова М.А., Коровкина Е.С. «Компонентная диагностика – новая эра в клинической аллергологии.» *Терапевтический архив* № 10: 4–8, 2013.
9. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
10. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
11. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
12. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
13. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
14. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* №11: 5, 1999.
15. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* 5(1): 42, 2004.
16. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. «Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 11: 70, 1999.
17. Федоскова Т.Г. «Современные принципы диагностики, терапии и профилактики инсектной аллергии.» *Российский педиатрический журнал* №4: 42–45, 2007.
18. Федоскова Т.Г. «Аллергия к «нежалящим» насекомым (распространенность, клиническая характеристика, специфическая диагностика и аллерген-специфическая иммунотерапия).» *Дисс. ...докт. мед. наук* (М.: ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России) 317 с., 2008.
19. Федоскова Т.Г., Федосеева В.Н., Шабанов Д.В. и др. «Система методов специфической клинико-лабораторной диагностики гиперчувствительности на основе клеток мишеней аллергических реакций.» *Сборник: новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии.* (Под ред. Е.Л. Глориозова. Материалы международной конференции) с. 407–408, 2015.
20. Хантов Р.М. «Клиническая аллергология.» *Руководство для практических врачей* (М.: Медпресс-информ) 623 с., 2002.
21. Швец С.М. «Аллергические реакции на яд жалящих насекомых.» *Российский аллергологический журнал* №3: 9–18, 2004.
22. Antonicelli L., Bilo M.B., Bonifazi F. —Epidemiology of hymenoptera allergy." *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2(4): 341–346, 2002.
23. Basov A.A., Baryshev M.G., Dzhimak S.S., Bykov I.M., Sepiashvili R.I., Pavlyuchenko I.I. —The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation *in vivo.*" *Fiziologichnyi zhurnal* (Ukraine) 59(6): 50–57, 2013.
24. Bilo M., Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy." *J. Clin. Exp. Allergy* 39(10): 1467–1476, 2009.
25. Bilo M.B., Bonifazi F. —Epidemiology of insect-venom anaphylaxis." *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 8(4): 330–337, 2008.
26. Feinberg S.M., Benaim-Pinto C. —Asthma and rhinitis from insect allergens I. Clinical importance." *J. Allergy* 27: 437–444, 1956.
27. Golden D.B., Marsh D.G., Freidhoff L.R., Kwitrovich K.A., Addison B., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M. —Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults." *Allergy Clin. Immunol.* 106(6, Pt.1): 760–776, 1997.
28. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R. et al. —Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation," *J. Allergy Clin. Immunol.* 113(5): 832–836, 2004.
29. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahela T., Kowalski M.L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wüthrich B. —Revised nomenclature for allergy. AnEAACI position statement from the EAACI nomenclature task force; EAACI." *Allergy* 56(9): 813–824, 2001.
30. Mueller U.R. —Cardiovascular disease and anaphylaxis." *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 7(4): 337–341, 2007.
31. Mueller U.R., Haeberli G. —Thase of beta-blockers in immunotherapy allergies Hymenoptera venom." *Allergy Clin. Immunol.* 115(3): 606–610, 2005.
32. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.W. et al. —The Book on Allergy: Update 2013." *World Allergy Organization* p. 240, 2014.
33. Reisman R.E., Müller U.R., Wypych J.I., Lazell M.I. —Studies of coexisting honeybee and vespid-venom sensitivity." *J. Allergy Clin. Immunol.* 73(2):246–252, 1984.
34. Rüeff F., Placzek M., Przybilla B. —Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy." *Curr. Opin. Allergy Clin Immunol.* 6(4): 284–288, 2006.
35. Siles R.I., Hsien F.Y. —Allergy blood testing: A practical guide for clinicians." *Cleveland Clinic J. Med.* 78(9): 585–592, 2011.

Insect allergy. Diagnostics of hypersensitivity to stinging insects

T.G. Fedoskova¹, D.V. Shabanov², A.I. Martynov¹, V.N. Fedoseeva¹

¹State Research Centre "Institute of Immunology", Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russia

Problems of the prevalence of insect allergy, features of the diagnostics hypersensitivity to stinging insects are considered. The importance of early diagnosis the allergy of this type have been showed as well as the ability to solve this problem by creating and implementing in practical allergology algorithms common approaches and diagnostics.

Key words: insect allergy, hypersensitivity to stinging, diagnostics of allergy.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Л.Б. Буравкова

Институт медико-биологических проблем, Москва

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, благодаря высокой паракринной, пролиферативной и иммуносупрессивной активности, а также малой иммуногенности являются перспективным инструментом для регенеративной медицины и трансплантологии. В частности они могут быть использованы для снижения реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Наибольший интерес представляет их взаимодействие с Т-клетками, поскольку именно они играют ключевую роль в развитии РТПХ. Механизмы этого активно исследуются *in vitro*, при этом следует учитывать факторы микроокружения. Кроме этого, имеющиеся данные получены при атмосферной концентрации (20%) O₂, хотя известно, что его содержание в тканях гораздо ниже и составляет от 1 до 7%. *In vitro* показано, что при таких значениях O₂ могут существенно изменяться свойства как лимфоцитов, так и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, в том числе это может касаться их способности модулировать иммунный ответ.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, иммуномодуляция, факторы микроокружения.

Адрес для корреспонденции: Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук Л.Б. Буравкова
123007 Москва, Хорошевское ш., 76а
Институт медико-биологических проблем РАН
E-mail: buravkova@imbp.ru

УДК 576.36 Ств:57.088.3

Малодифференцированные стромальные клетки были обнаружены в популяции мононуклеаров костного мозга, а их основные свойства были описаны в 70-е годы прошлого века коллективом сотрудников под руководством А.Я. Фриденштейна. В том числе отмечалась и их иммуномодуляторная активность [11]. Интерес к их последующему активному исследованию возник в 90-х годах прошлого века, благодаря работам А.И. Каплана [10], который назвал их мультипотентными стволовыми клетками. В настоящее время в соответствии с предложением Международного общества по клеточной терапии эти клетки называют мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в изучении роли ММСК в организме, а те свойства, которые они демонстрируют *in vitro*, делают их привлекательным инструментом для клеточной терапии и регенеративной медицины. Отсутствие на поверхности ММСК антигенов гистосовместимости класса HLA-II и костимуляторных молекул CD80 и CD86, благодаря чему они не вызывают цитотоксического эффекта со стороны аллогенных иммунных клеток, позволяет считать их гипоиimmunогенными и использовать в терапии МНС-несовместимых доноров.

ММСК не только не вызывают иммунного ответа аллогенных иммунных клеток, но и способны к иммуносупрессии. Эти два свойства открывают широкие перспективы для аллогенного применения этих клеток [12]. Существуют по крайней мере три направления, в которых иммунологические особенности ММСК будут востребованы. Во-первых, дополнительная терапия па-

тологий различного генеза, связанных с повреждением тканей, где речь идет о прямом (местном или системном) введении ММСК. Во-вторых, использование ММСК как третьей ткани для улучшения приживления трансплантатов, в-третьих, дополнительная терапия аутоиммунных заболеваний. В этих вариантах одинаково востребованным является как «невидимость» ММСК для иммунной системы, так и способность аллогенных ММСК подавить избыточный ответ иммунных клеток реципиента [6].

Особенно активно феномен иммуносупрессии стали исследовать после появления сообщений об иммуносупрессивных свойствах аллогенных ММСК, об их способности подавлять пролиферацию лимфоцитов в смешанной культуре *in vitro* и препятствовать отторжению аллогенного трансплантата *in vivo* [8]. В дальнейшем этот феномен интенсивно изучался, причем основные молекулярно-клеточные механизмы иммуномодуляторной активности ММСК были установлены *in vitro*. К настоящему времени достоверно известно, что малодифференцированные стромальные предшественники оказывают воздействие практически на все типы иммунных клеток, подавляя пролиферацию Т-, В-клеток и ЕК, активацию Т- и В-клеток, снижая цитотоксичность ЕК и т. д. [7]. Однако для того, чтобы адекватно интерпретировать результаты, получаемые при исследовании иммуносупрессивных свойств ММСК с целью дальнейшего перенесения этих знаний в протоколы клеточной терапии, необходим критический анализ факторов, определяющих иммуномодуляторные свойства ММСК. Например, тканевое происхождение и степень комми-

тированности ММСК может вносить вклад в реализацию их иммуносупрессивного потенциала, что, в свою очередь, может определять выбор источника ММСК для клеточной терапии.

Иммуномодуляция представляет собой феномен стромальных клеток, который проявляется независимо от их видовой принадлежности. В исследованиях *in vitro* чаще всего используются ММСК человека, грызунов (мышей и крыс), реже других млекопитающих. Для ММСК разных видов показано сходное воздействие как на аутологичные, так и аллогенные/ксеногенные иммунные клетки (подавление активации, угнетение деления и пр.). Однако необходимо обратить внимание на отличие механизмов реализации этих иммуномодуляторных эффектов. К настоящему моменту NO-опосредованный механизм иммуносупрессии выявлен только у мышей, а ИДО-зависимый механизм показан для всех изученных видов животных, включая человека [13, 16, 17].

Известно, что продукция иммуносупрессивных медиаторов ММСК не является конститутивной и в кондиционированной среде от монокультуры ММСК эти вещества не обнаруживаются либо присутствуют в очень малых количествах. Для того чтобы индуцировать их секрецию, клетки должны быть активированы. Наиболее изученный сейчас механизм – это так называемая «провоспалительная активация» ММСК, вызываемая метаболитами стимулированных иммунных клеток, среди которых есть медиаторы, вызывающие продукцию противовоспалительных факторов [13]. С использованием кондиционированной среды от ММСК убедительно показано, что для эффективной иммуносупрессии необходима провоспалительная индукция ММСК, что и происходит при «диалоге» с активированными иммунными клетками [19].

Нельзя исключать возможность и других способов инициации иммуномодуляторной активности ММСК, которые не связаны напрямую с клетками иммунной системы. Вполне вероятно, что в местах повреждения ткани это могут быть какие-то элементы метаболизма соединительнотканного матрикса (фрагменты матрикса, ферменты) или медиаторы, выделяемые эндотелиальными клетками. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В качестве «контрагентов» при изучении иммуносупрессивных свойств ММСК *in vitro* используют неразделенные клетки белой крови (WBC) или их отдельные популяции, которые могут быть активированы различными способами: с помощью лектинов, пептидов, антител и т. д. или аллогенных иммунных клеток. Выбор стимулятора имеет большое значение, поскольку от того, чем активированы лимфоциты, может зависеть выраженность иммуномодуляторных свойств ММСК. Влияние ММСК на профиль цитокинов, продуцируемых лимфоцитами, и их жизнеспособность также зависят от способа активации иммунных клеток. Для более выраженного подавления иммунного ответа (например, снижения пролиферации и активации) требуется достаточно продолжительное сокультивирование лимфоцитов с ММСК (72 ч и больше).

Отдельно стоит отметить, что иммуносупрессивный эффект ММСК может изменяться в зависимости от

наличия/отсутствия непосредственного контакта ММСК–иммунные клетки. Тот факт, что ММСК способны реализовывать иммуномодуляторные свойства и в отсутствие физического контакта с лимфоцитами (только за счет паракринных факторов), является очень существенным. Через паракринные факторы ММСК способны эффективно модулировать субпопуляционный состав Т-лимфоцитов, например, увеличивая долю CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg клеток [19]. С другой стороны, клеточный контакт играет важную роль при воздействии ММСК на субпопуляцию Treg клеток (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), что способствует снижению иммунного ответа. При анализе секреции провоспалительных факторов МСК оказалось, что уровень ИФНγ одинаково уменьшался как при прямом, так и при бесконтактном взаимодействии, тогда как продукция ММСК растворимой молекулы HLA-G5, играющей важную роль в супрессии пролиферации Т-клеток, при наличии клеточного контакта увеличивалась сильнее.

Однако для воздействия на популяцию естественных киллеров (ЕК) недостаточно одних только паракринных факторов, на что указывает отсутствие изменений в экспрессии маркера CD56 в случае, когда ЕК и ММСК разделены мембраной. Цитолитическая активность ЕК против клеток-мишеней также снижалась только после прямого взаимодействия с ММСК. При этом эффективное подавление пролиферативной активности ЕК наблюдалось и в отсутствие контакта [18]. Таким образом, клеточные контакты играют важную роль в реализации иммуносупрессивных свойств ММСК, причем для достижения полноценного эффекта для одних типов иммунных клеток (например, ЕК) их наличие необходимо, а для других (Т-, В-клетки, ДК) – достаточно паракринной регуляции.

Одним из важнейших факторов микроокружения является содержание кислорода в тканях, влияние которого на иммуномодуляторные свойства ММСК практически не изучено. Гипоксия *in vitro* существенно модифицирует свойства ММСК, в частности, увеличивает их пролиферативную активность и число КОЕ-Ф, замедляет дифференцировку в остео- и адипогенном направлении, а в хондрогенном – усиливает [2, 10]. Исследования содержания кислорода как фактора, который может оказывать влияние на иммуномодуляторные свойства ММСК, впервые были выполнены в нашей лаборатории. Установлено, что при пониженном содержании кислорода антипролиферативный эффект ММСК усиливается, а иммуномодуляторные свойства сохраняются. ММСК эффективно подавляют позднюю активацию Т-клеток, выявляемую с помощью маркера HLA-DR, вызывают противовоспалительный сдвиг цитокинового профиля лимфоцитов [1, 3, 4].

Несмотря на то, что к настоящему времени уже накоплен значительный экспериментальный и клинический материал по применению ММСК с целью воздействия на иммунный ответ реципиента, эффективность этих процедур не всегда оказывается соответствующей ожиданиям [14, 15]. Анализ данных, полученных в экспериментах *in vitro*, позволяет выявить ключевые моменты, которые должны быть учтены для повышения эффективности использования ММСК. Зависимость

иммуномодуляторных свойств ММСК от их физиологического состояния, источника получения, видовой принадлежности донора, фазы роста, стимулятора лимфоцитов и факторов микроокружения требует дальней-

шего изучения. Это поможет прояснить механизмы реализации иммуносупрессивных эффектов ММСК, а также сделает возможным подбор параметров, оптимальных для иммуносупрессии.

Литература

1. Андреева Е.Р., Григорьева О.В., Андрианова И.В., Горностаева А.Н., Буравкова Л.В. «Взаимодействие стромальных клеток и мононуклеарных клеток крови человека в условиях измененной газовой среды: Часть I. Иммуносупрессивные эффекты.» *Технологии живых систем* **9(2)**: 13–18, 2012.
2. Буравкова Л.Б., Андреева Е.Р., Григорьев А.И. «Роль кислорода как физиологического фактора в проявлении функциональных свойств мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека.» *Физиология человека* **38(4)**: 1–10, 2012.
3. Горностаева А.Н., Андреева Е.Р., Андрианова И.В., Буравкова Л.Б. «Иммуносупрессивное действие мезенхимальных стромальных клеток в культуре при различном содержании кислорода в среде.» *Бюлл. эксп. биол. мед.* **151(4)**: 526–529, 2011.
4. Горностаева А.Н., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. «Иммуносупрессивная активность мезенхимальных стромальных клеток человека при низком содержании кислорода: межклеточные контакты и паракринная регуляция.» *Физиология человека* **39(2)**: 31–42, 2013.
5. Тепляшин А.С., Шарифуллина С.З., Чупикова Н.И., Сепиашвили Р.И. «Перспективы использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в регуляции регенерации опорных тканей.» *Аллергология и иммунология* **7(2)**: 189–198, 2006.
6. Aggarwal S., Pittenger M.F. “Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses.” *Blood* **105**: 1815–1822, 2005.
7. Ankrum J.A., Ong J.F., Karp J.M. “Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged.” *Nat. Biotechnol.* **32(3)**: 252–260, 2014.
8. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M. “Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival *in vivo*.” *Exp. Hematol.* **30**: 42–48, 2002.
9. Caplan A.I. “Why are MSCs therapeutic? New data: new insight.” *J. Pathol.* **217(2)**: 318–324, 2009.
10. Fehrer C., Brunauer R., Laschober G. “Reduced oxygen tension attenuates differentiation capacity of human mesenchymal stem cells and prolongs their lifespan.” *Aging Cell* **6(6)**: 745–757, 2007.
11. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. “The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells.” *Cell Tissue Kinet.* **3**: 393–403, 1970.
12. Jones B.J., McTaggart J. “Immunosuppression by mesenchymal stromal cells: From culture to clinic.” *Exp. Hematol.* **36**: 733–741, 2008.
13. Krampera M., Cosmi L., Angeli R. “Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells.” *Stem Cells* **24**: 386–398, 2006.
14. Le Blanc K., Frasson F., Ball L. “Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study.” *Lancet* **371**: 1579–1586, 2008.
15. Niemeyer P., Vohrer J., Schmal H. “Survival of human mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue after xenogenic transplantation in immunocompetent mice.” *Cytotherapy* **10(8)**: 784–795, 2008.
16. Ren G., Su J., Zhang L. “Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression.” *Stem Cells* **27(8)**: 1954–1962, 2009.
17. Ryan J.M., Barry F., Murphy J.M., Mahon B.P. “Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells.” *Clin. Exp. Immunol.* **149**: 353–363, 2007.
18. Sotiropoulou P., Perez S., Gritzapis A., Baxevanis C., Papamichail M. “Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells.” *Stem Cells* **24**: 74–85, 2006.
19. Tasso R., Ilengo C., Quarto R. “Mesenchymal stem cells induce functionally active T-regulatory lymphocytes in a paracrine fashion and ameliorate experimental autoimmune uveitis.” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**: 786–793, 2012.

Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells *in vitro*

L. Buravkova

Institute of Medical Biological Problems, Moscow, Russia

Multipotent mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) are of great interest to researchers because of the unique properties, such as enhanced proliferation, paracrine activity and multilineage differentiation. Their non-immunogenicity, in combination with immunomodulatory properties, opens up the opportunity for the allogeneic application of MSCs. The MSC immunomodulatory capacity is currently being actively studied *in vitro* using various experimental designs. It was found that the outcome of the stromal/immune cell interaction depends on experimental conditions. In this review we considered the impact of different factors, such as the ratio of stromal/immune cells, interaction time, the path of immune cell activation, etc. on the MSC immunomodulation. We also accentuated the importance of local milieu, in particular, oxygen tension, for the realization of MSC immunosuppressive activity.

Key words: mesenchymal stem stromal cells, immunomodulation, local milieu.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е.С. Северин, Б.И. Круглый, С.Е. Северин

Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения,
Москва

Рассмотрены основные подходы к созданию препаратов направленного действия для лечения злокачественных опухолей человека. Подробно описаны этапы развития этих подходов, дано их теоретическое обоснование и представлены основные результаты проведенной экспериментальной работы. Значительное внимание уделено общей характеристике нанофармакологических препаратов и описанию механизмов клеточных взаимодействий с нанопрепаратами. Рассмотрены возможности и ограничения применения нанопрепаратов для онкотерапии и лечения других заболеваний. Использование нанопрепаратов, конъюгированных с векторными молекулами, представляется наиболее перспективным направлением таргетной терапии злокачественных опухолей.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, направленный транспорт, альфа-фетопротейн.

Адрес для корреспонденции: Член-корреспондент РАН, профессор Е.С. Северин
Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения
117149 Москва, Симферопольский бульвар, 8
E-mail: e.severin@mail.ru

УДК: 615.277.3:577.352.46; 615:620.3

Использование стандартных лекарственных препаратов через несколько курсов приводит к множественной лекарственной устойчивости за счет повышенной экспрессии в мембранах MDR-насоса, эффективно удаляющего используемые для лечения различные лекарственные препараты.

Одним из возможных путей преодоления резистентности является осуществление доставки лекарственных препаратов в организм, подвергающийся лечению, с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, не

приводящего к быстрому появлению множественной лекарственной устойчивости. Основным условием при лечении опухолевых заболеваний является наличие специфических мембранных рецепторов, характерных для опухолевых клеток, и их отсутствие на поверхности нормальных клеток.

В ВНИЦМДЛ и в ряде зарубежных лабораторий было доказано присутствие на внешних мембранах опухолевых клеток рецептора АФП, который отсутствует на поверхности нормальных клеток (рис. 1, табл. 1) [3].

Иммуногистохимическое окрашивание тканей
моноклональными антителами
к рецептору АФП

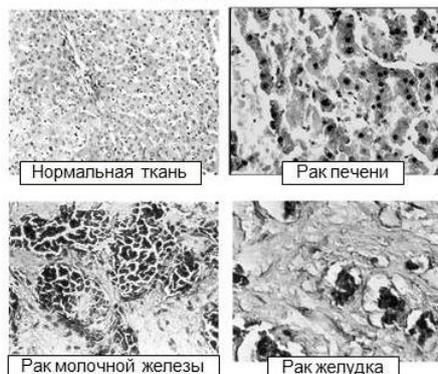


Рис. 1. Экспрессия рецептора АФП на опухолевых тканях человека.

Концентрация меченого
¹²⁵I-АФП в опухоли S-45 (1)
и в здоровой ткани (2)

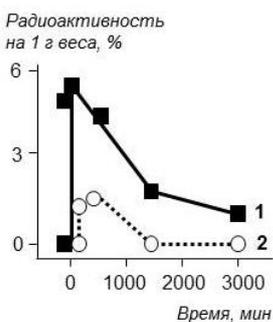


Таблица 1
Экспрессия рецептора АФП
на опухолевых тканях человека
(опухоли человека с уровнем экспрессии
АФП-рецептора >90%)

Рак молочной железы	Uriel, 1984; Moro, 1993; Nitsvetov, Severin, 2001; Song, 2002; Nitsvetov, Severin, 2005
Рак яичника	Nitsvetov, Severin, 2001; Nitsvetov, Severin, 2003; Moro, 2005
Карцинома легкого	Laderoute, 1994; Song, 2002; Nitsvetov, Severin, 2005; Moro, 2005
Гепатобластома	Nitsvetov, Severin, 2005
Колоректальный рак	Esteban, 1991; Laderoute, 1994; Song, 2002; Nitsvetov, Severin, 2005
Рак желудка	Nitsvetov, Severin, 2005; Moro, 2005
Рак предстательной железы	Moro, 2005

Е.С. Северин, Б.И. Круглый, С.Е. Северин

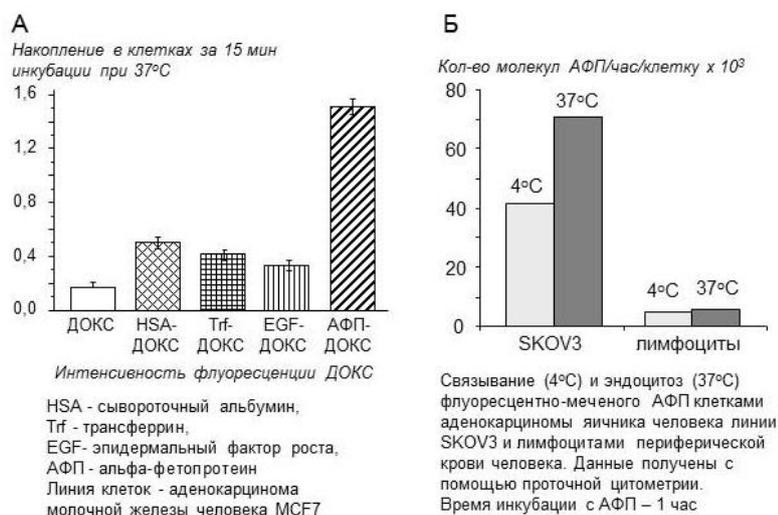


Рис. 2. А – сравнение эффективности транспорта конъюгатов доксорубина (ДОКС) с различными белковыми векторами; Б – динамика транспорта АФП.

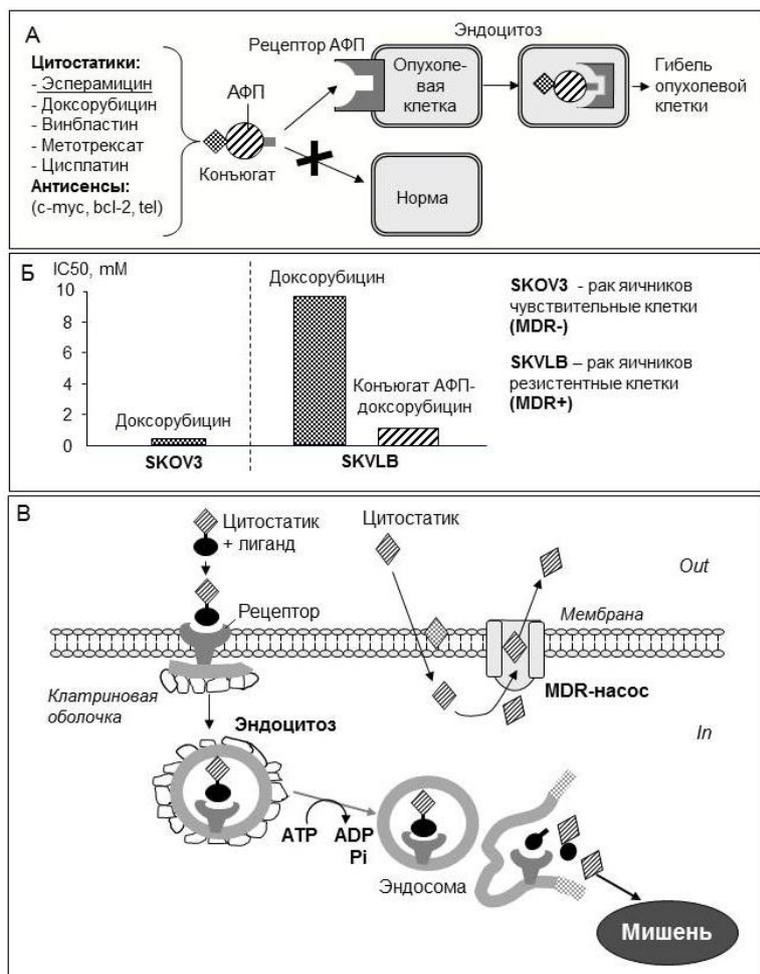


Рис. 3. Преодоление множественной лекарственной устойчивости; А – противоопухолевая активность конъюгатов; Б – действие конъюгата АФП–доксорубин на лекарственную устойчивость опухолевых клеток человека; В – механизм преодоления множественной лекарственной устойчивости.

Для этого в нашей лаборатории был отработан метод выделения гомогенного рецептора АФП, получен широкий спектр моноклональных антител к нему и отработаны методики иммуногистохимического окрашивания различных опухолевых и нормальных тканей моноклональными антителами к рецептору АФП. Также с помощью меченого ¹²⁵I-АФП была показана его высокая концентрация в опухолевой ткани (рис. 1) [4].

Далее нами была проанализирована динамика транспорта конъюгата АФП с доксорубином в различные опухолевые клетки по сравнению с другими известными белковыми факторами – альбумином, трансферрином, эпидермальным фактором роста (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, динамика транспорта конъюгата АФП с доксорубином значительно превышает динамику транспорта с другими белковыми векторами, а также для конъюгата АФП не наблюдалось связывание с лимфоцитами при +4°C и эндоцитоз при 37°C в лимфоциты периферической крови человека.

На основании полученных данных нами была проанализирована противоопухолевая активность синтезированных конъюгатов АФП с различными цитостатиками (доксорубином, винбластин, метотрексатом, цис-Рт и др.) и показан эффективный транспорт конъюгатов АФП лишь в опухолевые клетки через рецептор АФП по механизму рецептор-опосредованного эндоцитоза (рис. 3) [3, 5].

При подробном анализе действия ковалентного конъюгата АФП с высокотоксичным цитостатиком эспермицином было показано значительное уменьшение опухоли Р388, а также увеличение продолжительности жизни мышей ДВА с опухолью Р388 (рис. 4) [6].

Таким образом, при анализе различных подходов к избирательной доставке противоопухолевых лекарственных препаратов посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза удается избежать быстрого появления множественной лекарственной устойчивости, связанной с синтезом MDR-насоса [7, 8].

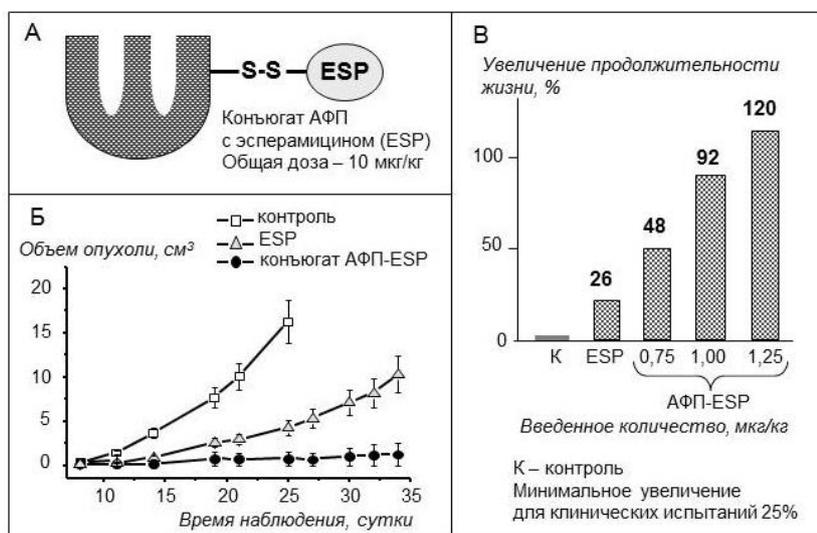


Рис. 4. Конъюгат альфа-фетопротеина с эспермицином; А – общая схема; Б – влияние ESP и ковалентного конъюгата АФП-ESP на рост опухоли (P388) у мышей линии DBA; В – влияние ESP и ковалентного конъюгата АФП-ESP на продолжительность жизни мышей DBA с модельной опухолью (P388).

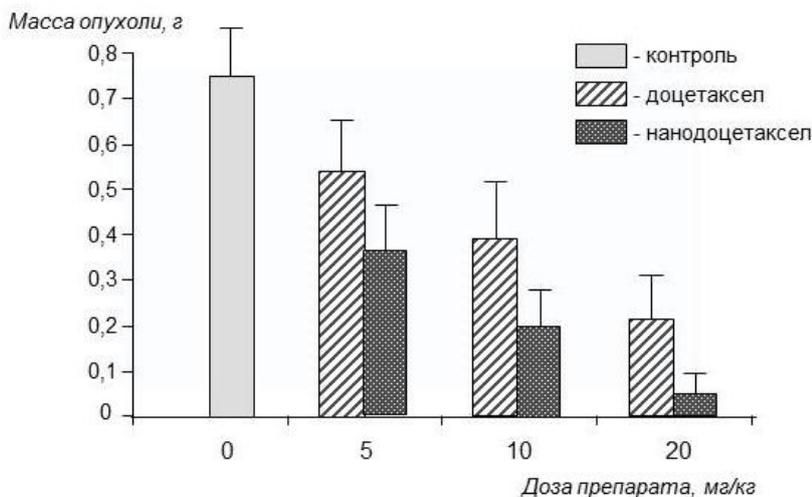


Рис. 5. Повышение эффективности химиотерапевтических препаратов при их применении в PLGA-частицах по сравнению с обычной формой. Эффект доцетаксела и нанодоцетаксела *in vivo* на модели аденокарциномы молочной железы мыши C57Bl/6 (инокуляция клеток культуры Ca755).

В последнее время широкое распространение в современной фарминдустрии получили полимеры на основе молочной и гликолевой кислот, что обусловлено их уникальной биосовместимостью. Продукты деградации этих полимеров полностью метаболизируются в цикле Кребса до углекислого газа и воды или выводятся естественным путем.

Биоразлагаемые наночастицы из PLGA способны удерживать в себе вещества различной природы и высвобождение препарата из полимерных капсул происходит по следующим механизмам: десорбция с поверхности, диффузия через полимерную матрицу и разрушение самой матрицы.

Нами были получены полимерные капсулы для различных противоопухолевых препаратов (темозоломида, доксорубицина, даунорубицина, доцетаксела) и было показано значительное увеличение эффективности PLGA-наночастиц по сравнению со свободными веществами (рис. 5).

Дальнейший прогресс в создании лекарственных форм на основе полимерных носителей зависит от разработки усовершенствованных носителей, поскольку серьезным недостатком конъюгатов векторных белков является малое количество молекул цитотоксического препарата, которое можно присоединить к векторному белку без нарушения его способности связываться со своим рецептором.

Таким образом, использование в качестве векторной молекулы рекомбинантного АФП, соединенного с полимерной PLGA-капсулой, содержащей целевой цитотоксический препарат, позволит разработать новые технологии получения противоопухолевых препаратов избирательного действия [1, 2].

Общая схема создания «таргетных» противоопухолевых препаратов приведена на рисунке 6.

По указанной схеме представляется возможным создание «таргетных» противоопухолевых препаратов для различных видов опухолей человека, для которых доказано наличие рецептора АФП (до 90% всех опухолевых клеток) [3].

Литература

1. Годованный А.В., Воронцов Е.А., Гукасова Н.В., Позднякова Н.В., Василенко Е.А., Яббаров Н.Г., Дубовик Е.Г., Северин С.Е., Северин Е.С., Гнучев Н.В. «Разработка подхода избирательной доставки паклитаксела в составе наночастиц, связанных с рекомбинантным фрагментом α -фетопротеина, в опухолевые клетки.» *Доклады Академии наук* 439(№ 2): 260–262, 2011.
2. Годованный А.В., Воронцов Е.А., Гукасова Н.В., Позднякова Н.В., Василенко Е.А., Яббаров Н.Г., Северин С.Е., Северин Е.С., Гнучев Н.В. «Противоопухолевая активность наносомальных систем направленной доставки, приготовленных на основе PLGA-наночастиц, паклитаксела и рекомбинантного фрагмента альфа-фетопротеина.» *Российские нанотехнологии* 7(№ 1-2): 77–83, 2012.
3. Северин Е.С. «Новые подходы к избирательной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки.» *Успехи химии* 84(1): 43–60, 2015.-
4. Северин С.Е., Кулаков В.Н., Москалева Е.Ю., Северин Е.С., Слободяник И.И., Климова Т.П. «Распределение меченого йодом-125 альфа-фетопротеина в организме животных и его накопление в ткани опухоли.» *Вест-*

Е.С. Северин, Б.И. Круглый, С.Е. Северин

- ник Российской Академии медицинских наук 4: 11-14, 2012.
- Северин Е.С., Посыпанова Г.А. «Молекулярная физиология рецептор-опосредованного эндоцитоза и его роль в преодолении множественной лекарственной устойчивости.» *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 97(№ 6): 553–565, 2011.
 - Северин С.Е., Посыпанова Г.А., Сотниченко А.И., Москалева Е.Ю., Фельдман Н.Б., Григорьев М.И., Северин Е.С., Петров Р.В. «Противоопухолевая активность ковалентного конъюгата ендиинового антибиотика эсперамицина А1 с α -фетопротеином человека.» *Доклады Академии наук* 366(№ 4): 561–564, 1999.
 - Северин Е.С., Муйжнек Е.Л., Северин С.Е. «Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике.» (М., Изд-во «Димитрийд График Групп») 336 с., 2005.
 - Severin E.S., Nesterova M.V. “Effect of cyclic AMP-dependent protein kinases on gene expression.” *Adv. Enzyme Reg.* 20: 167–193, 1981.

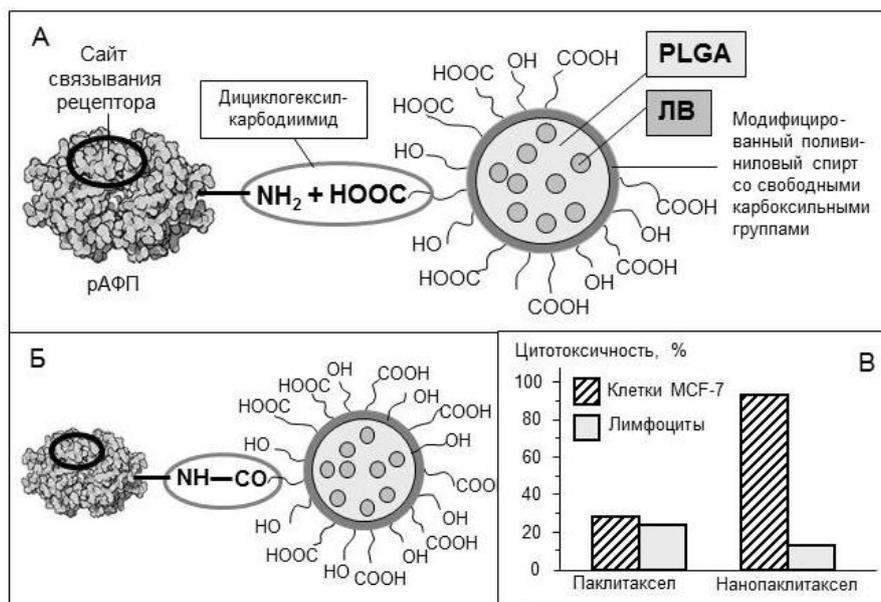


Рис. 6. Разработка препарата для направленной доставки лекарственного вещества на основе PLGA-наночастиц. А, Б – общая схема получения конъюгата рАФП с препаратом на основе PLGA-наночастицы, нагруженной лекарственным веществом; В – противоопухолевый эффект свободного паклитаксела и нанопаклитаксела, конъюгированного с рАФП, в отношении клеток аденокарциномы молочной железы (MCF – нормальных лимфоцитов человека).

The development of new technologies for targeted delivery of anticancer drugs

E.S. Severin, B.I. Krugly, S.E. Severin

Russian Research Center for Molecular Diagnostics and Therapy,
Moscow, Russia

Basic approaches to the design of targeted drugs for the treatment of human malignant tumours have been considered. The stages of the development of these approaches have been described in detail and theoretically sustained, and basic experimental results have been reported. Considerable attention is paid to the general characteristic of nanopharmacological drugs and to the description of mechanisms of cellular interactions with nanodrugs. The potential and limitations of application of nanodrugs for cancer therapy and treatment of other diseases have been considered. The use of nanodrugs conjugated with vector molecules seems to be the most promising trend of targeted therapy of malignant tumours.

Key words: words: antitumor drugs, targeted transport, alfa-fetoprotein.

ТАРГЕТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

З.Г. Кадагидзе, Е.Г. Славина, А.И. Черткова

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Москва

Нарушение регуляции взаимодействия сигналов с соответствующих костимуляторных и коингибиторных рецепторов, модулирующих процесс Т-клеточной активации, является одной из важнейших причин неэффективности противоопухолевого иммунитета. Настоящий обзор посвящен краткой характеристике некоторых рецепторов и лигандов иммунокомпетентных и опухолевых клеток, играющих решающую роль во взаимодействии иммунной системы организма и опухоли, а также таргетных препаратов, воздействующих на них с терапевтической целью.

Ключевые слова: таргетная терапия, коингибиторные молекулы, коактивационные молекулы.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор медицинских наук З.Г. Кадагидзе
Лаборатория клинической иммунологии опухолей
НИИ клинической онкологии
Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина
115478 Москва, Каширское шоссе, д.24
E-mail: kad-zaira@yandex.ru

УДК 616-092-097:616-006.04

Иммунная система способна распознавать и разрушать опухолевые клетки и играет значительную роль на всех этапах опухолевого роста. Однако различные клеточные и молекулярные механизмы иммуносупрессии предупреждают эффективный противоопухолевый иммунный ответ. Решающую роль в опухолеассоциированной иммуносупрессии играет нарушение регуляции взаимодействия сигналов с соответствующих костимуляторных и коингибиторных рецепторов, так называемых «контрольных точек иммунитета» – immune “checkpoints”, модулирующих процесс активации Т-лимфоцитов – основных участников противоопухолевого иммунитета. Применение в клинике при ряде злокачественных опухолей мАТ против некоторых негативных регуляторов иммунитета, таких как молекулы CTLA-4 и PD-1/PD-L1, имело значительный терапевтический успех [7, 8]. Для запуска полноценной активации Т-лимфоцитов при взаимодействии их TCR (T cell receptor) с антигеном требуется дополнительный «второй сигнал», осуществляемый через костимуляторный рецептор. Основным костимуляторным рецептором является CD28. Одним из важнейших ингибиторных рецепторов, передающих сигнал, который подавляет активацию Т-клеток на ее ранних стадиях, является CTLA-4 (CD152). Эта молекула гомологична CD28 и связывается с лигандами CD80 и CD86 антигенпрезентирующих клеток (АПК) с большим (в 10–100 раз) аффинитетом, чем CD28. В основе ко-ингибиторного эффекта CTLA-4 лежат как внешние, так и внутренние механизмы действия, включающие конкурентный антагонизм с CD28 и прямую передачу ингибиторного сигнала, которые вызывают торможение клеточного цикла, продукции цитокинов, в частности ИЛ-2, и приводят к

завершению Т-клеточного ответа. В конечном итоге, исход иммунного ответа определяется балансом между CD28-зависимой активацией Т-клеток и CTLA-4-зависимым подавлением их активации [10]. В предклинических исследованиях было продемонстрировано, что блокада CTLA-4 моноклональных антител (мАТ) приводит к усилению эндогенного и индуцированного противоопухолевого иммунитета. Эти результаты послужили основой для клинического использования анти-CTLA-4 мАТ у онкологических больных. Наиболее значительный лечебный эффект был получен у пациентов с меланомой при использовании анти CTLA-4 мАТ (Ипилимумаба) [11]. Ипилимумаб блокирует связывание CTLA-4 с соответствующими лигандами, позволяя CD28 функционировать беспрепятственно, и обеспечивает усиление Т-клеточного иммунного ответа. Высокая постоянная экспрессия CTLA-4, характерная для регуляторных Т-клеток, играющих при многих злокачественных опухолях значительную роль в подавлении противоопухолевого иммунитета, позволяет предположить, что эффект Ипилимумаба может быть также связан с избирательной элиминацией Treg или с нарушением их супрессорной функции [5].

PD-1 (CD279), как полагают, подавляет активность Т-клеток в период эффекторной фазы иммунного ответа на периферии, т. е. непосредственно в ткани, в том числе опухолевой. Лигандами PD-1 являются PD-L1 и PD-L2 [3]. Клинические исследования продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность анти-PD-1 мАТ (Ниволумаб и Пембролизумаб) при минимальной токсичности [9]. В настоящее время в ряде стран Пембролизумаб и Ниволумаб разрешены для клинического применения у пациентов с меланомой. Обнадеживаю-

З.Г. Кадагидзе, Е.Г. Славина, А.И. Черткова

шие результаты, полученные при использовании анти CTLA-4 и анти-PD-1 мАт, явились стимулом для определения новых мишеней таргетной иммунотерапии. В настоящее время проводится предклиническое изучение таких негативных регуляторов иммунитета, как BTLA (B- and T-lymphocyte attenuator), VISTA (V-domain of T-cell activation), CD160, LAG-3 (lymphocyte activation gene), и некоторых других молекул [1].

Рецептор LAG-3 (CD233) гомологичен CD4 и подобно CD4 связывается с молекулами МНС II класса, но с более высоким аффинитетом, чем CD4. LAG-3 оказывает негативное влияние на пролиферативную и функциональную активность Т-клеток [6]. Препарат IMP321 сформирован из внеклеточной части человеческого LAG-3 и Fc-фрагмента IgG1 человека. Применение IMP321 в фазе I исследований у пациентов с распространенным раком почки показало увеличение Т-клеточных ответов и хорошую переносимость препарата. В клинике гибридный белок LAG-3-Ig применялся в режиме монотерапии в I фазе исследований у больных распространенным раком почки. Наблюдалось повышение активности Т-клеток, и у части больных отмечалась стабилизация заболевания. У больных раком молочной железы, получавших LAG-3-Ig в комбинации с паклитакселом, объективный ответ отмечался в 50% случаев [2, 3]. Полученные в предклинических исследованиях результаты применения агонистических мАт, то есть воздействующих на костимуляторные молекулы, такие как GITR, 4-1BB, OX40 и некоторые другие, играющие важную роль в выживаемости и функционировании Т-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток, позволили рассматривать эти молекулы как перспективные мишени для иммунотерапии. Наиболее хорошо изученные костимуляторные рецепторы принадлежат или к суперсемейству иммуноглобулинов, или семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR). Костимуляторные рецепторы включают молекулы, кото-

рые постоянно экспрессируются на покоящихся лимфоцитах (CD28, CD27), или молекулы, экспрессия которых индуцируется при активации клеток соответствующим антигеном (CD137, GITR, OX40, ICOS). Связывание этих гликопротеинов с агонистическими антителами индуцирует передачу активационных сигналов и усиление клеточного противоопухолевого иммунного ответа. На различных экспериментальных моделях было показано, что совместное применение анти GITR антител с другими видами лечения: с сунитинибом, терапевтической вакцинацией, анти-PD-1 мАт, химиотерапией имело более выраженный противоопухолевый эффект, чем использование одного из видов терапии. Связывание 4-1BB с соответствующим лигандом или агонистическими антителами усиливает активацию различных иммунных клеток, включая Т-лимфоциты (в большей степени CD8⁺), дендритные клетки (ДК), моноциты и нейтрофилы, а также оказывает выраженное влияние на NK- и В-клетки. Моноклональные антитела против 4-1BB (Урелумаб – BMS-663513) были первыми агонистическими антителами, которые прошли клинические испытания и были клинически эффективными. Анти 4-1BB применялись у больных меланомой, раком почки и яичников. Применение анти-OX40 антител вызывало у пациентов повышение пролиферативной активности как CD4⁺, так и CD8⁺ Т-клеток. Предклинические исследования продемонстрировали также, что наилучшие результаты достигаются при комбинации таргетной иммунотерапии, воздействующей на костимуляторные молекулы, с другими видами терапии [8].

Таким образом, использование моноклональных антител (мАт), которые непосредственно усиливают функцию Т-клеток путем воздействия на молекулы, повышающие их активацию, или, блокируя молекулы, ее подавляющие, является наиболее перспективным направлением современной иммуноонкологии.

Литература

- Baksh K., Weber J. "Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations." *Semin. Oncol.* **42**: 363–377, 2015.
- Brignone C., Gutierrez M., Mefti F., Brain E., Jarcau R., Cvitkovic F., Boussetta N., Medioni J., Gligorov J., Grygar C., Marcu M., Triebel F. "First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3Ig) enhances immune responses and antitumor activity." *J. Transl. Med.* **8**: 71, 2010.
- Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. "PD-1 and its ligands in tolerance and immunity." *Annu. Rev. Immunol.* **26**: 677–704, 2008.
- Li X., Hu W., Zheng X., Zhang C., Du P., Zheng Z., Yang Y., Wu J., Ji M., Jiang J., Wu C. "Emerging immune checkpoints for cancer therapy." *Acta Oncol.* **11**: 1–8, 2015.
- Liakou C.I., Kamat A., Tang D.N. "CTLA-4 blockade increases IFN-gamma-producing CD4⁺ICOS⁺ cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**: 14987–14992, 2008.
- Maçon-Lemaître L., Triebel F. "The negative regulatory function of the lymphocyte-activation gene-3 co-receptor (CD223) on human T cells." *Immunology* **115**: 170–178, 2005.
- Ribas A., Camacho L.H., Lopez-Berestein G., Pavlov D., Bulanhagui C.A., Millham R., Comin-Anduix B., Reuben J.M., Seja E., Parker C.A., Sharma A., Glaspy J.A., Gomez-Navarro J. "Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206." *J. Clin. Oncol.* **23**: 8968–8977, 2005.
- Sanmamed M.F., Pastor F., Rodriguez A., Perez-Gracia J.L., Rodriguez-Ruiz M.E., Jure-Kunkel M., Melero I. "Agonists of costimulation in cancer immunotherapy directed against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS." *Semin Oncol.* **42**(4): 640–655, 2015.
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H., Brahmer J.R., Lawrence D.P., Atkins M.B., Powderly J.D., Leming P.D., Lipson E.J., Puzanov I., Smith D.C., Taube J.M., Wigginton J.M., Kollia G.D., Gupta A., Pardoll D.M., Sosman J.A., Hodi F.S. "Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab." *J. Clin. Oncol.* **32**: 1020–1030, 2014.
- Wang S., Chen L. Co-signaling molecules of the B7-CD28 family in positive and negative regulation of T lymphocyte responses." *Microb. Infect.* **6**: 759–766, 2004
- Wolchok J.D., Weber J.S., Maio M., Neyns B., Harmankaya K., Chin K., Cykowski L., de Pril V., Humphrey R., Lebbé C. "Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials." *Ann. Oncol.* **24**: 2174–2180, 2013.

Target immunotherapy in oncology

Z.G. Kadagidze, E.G. Slavina, A.I. Chertkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Dysregulation in interaction of costimulatory and coinhibitory signals from receptors that modulate the process of T-cell activation is one of the most important reasons for the ineffectiveness of anti-tumor immunity. This review is devoted to a brief characterization of some of the receptors and ligands of immune and tumor cells, which play a crucial role in the interaction of the immune system and the tumor, as well as target agents affecting them for therapeutic purposes.

Key words: *target therapy, coinhibitory molecules, costimulatory molecules.*

Календарь конференций



11–15 июня 2016

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ПО АЛЛЕРГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ (ЕААСІ)

Вена, Австрия



21–26 августа 2016

ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ИММУНОЛОГОВ

Мельбурн, Австралия



ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**И.А. Балдуева^{1,3}, А.В. Новик^{1,4}, А.П. Карицкий¹, С.А. Кулева^{1,3,4},
Т.Л. Нехаева^{1,3}, А.Б. Данилова¹, С.А. Проценко¹, А.И. Семёнова¹,
Ю.И. Комаров¹, Н.П. Пипиа¹, Т.А. Славянская^{2,5}, Н.А. Авдонкина⁵,
С.В. Сальникова², А.М. Беляев^{1,3}, Р.И. Сепиашвили^{2,5}**

¹НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

²Институт иммунофизиологии, Москва

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁵Российский университет дружбы народов, Москва

За последние годы накоплен весьма значительный объем информации о клеточных и молекулярных механизмах иммунных процессов у онкологических больных. Установлено важное контролирующее влияние на иммунную систему семейства Т-регуляторных лимфоцитов (Tregs), насчитывающее в настоящее время не менее семи членов. Молекулярно-генетические особенности периферических Tregs, условия микроокружения, определяющие их дифференцировку и функциональную активность, саморегулирование семейства Tregs с помощью nTregs, иммунологические аспекты периферической толерантности и иммунотерапии рака являются ключевыми в экспериментальных и клинических исследованиях. Изучение механизмов активации и иммунорегуляции «наивных» Т-клеток, Т-клеток памяти, молекул главного комплекса гистосовместимости, костимулирующих сигналов и их оптимизация в доклинических исследованиях расширили перспективное направление противоопухолевой иммунотерапии – вакцинотерапию на основе «высокопрофессиональных» дендритных клеток, иммуноопосредованных таргетных моноклональных антител, опухолеспецифических клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток.

Ключевые слова: рак, иммунотерапия, Т-регуляторные лимфоциты, периферическая толерантность, антигены главного комплекса гистосовместимости, дендритные клетки.

Адрес для корреспонденции: И.А. Балдуева

Отделение химиотерапии и инновационных технологий Научного отдела
онкоиммунологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
195030 Санкт-Петербург, пр. Наставников, 47—2—76.
E-mail: biahome@mail.ru

УДК 616.006.4, 616-084, 576.5

Уклонение от иммунного надзора является важнейшим свойством опухолевых клеток и обнаруживается в стохастическом выражении на этапе прогрессирования. В диссеминации злокачественного новообразования большая роль отводится периферической толерантности и участию в ее формировании семейства регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs) [24, 27, 28]. Описано 7 членов семейства, которые различаются по иммунофенотипу и функциональным характеристикам:

- тимус-опосредованные натуральные Tregs (nTregs) [CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CD127⁻/low, CTLA-4⁺LAG-3⁺GITR⁺], секреция ИЛ-10 и ТФРβ;
- CD8 nTregs [CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺, CTLA-4⁺CD122⁺] в контексте с ИЛ-2 и ТФРβ;
- периферические адоптивно индуцированные Tregs CD4 nTreg-like [CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺CTLA-4⁺GITR⁺];

- Tr1 [CD4⁺CD25⁺/lowFoxP3⁻/low] в присутствии ИЛ-10;
- Th3 [CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺] при участии ТФРβ и ИЛ-10;
- CD8 iTregs [CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺] под влиянием ИЛ-10 в сочетании с ТФРβ;
- CD8 iTregs [CD8⁺CD25⁺ CD28⁻FoxP3⁺CTLA-4⁺GITR⁺] в контексте иммуносупрессивных механизмов, опосредованных ИЛ-10, ИЛТ3, ИЛТ4 [14, 20, 23, 26].

Установлено, что члены семейства Tregs дифференцируются в периферических лимфоидных органах и тканях из популяции «наивных» Т-клеток в условиях очень низкой частоты распознавания собственных тканевых антигенов и установленной в онтогенезе регуляции тканевого гомеостаза, кинетический аспект активации которых может осуществляться в присутствии ши-

рокого спектра микроорганизмов и тканевых антигенов [17–20, 26, 29].

Молекулярно-генетические особенности периферических Tregs, условия микроокружения, определяющие их дифференцировку и функциональную активность, саморегулирование семейства Tregs с помощью pTregs, иммунологические аспекты периферической толерантности и иммунотерапии рака являются ключевыми в экспериментальных и клинических исследованиях нескольких поколений иммунологов, в том числе российских онкоиммунологов XXI в. (З.Г. Кадагидзе, А.Ю. Барышников, И.А. Балдуева, Л.В. Демидов, В.А. Козлов, И.Н. Михайлова и многие другие) [1, 2, 5–8].

Разработка эффективной персонализированной иммунотерапии рака, направленной на преодоление периферической толерантности у пациентов с диссеминированной формой заболевания, – одно из ведущих научных направлений НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Активная специфическая иммунотерапия, адоптивная неспецифическая и специфическая иммунотерапия на основе аутологичных и аллогенных немодифицированных и генно-модифицированных опухолевых клеток, аутологичных костномозговых и периферических дендритных клеток, опухольинфильтрирующих лимфоцитов, опухолеспецифических клонов Т-лимфоцитов, полученных в присутствии дендритных клеток *ex vivo*, комбинация методов иммунотерапии с химиотерапией, гормонотерапией, таргетной терапией, фотодинамической терапией изучаются в клинических исследованиях с 1998 года и получили свое развитие на кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов (зав. кафедрой академик Р.И. Сепиашвили) и в Институте иммунофизиологии (Москва) [3, 4, 9–12].

В лаборатории клеточных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова разработаны вакцины на основе опухолеассоциированных антигенов, которые не определяются в нормальных органах и тканях за исключением яичка у мужчин и плаценты у женщин. Эти антигены выявляются в онтогенезе эмбрионального развития и многих опухолях, распознаются иммунной системой и участвуют в спонтанной регрессии опухоли. На их основе создаются и активно развиваются терапевтические вакцины 2-го поколения для лечения пациентов с диссеминированными формами заболевания [1, 8, 15].

Актуальной становится разработка режима вакцинации, изучение противоопухолевого иммунного ответа, и в этой связи ключевая роль отводится анализу варибельности антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-A, -B, -C) и II класса (HLA-DP, -DR, -DQ), презентующих опухолеассоциированные антигены (ОАА) CD4⁺ и CD8⁺ Т-эффекторам гиперчувствительности замедленного типа [13].

Нами проведен анализ экспрессии антигенов HLA I и II класса у 89 больных, в том числе 40 (44,9%) мужчин и 49 (55,1%) женщин, больных меланомой кожи. Иммунотерапия проведена 32 (36%) пациентам при III стадии болезни и 57 (64%) – при IV. Активную специфическую иммунотерапию получали 19 (21,3%) больных, активную неспецифическую иммунотерапию – 16 (18%), комбинированное лечение (сочетание

активной специфической иммунотерапии с иммуномодулирующими препаратами или антиблокирующей терапией) – 50 (56,2%), антиблокирующую терапию – 4 (4,5%) пациентов. Изучали: (1) экспрессию антигенов HLA I и II класса, (2) время до прогрессирования (ВДП), (3) общую выживаемость (ОВ), (4) объективный ответ (RECIST).

Наиболее часто встречаемым гаплотипом HLA-A ($\geq 20\%$) был HLA-A:2 (46%), HLA-A:9 (24%), HLA-A:12 (24%) и HLA-A:29 (24%). Среди антигенов HLA-B чаще всего встречался HLA-B:35 (26%), HLA-B:1 (20%) и HLA-B:12 (20%). Всего выявлено 16 вариантов HLA-A и 27 вариантов HLA-B. При анализе антигенов II класса 75% больных экспрессировали HLA-DPB1:4 и 46% – HLA-DPB1:2. Всего выявлено 7 вариантов HLA-DPB1. Кроме того, зарегистрировано 4 варианта HLA-DQA [HLA-DQA1:1 (63%), :3 (33%), :5 (33%) и :2 (17%)]. Среди 5 вариантов антигенов HLA-DQB1 чаще всего встречались HLA-DQB1:3 (59%), HLA-DQB1:5 (37%) и HLA-DQB1:6 (37%). Антигены класса HLA-DRB1 были представлены 9 аллелями, преимущественно HLA-DRB1:4 (32%), HLA-DRB1:11 (25%), HLA-DRB1:15 (21%) и HLA-DRB1:13 (21%).

При однофакторном анализе ОВ антигены HLA-A:2, HLA-A:23, HLA-B:8, HLA-DQB1:1, HLA-DRB1:13 и HLA-DQB1:15 коррелировали с увеличением продолжительности жизни больных ($p < 0,05$). При многофакторном анализе ОВ с учетом стадии заболевания, способа лечения лишь экспрессия HLA-A2 являлась независимым фактором прогноза. При анализе ВДП в однофакторном анализе статистически значимыми ($p < 0,05$) оказались HLA-A:60, HLA-DPB1:X, HLA-DPB1:4, HLA-DQA1:1, HLA-DQA1:2, HLA-DQA1:3, HLA-DQB1:1, HLA-DQB1:2, HLA-DQB1:3, HLA-DQB1:5, HLA-DQB1:6, HLA-DRB1:13. При многофакторном анализе ВДП с учетом стадии заболевания и способа лечения независимым фактором прогноза становилась экспрессия HLA-DPB1:X, HLA-DPB1:3, HLA-DPB1:4.

При оценке эффективности иммунотерапии на вероятность достижения клинического ответа выявлено, что экспрессия HLA-A:1 коррелирует со снижением вероятности достижения клинического эффекта терапии (относительный риск эффекта (ОР) 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,5–0,89; $p = 0,001$). При отсутствии аллели HLA-DQB1 объективный ответ увеличивается (ОР 1,5; 95% ДИ 1,049–2,145; $p = 0,047$). Отсутствие некоторых гаплотипов HLA I и II класса коррелировало со снижением вероятности эффекта терапии: HLA-B:15 (ОР 1,5; 95% ДИ 1,049–2,145; $p = 0,047$), HLA-B:62 (ОР 1,211; 95% ДИ 1,004–1,46; $p = 0,046$), HLA-DRB1:13 (ОР 1,5; 95% ДИ 1,049–2,145; $p = 0,047$), HLA-DRB1:2 (ОР 1,677; 95% ДИ 1,1–2,519; $p = 0,02$).

Таким образом, выявлена высокая гетерогенность популяции пациентов меланомой кожи по антигенам HLA I класса и антигенам HLA-DRB1. Данные регрессионного анализа и оценки рисков свидетельствуют о возможности прогнозирования клинической эффективности специфической противоопухолевой иммунотерапии у этой категории больных. Более того, полученные данные становятся предпосылкой для создания противоопухолевых вакцин 3-го поколения.

Многие исследования сфокусированы на проектировании, разработке и стандартизации рекомбинантных вакцин, их сочетании со стандартными и новыми экспериментальными методами лечения. Использование рекомбинантных белков и вектор-опосредованных лигандов и/или цитокинов оказалось оптимальным для профилактики и лечения спонтанных опухолей у экспериментальных животных. Идентификация Т-клеточных опухолеассоциированных эпитопов и усиление иммуногенности эпитопов ОАА способствовали разработке и клиническому изучению высокотехнологических вакцин нового поколения [15, 18, 23, 28].

Изучение механизмов активации и иммунорегуляции «наивных» Т-клеток, Т-клеток памяти, молекул главного комплекса гистосовместимости, костимулирующих сигналов антигенпрезентирующих клеток и их оптимизация в доклинических исследованиях расширили перспективное направление противоопухолевой иммунотерапии – вакцинотерапию на основе «высокопрофессиональных» дендритных клеток. Апробируются новые мишени для вакциноопосредованной иммунотерапии дендритными клетками.

Рекомбинантные векторы, содержащие трансгенные ОАА и Т-клеточные костимулирующие молекулы (B7.1, ICAM-1, LFA-3), использование ГМ-КСФ и/или анти-CTLA-4, анти-PD-1, или анти-PD-L1 моноклональных антител способствуют реализации противоопухолевого иммунного ответа, иммунологическому разрушению привитой опухоли у экспериментальных животных и у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом. В настоящее время получены моноклональные антитела, которые прошли все этапы доклинических и

клинических исследований, получили одобрение FDA и зарегистрированы для клинического применения [21–23, 25].

Иммунологический синапс (ИС), образуемый Т-клетками при распознавании ОАА, становится важной характеристикой эффективности противоопухолевой таргетной иммунотерапии [16]. Увеличение числа ИС при внутриопухолевом введении вакцин свидетельствует о преимуществе данного способа активации противоопухолевого иммунного ответа. Вместе с тем системное введение вакцин в ряде случаев обладает составимой клинической эффективностью и требует дальнейшего изучения.

Отдельные цитостатики, гормоны, моноклональные антитела, цитокины, таргетные препараты, используемые при оказании стандартной медицинской помощи, вызывают интерес в реализации противоопухолевого иммунного ответа в дозах и режимах не предусмотренных стандартами, но обусловленных клинической реальностью (уменьшение дозы, изменение режима и т. п.). Например, низкие дозы циклофосфида изменяют число и функциональную активность периферических Tregs. Интерес к этому феномену сохраняется в течение последних десятилетий и остается недостаточным до настоящего времени.

Таким образом, изучение молекулярно-генетических аспектов регуляции противоопухолевого иммунитета в контексте создания и клинического применения иммуноопосредованных таргетных моноклональных антител, таргетных противоопухолевых вакцин, опухолеспецифических клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток становится приоритетным направлением онкологии XXI века.

Литература

1. Балдуева И.А. «Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных солидными опухолями.» Дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук (СПб) 275 с., 2008.
2. Барышников А.Ю. «Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы.» *Маммология* №1: 13-16, 2007.
3. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* 11(3): 213–223, 2010.
4. Бережная Н.М., Чекун В.Ф., Сепиашвили Р.И. «Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин е в противоопухолевой защите.» *Аллергология и иммунология* 6(1): 38, 2005.
5. Демидов Л.В., Поддубная И.В., Харкевич Г.Ю. и др. «Адьювантное лечение меланомы кожи: российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов.» *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 22(2): 1-11, 2011.
6. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др. «Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа.» *Злокачественные опухоли* №1: 24–30, 2015.
7. Козлов В.А. «Клеточный геном в патогенезе основных заболеваний человека (атеросклероз, аутоиммунные заболевания, рак).» *Медицинская иммунология* 12(3): 191–198, 2010.
8. Михайлова И.Н. «Стратегия создания цельноклеточных антимеланомных вакцин.» Дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук (М.) 223 с., 2012.
9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
10. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1.» *Иммунология* 27(1): 46–51, 2006.
11. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
12. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* №11: 5, 1999.
13. Baldueva I.A., Novik A.V. «Prognostic and predictive significance of HLA expression in patients with melanoma receiving immunotherapy.» *J DDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 11(Suppl. s7): 71, 2013.
14. Bates G.J., Fox S.B., Han G. et al. «Quantification of regulatory T cells enable the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late response.» *J. Clin. Oncol.* 24: 5373–5380, 2006.
15. Butterfield L.H. «Cancer vaccines.» *BMJ.* 350, 2015.
16. Choudhuri K., Llodra J., Roth E.W., Tsai J., Gordo S., Wucherpfennig K.W., Kam L.C., Stokes D.L., Dustin M.L. «Blarized release of T-cell-receptor-enriched microvesicles at the immunological synapse.» *Nature* 507(7490): 118–123, 2012.
17. Curotto de Lafaille M.A., Lafaille J.J. «Natural and adaptive fox3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor?» *Immunity* 30: 626–635, 2009.
18. Escors D. «Tumour Immunogenicity, Antigen Presentation, and Immunological Barriers in Cancer Immunotherapy.» *New J. Sci.* pii: 734515, 2014.
19. Josefowicz S.Z., Lu Li-Fan, Rudensky A.Y. «Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function.» *Ann. Rev. Immunol.* 30: 531–564, 2012.
20. Kakita N., Kanto T., Itose I., Kuroda S., Inoue M., Matsubara T., Higashitani K., Miyazaki M., Sakakibara M., Hiramatsu N., Take-

- hara T, Kasahara A., Hayashi N. —Comparative analyses of regulatory T cell subsets in patients with hepatocellular carcinoma: a crucial role of CD25-FoxP3- T cells." *Int. J. Cancer* **131(11)**: 2573–2583, 2012.
21. Mahoney K.M., Freeman G.J., McDermott D.F. —The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma." *Clin. Ther.* — **37**: 764–782, 2015. 2013.
22. McDermott D.F., Atkins M.B. —PD-1 as a potential target in cancer therapy." *Cancer Medicine* **2(5)**: 662–67, 2013.
23. Moreno B.H., Ribas A. —Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers." *Br. J. Cancer* **112**: 1421–1427, 2015.
24. Mougiakakos D., Choudhury A., Lladser A., Kiessling R., Johansson C.C. —Regulatory T cells in cancer." *Adv. Cancer Res.* **107**: 57–117, 2010.
25. Nguyen T., Urban J., Kalinski P. —Therapeutic cancer vaccines and combination immunotherapies involving vaccination." *ImmunoTargets Therapy* **3**: 135–150, 2014.
26. Roychoudhuri R., Eil R.L., Restifo N.P. —The interplay of effector and regulatory T cells in cancer." *Curr. Opin. Immunol.* **33**: 101–111, 2015.
27. Sidaway P. —Immune tolerance confers cancer risk." *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **#12**: 564, 2015. (Published online 08 September 2015).
28. Slingluff C.L. Jr, Chianese-Bullock K.A., Bullock T.N., Grosh W.W., Mullins D.W., Nichols L., Olson W., Petroni G., Smolkin M., Engelhard V.H. —Immunity to melanoma antigens: from self-tolerance to immunotherapy." *Adv. Immunol.* **90**: 243–295, 2006.
29. Zhang S., Ke X., Zeng S., Wu M., Lou J., Wu L., Huang P., Huang L., Wang F., Pan S. —Analysis of CD8+ Treg cells in patients with ovarian cancer: a possible mechanism for immune impairment." *Cell. Mol. Immunol.* **12(5)**: 580–591, 2015.

Cancer immunotherapy: modern state of the problem

I.A. Baldueva³, A.V. Novik^{1,4}, A.P. Karitsky¹, S.A. Kuleva^{1,3,4},
T.L. Nekhaeva^{1,3}, A.B. Danilova¹, S.A. Protsenko¹, A.I. Semenova¹,
Yu.I. Komarov¹, N.P. Pipia¹, T.A. Slavyanskaya^{2,5}, N.A. Avdonkina⁵,
S.V. Sal'nikova², A.M. Belyaev^{1,3}, R.I. Sepiashvili^{2,5}

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia

²Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia

³I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St Petersburg, Russia

⁴St Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia

⁵Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Considerable amount of information about cellular and molecular mechanisms of immune processes appeared in recent years. Important regulatory role of T-regulatory lymphocytes family (Tregs) was discovered. At least seven members of this family are known today. Key targets of many experimental and clinical trials are molecular genetic properties of peripheral Tregs, microenvironment conditions that determine their differentiation and functional activity, self-regulation of Tregs family with natural Tregs (nTregs), immunological aspects of peripheral tolerance and cancer immunotherapy. Exploration of the mechanisms of activation and immunoregulation of the "naive" T-cells, T-memory cells, molecules of major histocompatibility complex, costimulatory signals and their optimization in preclinical studies has expanded promising areas of cancer immunotherapy – vaccine therapy on the basis of "high-professional" dendritic cells, immune-mediated monoclonal antibodies, tumor-specific T-lymphocytes clones and NK-cells.

Key words: cancer, immunotherapy, T-regulatory lymphocytes, peripheral tolerance, major histocompatibility complex, dendritic cells.

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.А. Авдонкина¹, Т.А. Славянская^{1,2}, И.А. Балдуева³, С.В. Сальникова²

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Институт иммунофизиологии, Москва

³НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Рак мочевого пузыря (РМП) является вторым наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей. Ранняя диагностика и прогнозирование очень важны для определения оптимальной тактики лечения пациентов с уротелиальной карциномой. В обзоре обсуждаются современные представления о новых диагностических и прогностических маркерах РМП. Неоднородность иммунологических и биологических маркеров, умеренный уровень доказательности их клинической и диагностической значимости, требует проведения дальнейших исследований для изучения новых и определения оптимальных комбинаций существующих иммунобиологических маркеров РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, молекулярные иммунологические и биологические маркеры, клиническая и диагностическая значимость.

Адрес для корреспонденции: Н.А. Авдонкина

Кафедра аллергологии и иммунологии
Российского университета дружбы народов
117513 Москва, ул. Островитянова, 4
E-mail: nataliaavdonkina@gmail.ru

УДК 616.62-006, 616.006-62

Рак мочевого пузыря (РМП) остается на сегодняшний день одним из самых распространенных онкологических заболеваний, с летальностью, достигающей 150 000 человек в год [23]. В 95% случаев РМП представлен переходо-клеточной уротелиальной карциномой. Примерно в 75% случаях выявляется мышечно-неинвазивная форма рака, в остальных 25% случаях – высокоагрессивная, мышечно-инвазивная форма. Клиническая и морфологическая гетерогенность опухоли обусловлена генетической разнородностью. Предполагают существование двух независимых молекулярных путей развития мышечно-инвазивной и мышечно-неинвазивной форм рака. В первом случае на молекулярно-генетическом уровне обнаруживают мутации в протоонкогенах: H-RAS, FGFR3, PIK3CA, во втором – преимущественно имеет место повреждение генов-супрессоров опухолевого роста: TP53, RB1 и PTEN [31]. Мышечно-неинвазивный РМП по прогнозу представляет собой неоднородную группу опухолей. Более чем 80% пациентов имеют пятилетнюю выживаемость, но высокий риск рецидива с той же степенью агрессивности. Оставшиеся 20% – высокий риск прогрессирования с переходом заболевания в инвазивную форму и менее оптимистичным прогнозом [42].

Несмотря на современные методы диагностики и соблюдение рекомендуемых тактик лечения, прогрессирование и рецидивирование при РМП остается актуальной проблемой. Хирургическое вмешательство –

трансуретральная резекция (ТУР) – является стандартным и эффективным методом лечения РМП, однако не предотвращает появление рецидива заболевания. Используемые клинические критерии риска, такие как размер и количество опухолей, степень инвазии и дифференцировки, не всегда достаточны для того, чтобы точно предсказать биологический потенциал опухоли и выработать надежную тактику лечения. В связи с этим в последние годы для первичной диагностики опухоли и выявления рецидивов заболевания значительное внимание уделяют опухолевым маркерам [18].

Благодаря современным достижениям в области иммунологии, биологии и генетики [2, 3, 6–13] открыты новые молекулярные генетические и иммунологические маркеры для раннего выявления и прогнозирования течения уротелиальной карциномы. И в этом направлении перспективным для ранней диагностики РМП может стать использование сывороточных и мочевых онкомаркеров для неинвазивных методик постановки диагноза.

В зависимости от цели исследования все маркеры РМП можно разделить на: диагностические, маркеры рецидива, маркеры опухолевой прогрессии и маркеры метастазирования. По биологическому материалу, который используют для лабораторных исследований, маркеры делят на мочевые, сывороточные и тканевые. Необходимость проведения ранней диагностики, обеспечения контроля прогрессирования и рецидивирования

опухоли определяют поиск не только прогностически и диагностически значимых маркеров при РМП, но и метода диагностики, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью.

Для поиска иммунобиологических маркеров РМП и современных методов диагностики нами были проанализированы результаты научных исследований, в том числе мультицентровых, доступные в таких поисковых системах, как PubMed, Medline, Web of Science, Embase, Cochrane, GoogleScholar, BioMedCentral, Hindawi Publishing Corporation и опубликованные в специализированных журналах в области иммунологии, урологии и онкологии.

Диагностические методы исследования РМП

В России на сегодняшний день применяют только цитологическое исследование осадка мочи, несомненным достоинством которого является высокая специфичность. Тем не менее, к недостаткам данного диагностического метода можно отнести его невысокую чувствительность, особенно при низкой степени злокачественности опухоли.

ВТА stat®/ВТА trak® обеспечивает соответственно полуколичественное или количественное определение белка, родственного фактору Н системы комплемента человека (hCFHrp). Наличие этой молекулы создает препятствие комплементзависимому лизису опухолевых клеток, тем самым позволяя им ускользать от контроля иммунной системы. Оба метода имеют сопоставимые диапазоны чувствительности/специфичности – 53–83% / 67–72% для ВТА stat® и 66–72% / 51–75% для ВТА trak® [35]. Основным недостатком этих методов является возможность получения ложноположительных результатов при наличии воспалительных процессов мочевыводящих путей.

NMP22/BladderChek (белок ядерного матрикса) локализован на полюсах веретена деления, регулируя расхождение хроматид во время митоза. Его экспрессия значительно выше в клетках опухоли по сравнению с нормальным уротелием [51]. Существуют методы качественного и количественного определения NMP22. В мультицентровом клиническом исследовании UroScreen [30] была изучена возможность использования NMP22 в скрининге 1772 лиц с высоким риском развития опухоли мочевого пузыря. Условия работы этих пациентов были связаны с длительным воздействием ароматических аминов. В результате исследования положительные результаты были получены в 224 случаях, у 6 обследованных РМП был подтвержден. Чувствительность / специфичность / отрицательная прогностическая ценность / положительная прогностическая ценность определения NMP22 были распределены следующим образом: 97% / 28% / 99% / 12% соответственно, что не позволило рекомендовать этот метод для скрининга РМП в группах высокого риска из-за высокой частоты получения ложноположительных ответов.

Urovysion® – метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) – основан на связывании измененных участков хромосом с мечеными флуорохромами ДНК-зондами. Таким образом выявляются характерные для РМП цитогенетические аномалии – гиперплоидии по 3,

7, 17-й хромосомам и делеция 9p21 локуса, где находится ген p16 – онкосупрессор [4]. В исследовании M. Bollmann с соавт. была обнаружена связь между степенью хромосомных aberrаций и вероятностью прогрессирования заболевания [20]. M. Marin-Aguilera с соавт. выявили взаимосвязь между выраженностью генетических нарушений и опухолевой инвазией [34]. Специфичность метода в этом исследовании составила 100% при чувствительности 87%. Поскольку метод достаточно дорогостоящий и трудоемкий, то маловероятно, что он будет широко использоваться в обычных диагностических протоколах.

Метод ImmunoCyt основан на визуализации опухолеассоциированных антигенов в клетках уротелиальной карциномы иммунофлуоресцентным анализом (ИФА) с моноклональными антителами против трех антигенов: двух видов муцинов и раково-эмбрионального антигена (РЭА). На достоверность результатов этого исследования слабо влияют сопутствующие воспалительные заболевания мочевого пузыря, однако его невысокая чувствительность при высокодифференцированных опухолях не позволяет считать этот метод альтернативой цитоскопии [53].

FDP тест позволяет определить продукты деградации фибрина в моче. Процессы ангиогенеза, происходящие в опухолях, сопровождаются повышением проницаемости сосудов и, соответственно, повышением содержания продуктов распада плазменных белков в моче. Чувствительность исследования составляет 79%, специфичность – 86% [38].

Диагностические маркеры РМП

Несмотря на большое число молекул, предложенных исследователями в настоящее время, только шесть из них одобрены и используют в Европе и Америке для раннего выявления РМП: ВТАStat, ВТАTRACK, NMP-22/BladderChek, ImmunoCyt и UroVision. Значительное количество маркеров находится на стадии разработки и изучения. К ним относятся: определение уровней цитокератинов 8, 18 (UBC), 19 (CYFRA21.1), 20 (СК20); гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы; фибронектина; DD23; антиапоптотических молекул (BCL4-4, Survivin); активности теломеразы (TRAP, hTert, hTR); гиперметилирования промоторных регионов генов RASSF1, RARb, p16, p14, CDH1 и микросателлитный анализ как метод выявления аллельного дисбаланса [15].

В таблице 1 представлены наиболее изученные диагностические маркеры РМП [5].

Цитокератины: UBC, CYFRA21.1, СК20. Определение цитокератинов в моче основано на том, что активная пролиферация опухолевых клеток приводит к повышению содержания в моче их растворимых фрагментов (микрофиламентов эпителиальных клеток). Однако эти исследования не обладают высокими показателями чувствительности и специфичности и могут быть использованы только в сочетании с другими видами диагностики [32, 48].

Теломераза: TRAP, hTert, hTR. Теломеры – повторяющиеся последовательности на концах хромосом, которые защищают генетический материал во время репликации ДНК. Запрограммированная потеря теломер

Таблица 1

Диагностические маркеры рака мочевого пузыря (РМП)

Тест	Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %
Цитология	опухолевые клетки в моче	40–44	90–95
BTA Stat и TRACK	антиген, связанный с РМП	50–80	50–75
NMP-22	ядерные металлопротеиназы, высвобождаемые при апоптозе	50–90	70–85
ImmunoCyt	раково-эмбриональный антиген и муцины	50–95	60–85
FDP	продукты деградации фибрина	78–91	75–90
UBC	уровень цитокератинов 8 и 18	54	97
CYFRA 21.1	уровень цитокератина 19	73	41
CK 20	уровень цитокератина 20	85	76
UroVision (FISH)	флюоресцентная гибридизация <i>in situ</i> зонды на хромосомы 3, 7, 17, 9p21	30–72	63–95
ГК-ГИ	уровень гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы	86	61
Survivin	уровень сурвивина	82	90
TRAP, hTert, hTR	теломераза	75	85

ров во время каждого клеточного деления вызывает нестабильность и клеточное старение. Вырабатываемая опухолевыми клетками теломераза восстанавливает утраченные теломеры, предотвращая клеточное старение и гибель. По данным S. Bravaccini с соавт., чувствительность данного метода составляет 87%, а специфичность 66% [21], что также не позволяет считать его оптимальным для диагностики РМП. Тем не менее, он может быть использован в комбинации с другими маркерами диагностики.

Сурвивин – белок, относящийся к семейству ингибиторов апоптоза. Исследования показали высокую чувствительность и специфичность определения повышения его концентрации в моче – 64–94% и 93–100% соответственно. В ряде исследований показано высокое прогностическое значение Сурвивина, а также корреляция между уровнем его экспрессии и неблагоприятным прогнозом при РМП [36, 39, 44]. Высокий уровень экспрессии Сурвивина коррелирует со снижением степени дифференцировки опухоли и увеличением стадии. Тот факт, что Сурвивин экспрессирует только опухоль, и он отсутствует на неизмененных клетках, позволяет считать его перспективным молекулярным маркером РМП.

Тем не менее, ни один из вышеописанных диагностических молекулярных маркеров изолировано не обладают полной информативностью из-за своей недостаточной чувствительности или специфичности. Это не позволяет в настоящее время полностью отказаться от цитологического исследования, в связи с чем изучается возможность сочетанного применения различных диагностических методов.

Так, S. Eissa с соавт. сравнивали уровни Сурвивина и матриксных металлопротеиназ (ММП) 2 и 9, определяемых методом гелевой зимографии [28]. Было показано, что при отдельном использовании в качестве критериев Сурвивина или ММП с цитологией чувствительность диагностики РМП повышалась с 50% до 84,7%. При комбинированном применении Сурвивина и профилей ММП с цитологическим исследованием была

достигнута самая высокая чувствительность метода – 95,6%.

Теми же авторами было показано повышение чувствительности диагностики РМП при сочетанном использовании Сурвивина (определяли методом ИФА) или мочевой гиалуронидазы (измеряли с помощью ОТ-ПЦР) с цитологией мочи [27]. При этом было установлено повышение чувствительности до 83,33% и 90% соответственно, по сравнению с 38,33% при цитологическом исследовании. Чувствительность диагностики при объединении для исследования всех указанных параметров (Сурвивин, гиалуронидаза, цитологическое исследование) составила 95%.

В 2013 году Т. Todenhoffer с соавт. провели исследование диагностической комбинации цитологического исследования+ / -ImmunoCyt+ / -FISH, +/-NMP22 на 808 пациентах с подозрением на рак уротелия [46]. Максимальная чувствительность была достигнута при комбинации цитологии +ImmunoCyt+FISH. Причем добавление NMP22 не оказывало влияния на чувствительность метода.

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, данные исследования являются трудно сопоставимыми и пока далеки от внедрения в клиническую практику, поскольку имели разные задачи, дизайн, контрольные точки и принципы отбора пациентов. Это создает определенные трудности для интерпретации полученных данных.

Прогностические маркеры РМП

В отличие от других онкоурологических заболеваний, для РМП до сих пор не определены биомаркеры, которые можно было бы рекомендовать для прогнозирования клинического исхода заболевания, его прогрессирования и метастазирования. Особенно важным представляется выявление маркеров, позволяющих предсказать агрессивный потенциал неинвазивных опухолей [14].

Таблица 2

Иммуногистохимические маркеры рака мочевого пузыря (РМП)

<i>Класс</i>	<i>Маркер</i>	<i>Метод исследования</i>
Протоонкогены и онкогены	EGFR, HER-2/neu, c-мус FGFR3	ПЦР для c-мус, иммуногистохимия
Ингибиторы опухолевого роста	p53, Rb	иммуногистохимия
Регуляторы клеточного цикла	p21, p27, Ki-67, Циклин D, Циклин E	иммуногистохимия
Маркеры межклеточного матрикса	MMP-2, CD44, Е-кадгерин	иммуногистохимия
Факторы роста	EGFR, VEGF	иммуногистохимия

В своей работе 2012 года S. Zarei с соавт. [54] представили сводные данные по маркерам РМП и методам их определения (табл. 2).

Наиболее изученной группой опухолевых маркеров при РМП являются белки-регуляторы клеточного цикла (p53, Ki-67, pRb, mdm2). P53 – регулятор опухолевой супрессии давно изучается в качестве независимого предиктора опухолевой прогрессии и рецидива [1, 33, 43]. Однако предположение о том, что сверхэкспрессия p53 является прогностическим маркером рецидива при РМП, в настоящее время подвергается обоснованным сомнениям [45]. Так, в работе E. Redondo-Gonzalez с соавт., методом кластерной дифференцировки было обнаружено, что p53 не коррелировал достоверно с клиническими данными и не являлся полезным для прогнозирования исхода заболевания у пациентов [40]. Прогностическая ценность Ki-67 как показателя пролиферативной активности также не нашла всестороннего подтверждения [1, 5].

Многие опухоли человека экспрессируют высокие уровни ростовых факторов и их рецепторов, которые могут быть использованы как в качестве потенциальных терапевтических мишеней для таргетной терапии, так и в качестве прогностических маркеров. Было установлено, что рецепторы семейства Тирозинкиназы, в том числе рецепторы эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и Her2/Neu избыточно экспрессируются в уротелиальных опухолях, а уровень их экспрессии достоверно коррелирует с вероятностью прогрессирования и метастазирования [16, 25]. В частности, используя многофакторный анализ, C. Volenz с соавт. обнаружили, что HER2/neu-позитивные пациенты с РМП имели в 2 раза больше риск развития рецидива и смертельного исхода, по сравнению с HER2/neu-негативными больными [19]. Для роста и прогрессирования солидных опухолей важное значение имеет ангиогенез. Ключевую роль в опухолевом ангиогенезе играет VEGF, высокий уровень экспрессии которого обнаружен практически во всех известных опухолях, включая уротелиальную карциному [37]. Yang с соавт. обнаружили, что экспрессия VEGF может быть прогностическим маркером инвазии РМП [52].

В других исследованиях было установлено, что снижение экспрессии опухолью молекул клеточной адгезии: Е кадгерина, бета-катенина, ICAM-1, VCAM-1, селектинов, интегринов, десмосом, – может способствовать инвазии и метастазированию опухоли [1, 47]. R.T. Vruan с соавт. изучали полезность определения экспрессии молекулы адгезии (ЕpCAM) в диагностике и стратификации риска заболевания методом ИФА в моче

и сравнивали экспрессию данного маркера у 607 больных с первичным РМП и 53 здоровых добровольцев [22]. Для определения статистической значимости метода использовали тест Манна–Уитни и ROC-анализ; многовариантное моделирование и анализ Каплан–Мейера применяли для определения прогностической значимости определения уровня экспрессии ЕpCAM. Полученные результаты показали, что повышенный мочевого ЕpCAM являлся специфичным для G3 и T2+ стадий, при этом установили выраженную корреляцию повышения ЕpCAM со значительным (в 1,8 раза) увеличением опухолеспецифической смертности.

В нескольких крупных исследованиях проводили изучение возможности использования цитокинов в качестве онкомаркеров.

Так, M.F. Chen с соавт. определяли уровни ИЛ-6 в моче и образцах тканей опухоли больных РМП и здоровых лиц. Выявлено, что более высокую экспрессию ИЛ-6 обнаруживали в тканях опухоли больных РМП, которая коррелировала со стадией заболевания и его неблагоприятным прогнозом [24]. Ингибирование ИЛ-6 привело к снижению опухолевого роста. Кривые выживаемости показали, что у пациентов с высоким уровнем экспрессии ИЛ-6 периоды выживания были короче. Авторы предположили наличие связи между уровнем экспрессии ИЛ-6 в опухолевой ткани и ангиогенезом, а также между уровнем ИЛ-6 и опухолевой инвазией.

В исследовании S.T. Reis с соавт. показано, что повышение ИЛ-8 и MMP-9 характерно для инвазивных и рецидивирующих опухолей и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при РМП [41].

С.Т. Wu с соавт. изучали роль трансмембранного гликопротеина 1 типа – Тромбомодулина (ТМ) в предотвращении опухолевой инвазии [49]. Было установлено, что ТМ является чувствительным маркером рака уротелия и одним из эндогенных антиметастатических факторов, который можно считать перспективным для прогнозирования прогрессии рака.

В исследовании M. Nao и соавт. оценивали участие хемокинового рецептора CXCR7 в процессах метастазирования и прогрессирования РМП [29]. Авторы исходили из того, что CXCR7 влияет на процессы апоптоза, миграции, инвазии опухолевых клеток и ангиогенеза. При этом было продемонстрировано, что CXCR7 не только способствует экспрессии проангиогенных факторов ИЛ-8 и VEGF, но может быть использован в качестве прогностического маркера прогрессирования и метастазирования РМП.

Представляет интерес работа E. Xylinas с соавт., в которой исследовали роль онкофетальных протеинов

Н.А. Авдонкина, Т.А. Славянская, И.А. Балдуева, С.В. Сальникова

IMP3, глипикан-3 и TPBG в процессе канцерогенеза, с учетом того, что эти протеины отсутствуют в норме и экспрессируются только опухолевыми клетками [17, 50]. Установлено, что при уротелиальной карциноме IMP3 обнаруживают в 39,5% случаях, а глипикан-3 и TPBG – в 6 и 85% соответственно. Авторы выявили достоверную взаимосвязь между уровнем экспрессии IMP3 и такими показателями, как рецидив заболевания и раковоспецифическая смертность.

Под пристальным вниманием ученых находятся также раковотестикулярные антигены (РТА), которые в норме можно определить у взрослых людей только в яичке и плаценте. В когортных исследованиях L. Dyrskjot, проведенных на 350 больных РМП, изучен комплекс РТА: NY-ESO-1, MAGE-A3, LAGE-1 и PRAME для определения их прогностической значимости [26]. Было показано, что экспрессия генов РТА достоверно связана как со стадией заболевания, так и со степенью проникновения опухоли. Так, экспрессия генов MAGE-A3 составила 43%, NY-ESO-1 – 35%, LAGE-1 – 27% и PRAME – 20%. Наличие экспрессии генов MAGE-A3 у больных РМП определяли чаще, чем другие РТА, и она, по мнению авторов, была ассоциирована с более агрессивными типами опухоли. Экспрессия

гена LAGE-1 была характерна для мышечно-неинвазивного РМП с тенденцией к опухолевой прогрессии. На плохой ответ на химиотерапию указывала экспрессия гена PRAME. MAGE-A3 и LAGE-1 были ассоциированы с коротким безрецидивным периодом.

Таким образом, развитие молекулярной медицины позволяет изыскивать новые диагностические и прогностические молекулярные иммунобиологические опухолевые маркеры. Однако, несмотря на современные достижения в этой области, определение данных маркеров у больных РМП не может быть рекомендовано для самостоятельного использования, так как существенно превосходя по своей чувствительности, они уступают по своей специфичности применяемому в настоящее время цитологическому исследованию мочи. На современном этапе ни один из вышеизложенных маркеров не может заменить инвазивных диагностических процедур. Тем не менее, уже сейчас подобные исследования могут быть полезным дополнением к цитологии и цистоскопии. Безусловно, новые технологии, такие как протеомика и геномика, в дальнейшем помогут найти перспективные молекулярные диагностические маркеры, полезные в клинической практике.

Литература

1. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. «Факторы прогноза рака мочевого пузыря.» *Российский онкологический журнал* **3**: 47–51, 2007.
2. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимаков С.С., Сепиашвили Р.И. «Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободнорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных.» *Аллергология и иммунология* **13(4)**: 314–320, 2012.
3. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* **11(3)**: 213–223, 2010.
4. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж., Школьник М.И., Тимофеев Д.А., Одинцова М.В., Гаппоев М.В., Урбанский А.И., Карелин М.И. «Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* на клетках осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов.» *Онкоурология* **1**: 73–78, 2011.
5. Заболотнева А.А., Гайфуллин Н.М., Буздин А.А., Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Шегай П.В., Соков Д.Г., Русаков И.Г. «Молекулярные маркеры рака мочевого пузыря от частного к целому.» *Онкоурология* **3**: 16–19, 2011.
6. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № **10**: 5, 1998.
7. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* **2(1)**: 5, 2000.
8. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс.физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
10. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1.» *Иммунология* **27(1)**: 46–51, 2006.
11. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № **1**: 14–22, 2008.
12. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* № **11**: 5, 1999.
13. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* **5(1)**: 42, 2004.
14. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. *Уточняющая диагностика рака с использованием иммуногистохимического определения маркеров.* (М.: Медицинская технология) 2009.
15. Abogunrin F., O'Kane H.F., Ruddock M.W., Stevenson M., Reid C.N., O'Sullivan J.M., Anderson N.H., O'Rourke D., Duggan B., Lamont J.V., Boyd R.E., Hamilton P., Nambirajan T., Williamson K.E. "The impact of biomarkers in multivariate algorithms for bladder cancer diagnosis in patients with hematuria." *Cancer* **118**:2641–2650, 2012.
16. Alexa A., Baderca F., Zăhoi D.E., Lighezan R., Izvernariu D., Raica M. "Clinical significance of Her2/neu overexpression in urothelial carcinomas." *Rom. J. Morphol. Embryol.* **51(2)**: 277–282, 2010.
17. Aydin O., Yildiz L., Baris S., Dundar C., Karagoz F. "Expression of Glypican 3 in low and high grade urothelial carcinomas." *Diagn. Pathol.* **10(1)**: 34, 2015.
18. Bolenz C., Lotan Y. "Translational research in bladder cancer: from molecular pathogenesis to useful tissue biomarkers." *Cancer Biol. Ther.* **10(5)**: 407–415, 2010.
19. Bolenz C., Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Ashfaq R., Ho R., Sagalowsky A.I., Lotan Y. "Human epidermal growth factor receptor 2 expression status provides independent prognostic

- information in patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder." *BJU Int.* **106(8)**: 1216–1222, 2010.
20. Bollmann M., Heller H., Bankfalvi A., Griefingholt H., Bollmann R. "Quantitative molecular urinary cytology by fluorescence *in situ* hybridization a tool for tailoring surveillance of patients with superficial bladder cancer?" *BJU Int.* **95**: 1219–1225, 2005.
 21. Bravaccini S., Sanchini M.A., Granato A.M., Gunelli R., Nanni O., Amadori D., Calistri D., Silvestrini R. "Urine telomerase activity for the detection of bladder cancer in females." *J. Urol.* **178(1)**: 57–61, 2007.
 22. Bryan R.T., Shimwell N.J., Wei W., Devall A.J., Pirrie S.J., James N.D., Zeegers M.P., Cheng K.K., Martin A., Ward D.G. "Urinary EpCAM in urothelial bladder cancer patients: Characterization and evaluation of biomarker potential." *Br. J. Cancer* **110**: 679–685, 2014.
 23. Burger M., Catto J.W.F., Dalbagni G., Grossman H.B., Herr H., Karakiewicz P., Kassouf W., Kiemeny L.A., Vecchia C.L., Shariat S., Lotan Y. "Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer." *European Urology* **6(2)**: 234–241, 2013.
 24. Chen M.F., Lin P.Y., Wu C.F., Chen W.C., Wu C.T. "IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer." *PLoS One* **8(4)**: e61901, 2013.
 25. Chen P.C., Yu H.J., Chang Y.H., Pan C.C. "Her2 amplification distinguishes a subset of non-muscle-invasive bladder cancers with a high risk of progression." *J. Clin. Pathol.* **66(2)**: 113–119, 2013.
 26. Dyrskjot L., Zeiger K., Lildal T.K. "Expression of MAGE-A3, NY-ESO-1, LAGE-1 and PRAME in urothelial carcinoma." *Brit J Cancer* **107(1)**: 116–122, 2012.
 27. Eissa S., Badr S., Barakat M., Zaghoul A.S., Mohamad M. "The diagnostic efficacy of urinary survivin and hyaluronidase mRNA as urine markers in patients with bladder cancer." *Clin. Lab.* **59**: 893–900, 2013.
 28. Eissa S., Badr S., Elhamid S.A., Helmy A.S., Nour M., Esmat M. "The value of combined use of survivin mRNA and matrix metalloproteinase 2 and 9 for bladder cancer detection in voided urine." *Dis. Markers* **34**: 57–62, 2013.
 29. Hao M., Zheng J., Hou K., Wang J., Chen X., Lu X., Bo J., Xu C., Shen K., Wang J. "Role of chemokine receptor CXCR7 in bladder cancer progression." *Biochem. Pharmacol.* **84(2)**: 204–214, 2012.
 30. Huber S., Schwentner C., Taeger D., Pesch B., Nasterlack M., Leng G., Mayer T., Gawrych K., Bonberg N., Pelster M., Johnen G., Bontrup H., Wellhäusser H., Bierfreund H.G., Wiens C., Bayer C., Eberle F., Scheuermann B., Kluckert M., Feil G., Brüning T., Stenzl A. "Nuclear matrix protein-22: Prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study." *BJU Int.* **110**: 699–708, 2012.
 31. Juanpere N., Agell L., Lorenzo M., de Muga S., López-Vilaró L., Murillo R., Mojal S., Serrano S., Lorente J.A., Lloreta J., Hernández S. "Mutations in FGFR3 and PIK3CA, singly or combined with RAS and AKT1, are associated with AKT but not with MAPK pathway activation in urothelial bladder cancer." *Hum. Pathol.* **10**: 1573–1582, 2012.
 32. Kuang L.I., Song W.J., Qing H.M., Yan S., Song F.L. "CYFRA21-1 levels could be a biomarker for bladder cancer: a meta-analysis." *Genet. Mol. Res.* **14(2)**: 3921–3931, 2015 (See comment in PubMed Commons above).
 33. Malats N., Bustos A., Nascimento C.M., Fernandez F., Rivas M., Puente D., Kogevinas M., Real F.X. "P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review." *Lancet Oncol.* **6(9)**: 678–686, 2005.
 34. Marin-Aguilera M., Mengual L., Ribal M.J., Buset M., Arce Y., Ars E., Oliver A., Villavicencio H., Algaba F., Alcaraz A. "Utility of a multiprobe fluorescence *in situ* hybridization assay in the detection of superficial urothelial bladder cancer." *Cancer Genet. Cytogenet.* **173**: 131–135, 2007.
 35. Miyake M., Goodison S., Rizwani W., Ross S., Bart Grossman H., Rosser C.J. "Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria." *World J Urol.* **30(6)**: 869–873, 2012 (See comment in PubMed Commons above).
 36. Moussa O., Abol-Enein H., Bissada N., Keane T., Ghoneim M., Watson D. "Evaluation of survivin reverse transcriptase-polymerase chain reaction for noninvasive detection of bladder cancer." *J. Urol.* **175**: 2312–2316, 2006.
 37. Nakanishi R., Oka N., Nakatsuji H., Koizumi T., Sakaki M., Takahashi M., Fukumori T., Kanayama H.O. "Effect of vascular in bladder cancer." *Urol Int.* **83**: 98–106, 2009.
 38. Oeda T., Manabe D. "The usefulness of urinary FDP in the diagnosis of bladder cancer: comparison with NMP22, BTA and cytology." *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* **92(1)**: 1–5, 2001.
 39. Pu X.Y., Wang Z.P., Chen Y.R., Wang X.H., Wu Y.L., Wang H.P. "The value of combined use of survivin, cytokeratin 20 and mucin 7 mRNA for bladder cancer detection in voided urine." *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **134**: 659–665, 2008.
 40. Redondo-Gonzalez E., de Castro L.N., Moreno-Sierra J., de las Casas M.L.M., Vera-Gonzalez V., Ferrari D.G., Corchado J.M. "Bladder Carcinoma Data with Clinical Risk Factors and Molecular Markers: A Cluster Analysis." *BioMed Research Int.* **2015**: 14, 2015.
 41. Reis S.T., Leite K.R., Piovesan L.F., Pontes-Junior J., Viana N.I., Abe D.K., Crippa A., Moura C.M., Adonias S.P., Srougi M., Dall'Oglio M.F. "Increased expression of MMP-9 and IL-8 are correlated with poor prognosis of bladder cancer." *BMC Urol.* **12**: 18, 2012.
 42. Ristau B.T., Tomaszewski J.J., Ost M.C. "Upper tract urothelial carcinoma: current treatment and outcomes." *Urology* **79(4)**: 749–756, 2012.
 43. Shariat S.F., Bolenz C., Karakiewicz P. I., Fradet Y., Ashfaq R., Bastian P.J., Nielsen M.E., Capitanio U., Jeldres C., Rigaud J., Müller S.C., Lerner S.P., Montorsi F., Sagalowsky A.I., Cote R.J., Lotan Y. "P53 expression in patients with advanced urothelial cancer of the urinary bladder." *BJU Int.* **105(4)**: 489–495, 2010.
 44. Smith S.D., Wheeler M.A., Plescia J., Colberg J.W., Weiss R.M., Altieri D.C. "Urine detection of surviving and diagnosis of bladder cancer." *JAMA* **285(3)**: 324–328, 2001.
 45. Stadler W.M., Lerner S.P., Groshen S., Stein J.P., Shi S.R., Raghavan D., Esrig D., Steinberg G., Wood D., Klotz L., Hall C., Skinner D.G., Cote R.J. "Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status." *J. Clin. Oncol.* **29(25)**: 3443–3449, 2011.
 46. Todenhoffer T., Hennenlotter J., Esser M., Morhardt S., Tews V., Aufderklamm S., Gakis G., Kuehs U., Stenzl A., Schwentner C. "Combined application of cytology and molecular urine markers to improve the detection of urothelial carcinoma." *Cancer Cytopathol.* **121**: 252–260, 2013.
 47. Wang P., Lin S.L., Zhang L.H., Li Z., Liu Q., Gao J.X., Liu D.M., Bo J.J., Huang Y.R. "The prognostic value of P-cadherin in non-muscle-invasive bladder cancer." *Eur. J. Surg. Oncol.* **40**: 255–259, 2014.
 48. Wegelin O., Bartels D.W., Tromp E., Kuypers K.C., van Melick H.H. "The Effects of Instrumentation on Urine Cytology and CK-20 Analysis for the Detection of Bladder Cancer." *Urology* **86(4)**: 772–776, 2015.

Н.А. Авдонкина, Т.А. Славянская, И.А. Балдуева, С.В. Сальникова

49. Wu C.T., Chang Y.H., Lin P.Y., Chen W.C., Chen M.F. "Thrombomodulin expression regulates tumorigenesis in bladder cancer." *BMC Cancer* **14**: 375, 2014.
50. Xylinas E., Kluth L.A., Cha E.K., Khani F., Rieken M., Volkmer B.G., Hautmann R., Küfer R., Chen Y.T., Zerbib M., Rubin M.A., Scherr D.S., Shariat S.F. "Association of Oncofetal Protein Expression with Clinical Outcomes in Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder." *J. Urol.* **191**(3): 830–841, 2013.
51. Yafi F.A., Brimo F., Steinberg J., Aprikian A.G., Tanguay S., Kassouf W. "Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer." *Urol. Oncol.* **33**(2): 25–31, 2015.
52. Yang C.C., Chu K.C., Yeh W.M. "The expression of vascular endothelial growth factor in transitional cell carcinoma of urinary bladder is correlated with cancer progression." *Urol. Oncol.* **22**: 1–6, 2004.
53. Yang M., Zheng Z., Zhuang Z., Zhao X., Xu Z., Lin H. "ImmunoCyt™ and cytology for diagnosis of bladder carcinoma: a meta-analysis." *Chin. Med. J.* **127**(4): 758–764, 2014.
54. Zarei S., Frank I., Boorjian S.A. "Prognostic Significance of Measured Depth of Invasion of Urothelial Carcinoma of the Bladder Compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 Classifications." *J. Urol.* **188**(5): 1706–1711, 2012.

Immunobiological markers: diagnostic and prognostic value in bladder cancer

N.A. Avdonkina¹, T.A. Slavyanskaya^{1,2}, I.A. Baldueva³, S.V. Sal'nikova²

¹Peoples' Friendship University of Russia; ²Institute of Immunophysiology;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St-Petersburg, Russia

Bladder cancer (BC) is the second most common urinary tract malignancy. Early diagnosis and prognosis monitoring are very important for the survival of patients with BC. This review discusses the current understanding of emerging biomarkers. The heterogeneity of the immunological and biological markers, moderate level of evidence of their clinical and diagnostic significance, and also insufficient quantity of works demands further experimentations for their selection and accurate significance in cases of BC.

Key words: bladder cancer, urothelial cell carcinoma, molecular immunological and biological markers, clinical and diagnostic significance.

Календарь конференций



1–4 июля 2016

**IX ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АЛЛЕРГИИ, АСТМЕ И ХОБЛ**



**X СЪЕЗД АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ СНГ**



**ВСЕМИРНАЯ ШКОЛА ПО АЛЛЕРГИИ
Санкт-Петербург, Россия**



ИММУНООНКОЛОГИЯ – НОВАЯ ЭРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, А.В. Левицкий, Д.Л. Валкин

¹Городская клиническая больница №40, Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

Иммунологический надзор опухоли невозможен без существования специфических опухолевых антигенов, которые способны распознаваться Т-клетками. Т-клеточная иммунная реакция запускается без участия антител, но в этот процесс вовлекаются макрофаги (антиген-презентирующие клетки), НК-клетки, а также антиген-специфические цитотоксические Т-лимфоциты.

Ключевые слова: противоопухолевый иммунитет, иммунологический надзор опухоли, ингибиторы точек иммунологического контроля, рецепторы CTLA-4, рецепторы PD-1, моноклональные анти-PD-1 антитела, ипилимумаб, ниволумаб, лечение диссеминированной меланомы, лечение немелкоклеточного рака легкого, лечение светлоклеточного рака почки.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор медицинских наук М.Д. Тер-Ованесов
Зав. кафедрой онкологии и гематологии ФПКМР РУДН
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
E-mail: termd@rambler.ru

УДК 612.112.94.015.2:612.6

Гипотеза о спонтанно возникающих опухолевых клетках и иммунологического надзора над ними описана давно. Предполагалось, что опухолевая клетка имеет определенные белки, которые иммунная система распознает и с помощью них способна отличить нормальные клетки от опухолевых. Эта концепция нашла подтверждение в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. Однако опухоль обладает рядом механизмов уклонения от иммунологического надзора: она может привлекать субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов, супрессорные клетки, различные цитокины, что обеспечивает прогрессирование опухоли.

Впервые взаимосвязь иммунологического воспаления и опухоли упомянута Р. Вирховым в 1863 году, в основе своих наблюдений он показал, что опухоль часто возникает в местах хронического воспаления, а лимфоидная инфильтрация часто присутствует при исследовании биоптатов опухоли.

В механизмы иммунологического надзора вовлечены как врожденный, так и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Главную роль в механизмах врожденного иммунитета играют естественные киллеры – НК-клетки. На поверхности НК-клеток имеются рецепторы для распознавания молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) первого класса, которые обеспечивают распознавание «своих» клеток. Снижение экспрессии молекул ГКГ первого класса характерно как для клеток, зараженных вирусами, так и активно пролиферирующих опухолевых клеток. Приобретенный (адаптивный) иммунитет позволяет выделять опухолевые клетки и уничтожать их путем распознавания определенных антигенов. В то же время этот процесс может

привести к так называемому «иммунному редактированию» опухоли, когда происходит селекция клона опухолевых клеток, которые пытаются уклониться от иммунного распознавания [1–15].

Иммунологический надзор с участием адаптивного иммунитета был бы невозможен без существования на поверхности опухолевых клеток специфических белковых молекул, называемых опухолевыми антигенами, которые способны распознаваться Т-клетками. Т-клеточная иммунная реакция запускается без участия антител, но в этот процесс вовлекаются макрофаги (антиген-презентирующие клетки), НК-клетки, а также антиген-специфические цитотоксические Т-лимфоциты и вырабатываемые ими различные цитокины. Этот комплекс запускается после активации реакции антиген-антитело.

В норме опухолевый антиген распознается и передается неактивным (наивным) Т-клеткам через рецепторы ГКГ класса II на антиген-презентирующих клетках. Взаимодействие Т-клеточного рецептора при передаче опухолевого антигена очень специфично, но недостаточно для активации и пролиферации клона антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов. Необходим дополнительный сигнал – ко-стимуляция, которая происходит при взаимодействии CD28 рецепторов Т-клеток и B7 рецептора на поверхности антиген-презентирующей клетки. Но на поверхности Т-клеток имеются также молекулы рецепторов CTLA-4, которые при связывании с рецептором B7 вызывают подавление активации Т-клеток и блокируют их пролиферацию. Это один из механизмов регуляции иммунологического надзора. Известно множество рецепторов, которые обеспечивают как ко-стимуляцию, так и ко-ингибиро-

М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, А.В. Левицкий, Д.Л. Валкин

вание активации наивных Т-лимфоцитов. С клинической точки зрения наиболее изучены рецепторы коингибирования CTLA-4 и PD-1, блокирование которых возможно с помощью моноклональных антител, что приводит к активации специфического адаптивного противоопухолевого иммунитета. Эти моноклональные антитела в литературе получили название ингибиторов точек иммунного контроля (check-point inhibitors).

Ипилимумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, которое конкурентно связывается с рецептором CTLA-4 на поверхности цитотоксического Т-лимфоцита и блокирует подавление активации. Происходит стимуляция активации и пролиферации клона активных антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Препарат уникален тем, что он воздействует не на опухоль, а на иммунную систему пациента, возвращая ей способность контроля над опухолью.

Уже первые исследования ипилимумаба показали, что этот препарат может вызывать длительный объективный опухолевый ответ и стабилизацию у больных диссеминированной меланомой.

Эффективность ипилимумаба при метастатической меланоме подтверждена двумя крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями третьей фазы. В 2010 году опубликованы результаты исследования эффективности ипилимумаба в сравнении с противоопухолевой вакциной gp100 у пациентов с распространенной меланомой, ранее получавших системное лечение. Показано, что ипилимумаб достоверно повышал общую выживаемость по сравнению с вакциной. Медиана общей выживаемости составила 10,1 мес. в группе ипилимумаба и лишь 6,4 мес. в группе вакцины (относительный риск смерти 0,66, $p=0,003$). Добавление вакцины к ипилимумабу не привело к увеличению его эффективности – медиана ОБ в комбинированной группе не отличалась от этого показателя в группе ипилимумаба (10,0 мес. vs 10,1 мес., HR 1,04, $p=0,76$).

Результаты другого исследования третьей фазы были представлены в 2011 году. В этом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности комбинации дакарбазин+ипилимумаб и комбинации дакарбазин+плацебо у пациентов с метастатической меланомой в первой линии лечения. Полученные результаты показали, что добавление ипилимумаба к стандартной химиотерапии приводит к увеличению медианы общей выживаемости с 9,1 до 11,2 мес., а также сопровождается ростом показателей 1, 2 и 3-годовой выживаемости.

Литература

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Семейство интерлейкинов-17.» *Аллергология и иммунология* 11(3): 213–223, 2010.
2. Бережная Н.М., Чекун В.Ф., Сепиашвили Р.И. «Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин е в противоопухолевой защите.» *Аллергология и иммунология* 6(1): 38, 2005.
3. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н и др. «Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа.» *Злокачественные опухоли №1*: 24–30, 2015.
4. Северин Е.С. «Новые подходы к избирательной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки.» *Успехи хими* 84(1): 43–60, 2015.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation № 10*: 5, 1998.
6. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation 2(1)*: 5, 2000.
7. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология 2(1)*: 39, 2001.
8. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина-Здоровье») 352 с., 2015.

Медиана длительности ответа в группе дакарбазин+ипилимумаб составила 19,3 мес. в сравнении с 8,1 мес. в группе дакарбазин+плацебо. В настоящее время препарат зарегистрирован в США и большинстве стран Евросоюза для лечения больных диссеминированной меланомой кожи.

Ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, которое связывается с рецептором PD-1 на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Это приводит к активации Т-лимфоцитов на эффекторной стадии, и с помощью выброса цитокинов происходит уничтожение опухолевых клеток.

Ниволумаб продемонстрировал эффективность при лечении не только метастатической меланомы, но и в исследованиях при лечении немелкоклеточного рака легких, светлоклеточного рака почки.

В исследовании третьей фазы по сравнительной эффективности ниволумаба и дакарбазина при лечении метастатической меланомы ниволумаб продемонстрировал одногодичную общую выживаемость 73%. При обобщенном анализе исследований первой–второй фазы четырехлетняя общая выживаемость при терапии ниволумабом составляет 35%.

У пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, ранее получавших лечение, выживаемость в течение 18 мес. при терапии ниволумабом составила 18% против 13% при терапии доцетакселом. Среди пациентов с неплюскоклеточным немелкоклеточным раком легкого одногодичная выживаемость на фоне терапии ниволумабом составила 51% против 39% при терапии доцетакселом.

Таким образом, современное понимание механизмов регуляции активации противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов позволяет по-другому взглянуть на концепцию лекарственной терапии опухолей. Активируя собственную иммунную систему, ипилимумаб и ниволумаб демонстрируют значимое увеличение общей выживаемости в сравнении со стандартными методами лечения. Исследования в этом направлении продолжают расширяться спектр показаний для иммунотерапии опухолей. Кроме того, недавние результаты исследования комбинации этих препаратов дают надежду на эффективные методы лечения пациентам с такими неблагоприятными по прогнозу опухолевыми процессами, как диссеминированная меланома, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак почки и многие другие.

9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
10. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1.» *Иммунология* **27(1)**: 46–51, 2006.
11. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № **1**: 14–22. 2008.
12. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммунопатологии.» *Аллергология и иммунология* **5(1)**: 42, 2004.
13. Baksh K., Weber J. “Immune checkpoint protein inhibition for cancer: preclinical justification for CTLA-4 and PD-1 blockade and new combinations.” *Semin. Oncol.* **42**: 363–377, 2015.
14. Baldueva I.A., Novik A.V. “Prognostic and predictive significance of HLA expression in patients with melanoma receiving immunotherapy.” *J DDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* **11(Suppl. s7)**: 71, 2013.
15. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. “PD-1 and its ligands in tolerance and immunity.” *Annu. Rev. Immunol.* **26**: 677–704, 2008.

Immunooncology – a new era in conservative treatment of metastatic tumors

M.D. Ter-Ovanesov, M.U. Kukosh, A.V. Levicky, D.L. Valkin

Municipal Oncological Hospital #40, Moscow, Russia

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Immunological tumor control is one of the main goals in modern oncological trends. For this purpose oncologists use the presence of special superficial antigens on the surface of tumor cells, which are identified by T cells. The response is guided by the T-cell dependent response. To enhance the rate of the response and to increase the presence of the cytoreactive T-lymphocytes, additional co-stimulation of the CD28 and B7 receptors is highly important. For this sack the blockade of CTLA-4 and PD-1 (Cytotoxic lymphocytes antigen-4 and Programmed death-1 receptors) receptors is crucial, that can be achieved by the use of monoclonal antibodies – check-points inhibitors: ipilimumab and nivolumab. By the use of those drugs oncologists open a new era in modern oncological treatment of malignant tumors with dismal prognosis by activation of self-dependent anti-tumors immunity with improvement in the rate of long-term survival of wide spectrum of oncological pathology like metastatic malignant melanoma, small-cell and non-small-cell lung cancer, clear cell renal carcinoma. These are only the first steps forward but a lot of new investigations are now under research and in the near future we can turn the new page of the successful treatment of wide spectrum of the malignant solid tumors.

Key words: *antitumor immunity, immunologic tumor control, immunological control inhibitors, CTLA-4 receptors, PD-1 receptors, monoclonal anti PD-1 antibodies, ipilimumab, nivolumab, treatment of disseminated melanoma, non-small cell lung carcinoma, clear cell renal carcinoma.*

Календарь конференций



4–9 октября 2016

V СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ

V СЪЕЗД БИОХИМИКОВ СНГ

Сочи–Дагомыс, Россия



СОЮЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ СТРАН СНГ

117513 Москва, ул. Островитянова, 4



(7-495) 735-1414

Fax

(7-495) 735-1441

E-mail

info@physiology-cis.org

Регистрация, бронирование гостиницы

и отправка тезисов

в режиме онлайн на сайте

www.physiology-cis.org

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Л.В. Ганковская¹, О.А. Свитич^{1,2}, М.А. Зайцева¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Москва

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

Данный обзор ставит целью рассмотрение роли механизмов врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы, а также полиморфизма генов, кодирующих основные Toll-подобные рецепторы, в контексте их влияния на предрасположенность или резистентность организма к возникновению бронхиальной астмы. Наряду со сведениями о роли системы врожденного иммунитета вообще и Toll-подобных рецепторов, врожденных лимфоидных клетках, ИЛ-33, в частности, суммированы данные о разработках, направленных на модификацию путей передачи импульсов через TLR, и перспективы их применения в клинической практике для лечения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, врожденные лимфоидные клетки, ИЛ-33, Toll-подобный рецептор, полиморфизм генов TLR, агонисты TLR.

Адрес для корреспонденции: Доктор медицинских наук О.А. Свитич
Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова
123557, Москва, Зоологический пер., 8—100; E-mail: svitichoa@yandex.ru

УДК 571.27

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных аллергических заболеваний, входящее в «большую тройку аллергических заболеваний» вместе с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом. В последние годы появились данные об участии механизмов врожденного иммунитета в патогенезе БА. Так, иммунные клетки, а именно эффекторные клетки врожденной иммунной системы (ILC – innate lymphoid cells), принимают участие в цитокин-опосредованной регуляции ряда заболеваний, включая аутоиммунные, инфекционные и аллергические. Открытие врожденных лимфоидных клеток изменило понимание принципов регуляции иммунного ответа за счет ранней продукции цитокинов. Семейство этих клеток происходит от общего лимфоидного предшественника, имеющего фенотип Lin⁺ ИЛ-7R α ⁺ Kit⁺ low Sca-1⁺ low, однако не является однородным: внутри него идентифицированы три субпопуляции: ILC-1, ILC-2, ILC-3 на основании продуцируемых ими цитокинов [3, 4].

ILC-1 после активации ИЛ-12 и ИЛ-15 продуцируют ИФН γ , активирующий МФ и цитотоксические Т-лимфоциты. Показана прямая связь обострений БА с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Известно, что бронхиальную обструкцию способны вызывать различные вирусы: респираторно-синтициальный вирус, риновирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, вирусы парагриппа и др. Чаще всего (до 80% всех вирус-индуцированных обострений астмы) причиной бронхиальной обструкции являются риновирусы – вирусы семейства *Picornaviridae*.

В организме человека ILC-2 являются наиболее изученной субпопуляцией ILC. Впервые о них сообщил Allakhverdi et al. [8], который обнаружил клетки, продуцирующие ИЛ-13 и ИЛ-5 и отличающиеся по фенотипу от Т- и В-лимфоцитов, в бронхоальвеолярном лаваже и в мокроте больных астмой.

ИЛ-25 и ИЛ-33-опосредованно активируемые ILC-2 продуцируют ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, которые в свою очередь участвуют в развитии гиперчувствительности дыхательных путей и воспаления в бронхах, а также гиперплазии бокаловидных клеток слизистой оболочки и гипертрофии слизистых желез (рис. 1). Учитывая, что ILC-2 являются продуцентами ИЛ-5 и ИЛ-13 в моделях аллергического воспаления дыхательных путей, можно предположить, что модуляция их развития может быть использована для снижения аллергического воспаления [7]. Экспериментально показано, что после введения моноклональных антител к ИЛ-33 в материале бронхоальвеолярного лаважа, полученного через 48 ч после ингаляционной провокации овальбумином, у сенсibilизированных мышей определяется сниженный уровень ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13.

Другая субпопуляция лимфоидных клеток, ILC-3, после активации ИЛ-1 β и ИЛ-23 продуцируют ИЛ-17. Введение мышам ИЛ-17 индуцирует воспаление дыхательных путей, то есть ИЛ-17 участвует в развитии неаллергической астмы. Высказано предположение о роли ИЛ-17, продуцируемого ILC-3, в развитии воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, связанных с ожирением [8].

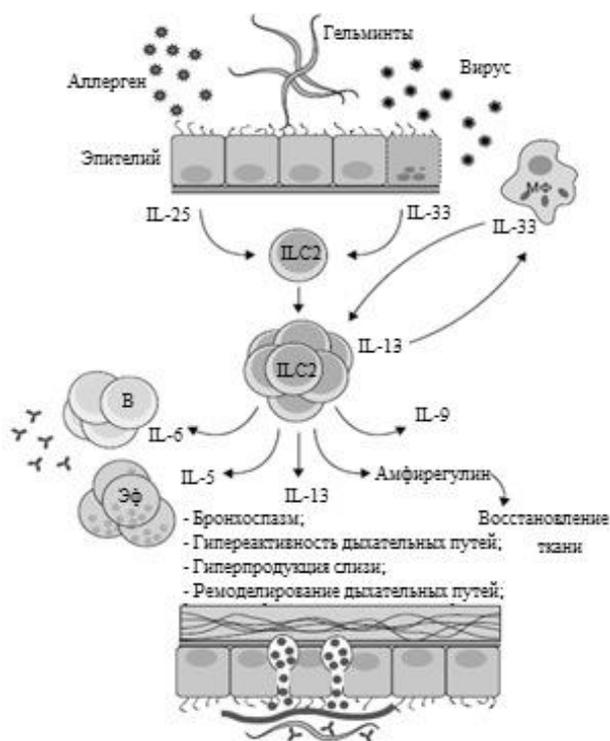


Рис. 1. Схема IL-25 и IL-33-опосредованной активации ILC-2.

Среди недавно открытых цитокинов огромное внимание привлекает ИЛ-33, известный также как ИЛ-1F11, относящийся к семейству провоспалительного ИЛ-1 [2]. Помимо внутриклеточной функции, для ИЛ-33 характерны и внеклеточные эффекты, реализующиеся при высвобождении из ядра во внеклеточное пространство и связанные со стимулированием выработки цитокинов клетками, экспрессирующими ST2. Полно-размерный ИЛ-33 высвобождается из клетки при ее некрозе и функционирует как DAMP (Damage associated molecular pattern). Уровень сигнальной трансдукции ИЛ-33/ST2 корректируется растворимой формой α -цепи рецепторного комплекса для ИЛ-33 и молекулой SIGIRR (single immunoglobulin interleukin-1 receptor-related protein), обладающими супрессирующим влиянием на передачу сигнала [5]. ИЛ-33R экспрессируется на различных типах клеток лимфоидного (Th-2, CD8⁺ T, ILC-2, NK, NKT, B-1) и миелоидного (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, базофилы, ДК, макрофаги) происхождения [9]. Экспрессия ИЛ-33R на CD34⁺-гемопоэтических клетках-предшественниках приводит к дифференцировке их в тучные клетки.

Центральным звеном механизма функционирования ИЛ-33 является поддержка цепи последовательных процессов активации Th для обеспечения иммунного ответа [1]. ИЛ-33 стимулирует развитие дендритных клеток. Стимулированные ИЛ-33 ДК демонстрируют повышенный уровень экспрессии молекул MHC-II и корцепторной молекулы CD86, необходимых для взаимодействия с Т-лимфоцитами, а также выраженную способность активировать CD4⁺ Т-лимфоциты, что про-

является в значительной продукции последними ИЛ-5 и ИЛ-13 [2].

Кроме того, ИЛ-33 является хемоаттрактантом для Th-2. Продуцируемые ими цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) увеличивают продукцию IgE, количество эозинофилов, базофилов и тучных клеток, которые влияют на гладкомышечные и слизистые клетки дыхательных путей – одному из главных звеньев патогенеза БА. ИЛ-33 увеличивает выживаемость эозинофилов, индуцирует продукцию ими ИЛ-8 и усиливает в них продукцию супероксид-аниона (O²⁻). Под влиянием ИЛ-33 увеличивается экспрессия CD11b как в эозинофилах, так и в базофилах, что приводит к усилению адгезии клеток.

В модели *in vivo* показано, что ИЛ-33 способен индуцировать развитие БА независимо от клеток адаптивной иммунной системы. Решающую роль эндогенного ИЛ-33 в развитии аллергического воспаления впервые продемонстрировали на ИЛ-33-дефицитных мышах. В модели БА с аллергическим воспалением дыхательных путей, вызванным папайном, ИЛ-33 активирует ILC-2, которые продуцируют ИЛ-5 и ИЛ-13, что приводит к эозинофилии и дифференцировке Th0 в Th2. У ИЛ-33-дефицитных мышей, зараженных папайном интраназально, подобных эффектов не наблюдается.

В норме ИЛ-33 конститутивно экспрессируется на высоком уровне, при воспалении его экспрессия дополнительно увеличивается [5]. Клинические исследования показали, что у больных с БА уровень экспрессии ИЛ-33 в эпителиальных клетках выше, чем у здоровых людей. Еще выше экспрессия эпителиальными клетками ИЛ-33 при резистентности к лечению. Повышенный уровень ИЛ-33 наблюдался также у пациентов с аллергическим конъюнктивитом, ринитом и атопическим дерматитом. Следует отметить, что уровень ИЛ-33 коррелирует с тяжестью заболевания, а связывание цитокина или блокада его рецептора уменьшает степень тяжести болезни.

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что дисбаланс в системе Th может быть вызван недостаточностью микробного воздействия в раннем детстве во время активного становления иммунной системы из-за пониженной активации TLR. На сегодняшний день у человека выявлено 10 TLRs. TLR широко экспрессируются клетками врожденного иммунитета, в частности, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, ДК. Связавшись с консервативными структурами микроорганизмов, TLR проводят активационные сигналы внутрь клетки и индуцируют провоспалительные реакции врожденного иммунитета, участвуя тем самым в реализации механизмов иммунной защиты.

В настоящее время активно изучаются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP – Single nucleotide polymorphism) генов TLR, поскольку ряд полиморфизмов TLR, повышающих восприимчивость к паттернам микроорганизмов, могут приводить к развитию хронической воспалительной реакции и таким образом участвовать в патогенезе БА [6].

Скрининг гена TLR2 у 796 детей в рамках программы “Environment of Asthma” показал, что полиморфизм

1350 T>C (rs3804100) в значительной степени связан с БА. Аллель С, а также СТ или СС генотип являются протективными, а аллель Т и ТТ генотип связаны с предрасположенностью к астме.

Полиморфизм Asp299Gly в гене TLR4 (rs4986790) затрагивает внеклеточный домен рецептора и приводит к снижению сродства ингаляционных ЛПС к TLR-4, и как следствие к снижению продукции ИЛ-10 и ИЛ-12, вовлеченных в дифференцировку Th1.

В гене TLR6 идентифицировано два полиморфизма, ассоциированные с БА: 141 T>A (rs5743789) и 745 T>C (rs5743810). Замена Т на А и С, приводит к повышенной экспрессии TLR в 1,5 раза у гомозигот по редким аллелям. TLR6 функционирует как димер с TLR2, однако никаких изменений на уровне гена TLR2 или мРНК не наблюдалось. Тем не менее, стимуляция гетеродимера с зимозаном привела к увеличению продукции провоспалительных цитокинов. В исследовании с тремя этническими группами (афроамериканцы, латиноамериканцы, европейские американцы) были выявлены 11 полиморфизмов в гене TLR6, из которых Ser249Pro наиболее часто встречаемый (>5%). Показана корреляция данного полиморфизма с невосприимчивостью к БА у афроамериканцев.

Полиморфные варианты гена внутриклеточного TLR9 2848 A>G (rs352140) и 1237 C>T (rs5743836) в Америке, Азии и Европе регистрируются примерно с одинаковой частотой (0,52–0,48), однако у жителей африканского континента преобладает мутантная 2848G аллель (соотношение частот A2848/2848G по данным Ensemble составляет 0,69:0,31), определяющая предрасположенность к БА.

Таким образом, до настоящего времени БА является серьезной проблемой здравоохранения. Пристальное внимание уделяется поискам наиболее эффективных средств ее лечения на основе современных данных о патогенезе БА. Создан внушительный ряд лекарственных средств, непосредственно влияющих на активность TLR, исследование которых показало достаточную их клиническую эффективность. Создание препаратов этой группы является перспективной терапевтической стратегией, некоторые из них, вероятно, смогут не только контролировать симптомы и изменять естественный ход развития БА, но и предотвращать болезнь или вылечить больного.

Литература

1. Дьяченко А.Г., Дьяченко П.А. «Эффекторные клетки врожденной иммунной системы и их роль в аллергическом воспалении и астме.» *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология* №3: 21–24, 2013.
2. Колобов В.В. «Интерлейкин 33– ключевой посредник в реализации иммунного ответа.» *Цитокины и воспаление* №3: 5–9, 2011.
3. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Изд-во «Медицина–Здоровье») 352 с., 2015.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова* 91(8): 927, 2005.
5. Cayrol C., Girard J. “IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy» *Curr. Opin. Immunol.* 31: 31–37, 2014.
6. Bezemer G.F., Sagar S, van Bergenhenegouwen J., Georgiou N.A., Garssen J., Kraneveld A.D., Folkerts G. “Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.” *Pharmacol. Rev.* 64(2): 337–358, 2012..
7. Scanlon S.T., McKenzie A.N. “Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy.” *Curr Opin Immunol.* 24(6): 707–712, 2012.
8. Woo Y., Jeong D., Chung D.H., Kim H.Y. “The roles of innate lymphoid cells in the development of asthma.” *Immune Netw.* 14(4): 171–181, 2014.
9. Yoshimoto T., Matsushita K. “Innate-type and acquired-type allergy regulated by IL-33.” *Allergol. Int.* 63 (Suppl 1): 3–11, 2014.

Molecular-genetic mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of bronchial asthma

L.V. Gankovskaya¹, O.A. Svitich^{1,2}, M.A. Zaitseva¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,

²I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

This review aims to examine the role of mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of bronchial asthma, as well as polymorphism of genes coding the main Toll-like receptors, in the context of their influence on the susceptibility or resistance of the organism to the emergence of bronchial asthma. Along with the information about the role of the innate immune system in General and Toll-like receptors, innate lymphoid cells, IL-33, in particular, summarizes data on the development aimed at modification of the transmission of impulses through TLR, and prospects for their use in clinical practice for the treatment of bronchial asthma.

Key words: words: bronchial asthma, innate lymphoid cells, IL-33, Toll-like receptor, polymorphism of TLR genes, TLR agonists.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е.С. Северин, Б.И. Круглый, С.Е. Северин

Вероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва, Россия

Использование стандартных лекарственных препаратов через несколько лет приводит к множественной лекарственной устойчивости за счет повышенной экспрессии в мембранах MDR-насоса эффективно удаляющего используемые для лечения цитостатики и лечебные препараты. В результате их использование становится неэффективным. Одним из возможных путей избежать выработки резистентности – это осуществлять доставку лекарственных препаратов в организм, подвергающийся лечению, с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, не приводящего к появлению множественной резистентности. Основным условием при лечении опухолевых заболеваний является наличие специфических мембранных рецепторов характерных для опухолевых клеток и отсутствующих на поверхности нормальных клеток. В ВНЦМДЛ и в ряде зарубежных лабораторий было убедительно доказано присутствие на внешних мембранах опухолевых клеток рецептора α -фетопротейна, который отсутствовал на поверхности нормальных клеток. Эти данные позволили нам использовать «таргетную» доставку лекарственных препаратов исключительно в опухолевые клетки, тем самым избежать проявления выраженной токсичности, характерной для противоопухолевых препаратов в отношении здоровых тканей. В докладе будут представлены экспериментальные данные по избирательной доставке в опухолевые ткани с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза α -фетопротейна с рядом цитостатиков – эсперамицином, паклитакселом, доксорубицином, дактиномицином. Полученные данные открывают новые возможности для разработки новых лекарственных препаратов избирательной целевой доставки в опухолевые ткани.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДНЫХ ИММУНОРЕГУЛЯТОРОВ

В.Х. Хавинсон, Н.С. Линькова, С.И. Тарновская

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; Институт физиологии им. И.П. Павлова; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, Санкт-Петербург, Россия

Короткие пептиды являются системой сигнальных молекул, эпигенетически регулирующих функций различных органов и систем при патологии и старении. Пептиды «тимоген» (EW), «вилон» (KE), «кристаген» (EDP) показали свою эффективность в восстановлении иммунной функции тимуса в экспериментах на животных и при клиническом применении у людей. Применение пептидов EW, KE, EDP оказалось эффективным при лучевой и химиотерапии у онкологических больных, при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, использовании антибиотиков, при угнетении процессов регенерации, при тимэктомии и повышенных физических нагрузках. В культурах клеток тимуса, селезенки и лимфоцитов крови человека и животных эти пептиды стимулировали дифференцировку иммунных клеток (CD3, CD4, CD5, CD8, CD20), снижали уровень апоптоза (AIF, p53), повышали способность клеток к пролиферации (Ki67, PCNA), стимулировали эндокринную функцию тимоцитов. Установлено, что пептиды EW, KE, EDP способны проникать в ядро и ядрышко клеток и регулировать экспрессию различных генов. Проведенный нами анализ молекулярного докинга пептидов EW, KE, EDP в большую бороздку двуспиральной ДНК позволил выявить наиболее энергетически выгодные комплексы ДНК-пептид и создать модели их сайт-специфического взаимодействия с азотистыми основаниями двуспиральных участков ДНК, локализованных в регуляторных областях генов, кодирующих исследуемые белки. Взаимодействие пептидов с ДНК осуществлялось за счет ван-дер-ваальсовых, электростатических взаимодействий и образования водородных связей между функциональными группами обеих молекул. Предложенные модели могут быть полезны для установления механизмов биологической активности коротких пептидов, количественной оценки их предполагаемой активности и направленного поиска новых веществ с заданными фармакологическими свойствами.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОГО ФЛАВОНОИДА И ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ КВЕРЦЕТИНА ДИГИДРАТА

О.С. Лаптев^{1,2}, Д.З. Албегова¹, М.Д. Цицушвили¹, А.О. Кенкишвили¹, И.Г. Козлов^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова;

²ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва, Россия

Флавоноиды и их химические модификации оказывают на организм различное действие: от антиоксидантного до регулирующего внутриклеточные сигнальные системы. Химически модифицированный флавоноид, синтезированный на кафедре химии, на различных моделях показал иммуномодулирующую и антипролиферативную активность. Цель исследования. Изучение фармакокинетических параметров химически модифицированного флавоноида для дальнейшей разработки его лекарственной формы.

В работе использовали субстанцию химически модифицированного флавоноида и препарат сравнения кверцетина дигидрат (Acros, Германия). Мыши линии BALB/c, содержащиеся в стандартных условиях на стандартном пищевом рационе, массой 22–23 г. Определение проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent 1200, MS-triple quad детектор 6420. Результаты обрабатывались в программе «Статистика 7.0». Препараты, предварительно разведенные в физиологическом растворе, вводились в хвостовую вену.

Пробы крови (после декапитации мышей) отбирались через 5, 15, 30, 90, 180 минут. Препараты вводились в равном молярном соотношении. Полученные объекты до проведения анализа хранились в замороженном виде при температуре -20°C . При введении химически модифицированного флавоноида в дозе 45 мг на массу тела животного площадь под кривой (AUC₀) составила 128552 нг/мл/мин; объем распределения (V_d) – 10,639 мл и период полувыведения (t_{1/2}) равнялся 22,2 мин. Параллельно при введении препарата сравнения кверцетина дигидрата в дозе 85 мг на массу тела животного определяемые параметры составили соответственно 239129 нг/мл/мин; 11,195 мл и 21,8 мин. Изученные фармакокинетические параметры химически модифицированного флавоноида и препарата сравнения являются схожими, что позволяет предполагать схожесть остальных фармакокинетических параметров между ними и дает основание для дальнейшего изучения химически модифицированного флавоноида.

ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО БИОФЛАВОНОИДА И КВЕРЦЕТИНА ДИГИДРАТА НА МИГРАЦИЮ МОНОЦИТОВ/МАКРОФАГОВ И НЕЙТРОФИЛОВ, СТИМУЛИРОВАННУЮ ПЕПТОНОМ

Д.З. Албегова¹, С.И. Павлова^{2,3}, М.Д. Цицуашвили¹, О.С. Лаптев^{1,2}, Ж.К. Албегова⁴, И.Г. Козлов^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва;

²ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва;

³Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары;

⁴Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Оценка миграции нейтрофилов и макрофагов проводилась в модели *in vivo* по выходу клеток в брюшную полость мышей Balb/c. С целью стимуляции выхода фагоцитов экспериментальным животным внутрибрюшинно вводили стандартный индуктор миграции – 2% раствор пептона, вызывающий асептическое воспаление. Влияние модифицированного биофлавоноида (МБФ) и кверцетина дигидрата (КД) на миграцию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов оценивалось через 24 и 72 ч. Животным за 1 ч до пептона вводили внутрибрюшинно МБФ и КД (10^{-5} моль/кг трехкратно с интервалом 4 ч). Через 24 и 72 ч животных выводили из эксперимента, брюшную полость промывали ФСБ, подсчитывали абсолютное количество клеток. Для оценки эффекта данных агентов рассчитывали индекс стимуляции (ИС) – количество клеток в брюшной полости при введении пептона или МБФ+пептон/КД+пептон по отношению к клеточности на фоне внутрибрюшинного введения стерильного ФСБ. В группе отрицательного контроля (получавшей внутрибрюшинно раствор стерильного ФСБ) средние уровни абсолютного количества клеток в смывах брюшной полости составляли $3,6 \pm 0,4$ и $3,2 \pm 0,3$ млн клеток соответственно через 24 и 72 ч. Внутрибрюшинное введение МБФ не приводило к достоверному изменению численности клеток в брюшной полости: средние значения ИС равнялись $1,2 \pm 0,4$ (нейтрофилы) и $0,8 \pm 0,2$ (моноциты). Введение КД также не приводило к изменению численности клеток. Введение группе положительного контроля пептона увеличивало клеточность смывов брюшной полости как через 24, так и через 72 ч. Индекс стимуляции выхода нейтрофилов в группе К+ составил $4,9 \pm 0,6$. Внутрибрюшинное введение МБФ+пептон несколько увеличивало этот показатель до $5,1 \pm 0,5$, однако эта разница была недостоверной. ИС макрофагов, как при введении пептона, так и при использовании комбинации МБФ+пептон составлял $2,3 \pm 0,5$. Трехкратное введение МБФ не приводило к каким-либо изменениям внешнего вида или поведения экспериментальных животных. Внутрибрюшинное введение КД+пептон уменьшало ИС до $2,1 \pm 0,6$. ИС макрофагов, при использовании комбинации КД+пептон составлял $1,2 \pm 0,6$.

Таким образом, в ходе эксперимента было установлено, что препарат МБФ в отличие от КД не влияет на индуцированный пептоном хемотаксис нейтрофилов и макрофагов в брюшную полость у мышей Balb/c.

ТИМУС: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

Л.Г. Кузьменко, А.В. Симонова, Н.М. Киселева, З.В. Смылова, А.Д. Донецкова

Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника», Российский университет дружбы народов,

Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ГНЦ Институт иммунологии, Москва, Россия

История изучения тимуса насчитывает более 4000 лет, но лишь в середине XX века была выявлена одна из его основных функций – регуляция иммунитета. На рубеже XX и XXI веков накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих, что регуляция работы иммунной системы далеко не единственная функция этого органа. С развитием нейроиммунофизиологии стало ясно, что это один из органов влияющий на гомеостаз и регулирующий работу антистрессорных систем организма посредством своих пептидов. Изучение функциональной активности тимуса в клинике является достаточно сложной задачей, поскольку существует ограниченное количество недостаточно точных или крайне дорогостоящих методов. Для определения функциональной активности тимуса по образованию Т-клеток можно использовать методику определения Т-клеточных рецепторов эксцизионных колец (ТРЭК). Этот метод был предложен Ф.К. Kong с соавт. (1998) и позволяет определять ТРЭК несущие клетки в периферической крови методом ПЦР. Уровень ТРЭК исследовали у 29 практически здоровых и 28 больных ОРИ детей разного возраста с различной величиной тимуса, определяемого по УЗИ. Средний уровень ТРЭК у детей первых 4-х лет жизни с увеличенным тимусом составлял 13,2 против 23,7 у детей с нормальной величиной тимуса ($p < 0,001$), а у детей 5–10 лет – 7,3 и 25,8 ($p < 0,001$), соответственно, что может свидетельствовать о недостаточной функции тимуса при его увеличенном размере. У детей на фоне ОРИ наблюдалось увеличение количества ТРЭК при любой величине тимуса. В первые дни болезни у детей с увеличенным тимусом этот показатель резко возрастал (25,4) и прак-

тически достигал значений, которые были у детей с неувеличенным тимусом (28,8). Увеличение данного показателя нарастало по мере течения болезни и максимальные величины наблюдались на 10–14 день от начала заболевания.

Таким образом, определение уровня ТРЭК несущих клеток является значимым маркером функциональной активности тимуса, который можно использовать в рутинной клинической практике.

ТИМУЛИН УСКОРЯЕТ ПРОЦЕСС ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ В НОРМЕ И ПРИ СТАРЕНИИ

А.В. Новоселецкая, Н.М. Киселева, А.Н. Иноземцев

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Известно, что многочисленные клинические синдромы, а также процессы старения часто сопровождаются нарушениями памяти. Поэтому исследования механизмов обучения и памяти, а также фармакологическая коррекция нарушений этих процессов являются актуальными проблемами современной нейробиологии. Целью настоящей работы явилось исследование влияния гормона тимуса тимулина на процессы обучения и памяти в норме и при старении. Работа проведена на 270 крысах Wistar (135 животных в возрасте 1 мес. и 135 – 24 мес.). Животные были разделены на три группы. I группе (контроль 1) вводили 0,9% раствор NaCl (0,5 мл); II группа получала гормон тимуса тимулин в дозе 0,15 мг/кг; III группа – 0,05% раствор ZnCl₂ в PBS объемом 0,5 мл (контроль 2). Вещества вводили внутривентриально 5 дней 1 раз в сутки. Биологическая активность тимулина строго зависит от наличия в молекуле цинка. Поэтому в качестве сравнения была введена контрольная группа II. Использовали методики выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ), условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и пищевого условного рефлекса (ПУР). Тимулин достоверно улучшал динамику формирования УРАИ во все дни выработки и ПУР в первые 4 дня у крыс в возрасте 1 и 24 мес. Количество положительных реакций у всех групп животных в возрасте 1 мес. становилось равнозначным лишь в последний день эксперимента. Контрольные животные в возрасте 24 мес. обучались достоверно хуже, чем крысы на фоне тимулина. Гормон тимуса тимулина увеличивает сохранность памятного следа у крыс в возрасте 1 и 24 мес. при тестировании УРПИ через 24 ч, 48 ч, одну неделю и две недели после начала эксперимента.

Таким образом, гормон тимуса тимулин оказывает положительное влияние на выработку ПУР и УРАИ (у крыс в возрасте 1 и 24 месяца), проявляя наибольшую активность в начале обучения, из чего можно сделать вывод о положительном влиянии тимулина на процесс формирования обучения и памяти у крыс.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ: СЕГОДНЯШНЯЯ РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

И.В. Нестерова *Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

В настоящее время в России существует огромное количество как отечественных, так и зарубежных иммунотропных препаратов, обладающих широким спектром воздействий на иммунную систему (ИС). Некоторыми авторами подчеркивается неспецифичность их влияний на функционирование ИС и системы интерферонов (ИФН). Действительно, число иммуномодулирующих препаратов, обладающих реальной модулирующей активностью (позитивной – корригирующей или негативной – супрессирующей), точно воздействующих на клетки ИС через определенные рецепторы, восстанавливающих или блокирующих гуморальные факторы, не так велико, как хотелось бы. В настоящее время иммунотропная терапия, используемая для лечения различных иммунозависимых заболеваний, может носить позитивный (заместительная, модулирующая, корригирующая) и супрессивный характер. Иммунотерапия, обладающая позитивным влиянием, как правило, используется для лечения лиц с первичными (ПИД) и вторичными иммунодефицитами (ВИД), в первую очередь, ассоциированными с инфекционным синдромом. С этой целью при первичных иммунодефицитах применяются внутривенные иммуноглобулины, интерфероны, интерлейкины для заместительной иммунотерапии. При тяжелых проявлениях инфекционного синдрома при ВИД на первых этапах лечения также возможно использование заместительной иммунотерапии. Применяемая при ВИД иммуномодулирующая терапия, зависит не только от характера клинических проявлений и особенностей течения ВИД, но и от вида выявляемых дефектов функционирования ИС и/или системы ИФН. Так, при ВИД с синдромом рецидивирующих гнойных инфекций при дефектах функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нами отмечена позитивная клинико-иммунологическая динамика на фоне использования глюкозаминилмурамилдипептида (ликопида), действующего через внутриклеточные NOD2 рецепторы. При ВИД с вирусным инфекционным синдромом, ассоциированным с дефектами ИФНа, позитивный клинико-иммунологический эффект отмечен при использовании рекомбинантного ИФНа (виферон), действующего через IFNAR – рецептор к ИФНа. В лечении аутоиммунных заболеваний все чаще используют моноклональные антитела (монАТ), блокирующие причиннозначимые цитокины (анти-ФНО (инфликсимаб), анти-ИЛ6 и т. д.), рецепторный антагонист ИЛ1β (анакинра). При тяжелых формах IgE-зависимой бронхиальной астмы – препараты монАТ, блокирующих IgE (омализумаб), ИЛ4, ИЛ13. При В-клеточных лимфомах – анти-CD20 монАТ – ритуксимаб монАТ, блокирующие Т-клеточный рецептор при Т-клеточных лейкозах. Таким образом, уже сегодня имеется достаточно широкий арсенал иммунотропных препаратов, обладающих точечным направленным действием и хорошо зарекомендовавших себя в клинике.

В будущем видится перспективным использование новых иммуномодулирующих препаратов, созданных как в нашей стране (Институт иммунологии, РУДН и Институт иммунофизиологии, НИИ ОЧБ, Институт биоорганической химии, НИИ фундаментальной и клинической иммунологии), так и за рубежом. Поскольку уже сейчас ведутся

разработки новых иммуномодулирующих препаратов, направленного действия, рекомбинантных цитокинов и интерферонов, МДП для лечения ПИД и ВИД, антицитокиновых препаратов – монАТ, рецепторных антагонистов для лечения аллергических и аутоиммунных процессов, а также монАТ против эпитопов различных опухолевых клеток, сосудистых ростовых эндотелиальных факторов, ДНК и дендритных вакцин для борьбы с опухолями и т. д.

Будущее принадлежит иммуномодулирующей терапии направленного точечного действия (ИТНТД), ее проведение должны осуществлять только профессиональные клинические иммунологи. Именно при таких условиях интеграции с клинической медициной станет возможным безопасное и эффективное использование ИТНТД практически во всех областях медицины, но в первую очередь в клинической иммунологии, аллергологии, онкологии, при аутоиммунных заболеваниях под обязательным мониторинговым контролем состояния ИС и системы ИФН.

АКТИВНОСТЬ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ДИНАМИКЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Первичные иммунодефициты с дефектом антителообразования перестали рассматривать с позиции фатальности, свою эффективность доказала заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами. В то же время представляет интерес изучение изменений начальных этапов иммуногенеза в условиях замещения эффекторного компонента гуморальной составляющей иммунного ответа. Цель работы – с позиции патогенетического подхода к оценке иммунного статуса оценить изменения процессов распознавания, активации, пролиферации, регуляции и эффекторных свойств иммунокомпетентных клеток при проведении заместительной терапии у больных с X-сцепленной агаммаглобулинемией. До начала и через год регулярной ВВИГ-терапии обследовано 10 пациентов с диагнозом X-АГГ, группу сравнения составили 10 доноров крови. Фенотипический анализ мононуклеаров периферической крови: определение экспрессии CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD282, CD284, CD95, HLA DR, внутриклеточного содержания Foxp3, Гранзима В проводили на проточном лазерном цитофлуориметре «FC500», сывороточное содержание цитокинов и антимикробных пептидов оценивали методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» и «Orgentec». Результаты исследований показывают, что через год заместительной терапии уровень сывороточных иммуноглобулинов G составляет $8 \pm 1,6$ г/л и находится в пределах референтных значений ($11,6 \pm 2,6$). При этом нормализуются процессы антигенного распознавания, что документируется восстановлением количества моноцитов, экспрессирующих антигены HLA II класса (%CD14⁺HLA DR⁺ до терапии – $52,80 \pm 5,25$; через год после – $85,6 \pm 5$; в контроле – $85,0 \pm 5,0$). Также замещение иммуноглобулинов их регулярным внутривенным введением существенным образом отразилось на этапе дифференцировки в виде нормализации количества Treg (% CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ до терапии – $0,4 \pm 0,01$; через год после – $1,2 \pm 0,6$; в контроле – $1,3 \pm 0,3$). При этом сформированные в процессе болезни у пациентов с X-АГГ компенсаторные механизмы усиления процессов активации, пролиферации и эффекторных свойств адаптивного иммунного ответа, также как и сниженный функциональный потенциал лимфоидных клеток врожденного звена продолжают сохраняться. Это служит основанием для введения дополнительных средств иммунокоррекции.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л.П. Сизякина, Т.А. Калашникова, И.И. Андреева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Ведущим направлением современной клинической иммунологии является разработка патогенетически обоснованных методов диагностики, терапии, контроля прогрессии иммуноопосредованных заболеваний. Достижения в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний, в частности, выявление роли провоспалительных цитокинов, инициировал развитие нового подхода к лечению данной патологии, основанного на блокаде механизмов продукции и рецепции одного из ведущих медиаторов воспаления – ФНО α . Однако остаются открытыми вопросы прогнозирования эффективности лечения, длительности курса терапии, выбора конкретного препарата в условиях многообразия видов биологической терапии. С целью выявления критериев прогноза эффективности анти-ФНО-терапии проводили обследование 24 больных суставной формой серопозитивного варианта ревматоидного артрита III степени активности. Больные получали базисную (метотрексат 12,5–15 мг) и антицитокиновую (6–9 инфузий инфликсимаба на 0, 2, 6, затем каждые 8 недель) терапию. Иммунологические методы исследования, проводимые до и после каждой инфузии инфликсимаба, включали фенотипический анализ мононуклеаров периферической крови, а также определение содержания цитокинов в сыворотке крови и в супернатантах клеточных культур при спонтанном и стимулированном ФГА культивировании. Показано, что критериями прогноза умеренной эффективности терапии является высокое содержание ФНО α ($10,8 \pm 6,4$ пг/мл; в контроле – $1,1 \pm 0,4,2$) и ИЛ-6 ($43,8 \pm 13,6$ пг/мл; в контроле – $0,2 \pm 0,03$) в сыворотке крови до начала лечения, а также высокая спонтанная и стимулированная продукция этих цитокинов, сопряженная с усилением стимулированного синтеза ИЛ-17 в культуре *in vitro* на протяжении всего курса терапии. Прогноз хорошего эффекта при включении инфликсимаба в стандартную терапию сопряжен с менее значимым усилением продукции цитокинов в культуре клеток под стимулирующим влиянием Т-митогена. В качестве критерия разработан индекс влияния ФГА – при его значениях для ФНО α < 2,4 и для ИЛ-6 < 1,6 – возможно прогнозирование хорошей эффективности антицитокиновой терапии инфликсимабом.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ МОЗГА, ИММУНИТЕТ И СПОРТ

И.Н. Швыдченко, Е.М. Бердичевская, А.А. Тамбовцева, А.С. Степукова

Кубанский университет физической культуры, спорта и туризма, Краснодар, Россия

Структурные и функциональные асимметрии – фундаментальная черта организации мозга. Функциональная асимметрия мозга (ФАМ) является нейрофизиологической основой формирования индивидуальных различий двигательных функций человека, регламентирует характеристики произвольных движений и позы прямохождения, особенности их организации и управления, что имеет важное значение в спортивной деятельности. Установлено, что асимметрия мозга участвует в формировании и регуляции индивидуальной иммунной реактивности. Известно также, что физические нагрузки неоднозначно влияют на иммунную систему и чувствительность к заболеваниям. Целью данной работы было исследование особенностей врожденного иммунитета спортсменов с различными профилями ФАМ с учетом их вегетативного, психофизиологического и клинико-иммунологического статуса. В исследовании приняли участие 44 спортсмена обоего пола (14 девушек и 30 юношей) различной спортивной специализации и квалификации. В качестве показателей, характеризующих состояние врожденного иммунитета, изучали особенности функционирования нейтрофилов (фагоцитоз зимозана, оксидазную активность, способность к продукции цитокинов) и содержание про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови. Состояние вегетативного тонуса оценивали по индексу Кердо. Кроме того исследовали уровень катехоламинов (адреналина и норадреналина), кортизола и гормона роста в плазме крови. Психофизиологическое состояние определяли с использованием шкалы ситуационной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина. Был также проведен комплексный анализ анамнестических данных и клиническая оценка объективного статуса. Установлено, что спортсмены с разными профилями ФАМ не отличались по уровню личностной и ситуационной тревожности. Не выявлено также статистически значимых различий в клинико-иммунологическом и вегетативном статусе спортсменов. В то же время было показано, что функциональная активность нейтрофилов, содержание отдельных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) в плазме крови спортсменов и уровень гормонов (адреналина и кортизола) связаны с профилем ФАМ исследуемых. Эта зависимость выявляется только с учетом половой принадлежности спортсменов и степени их тренированности.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и Администрации Краснодарского края, проект № 13-04-96560р_юг_а.

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К МАЖОРНЫМ И МИНОРНЫМ КОМПОНЕНТАМ СОРНЫХ ТРАВ У БОЛЬНЫХ С ПОЛЛИНОЗАМИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

А.В. Касьяненко, С.Ф. Гончарук, Ю.И. Бажора

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Определяли сенсibilизацию к мажорным и минорным компонентам аллергенов сорных трав (амброзия, полынь) у 302 человек в возрасте от 18 до 54 лет с жалобами на сезонный аллергический ринит (АР) и конъюнктивит (АК) в период с конца июля до конца сентября (период цветения сорных трав в Одесской области, Украина) с помощью технологии ImmunoCAP (Phadia). Сенсibilизацию к мажорному компоненту амброзии (w230 – nAmb a 1) выявили у 281 пациента (87,1%), к мажорному компоненту полыни (w231 – nArt v 1), у 83 (24,7 %) пациентов. Сочетанная сенсibilизация к мажорным компонентам обоих аллергенов отмечалась у 74 (24,5%) обследуемых. При этом сенсibilизации к мажорному компоненту трав (g213 – rPhlp 1, rPhlp 5b) выявлена только у 5 человек (1,6%), а сенсibilизация к минорному компоненту трав (g214 – rPhlp 7, rPhlp 12) – всего у 6 обследованных (2%). В то же время у 12 человек (4%) с типичными клиническими признаками АР и АК сенсibilизация к исследуемым аллергенам не обнаружена. В результате дальнейших исследований, у всех 12 пациентов определялась сенсibilизация к клещам домашней пыли (d1,d2), а у 10 из них была также выявлена грибковая сенсibilизация (sIgE к *Alternaria alternate*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*) (mx1 – m1, m2, m3, m6).

Таким образом, наиболее значимым аллергеном в период цветения сорных трав в Одесской области является амброзия и реже – полынь, причем, у большинства пациентов сенсibilизация отмечается к мажорным компонентам данных аллергенов, что позволяет прогнозировать высокую эффективность назначаемой аллерген-специфической иммунотерапии (больным с сенсibilизацией к w230 и w231 была назначена АСИТ в виде сублингвального спрея компании DIATER (Испания), стандартизированного по главному (мажорному) белку). Однако при обследовании больных с клиническими проявлениями АР и АК в августе–сентябре следует учитывать, что у незначительного числа пациентов в качестве причинно-значимых могут выступать бытовые аллергены, концентрация которых в жилых помещениях возрастает к концу лета.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Б. Сангидорж, Н.С. Татаурщикова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Последнее десятилетие характеризуется существенным ростом числа пациентов с аллергией и нарушением противинфекционной защиты, т. н. иммунокомпрометированных пациентов с аллергией. Прежде всего, это пациенты с аллергическим ринитом, коморбидным состоянием у которых является герпес-вирусная инфекция. Слизистая носовой полости, тропная к герпес-вирусной инфекции, является основными входными воротами для многочислен-

ных патогенов, контактирующих с нашим организмом. Изменения состояния барьерных функций такой слизистой напрямую связаны с особенностями патологического процесса у таких пациентов. Ключевыми цитокинами, характеризующими воспалительный процесс у инфицированных герпес-вирусами пациентов с аллергическим ринитом являются провоспалительные – ФНО α – фактор некроза опухолей, ИЛ-8, ИФН γ и противовоспалительные – ИЛ-4. Патогенетическая терапия вирус-ассоциированного аллергического ринита включает в себя комплексное использование аллерген-специфической (АСИТ) терапии и иммуномодуляторов. Одной из наиболее эффективных и безопасных методик применения иммуностропных препаратов является интраназальная аэрозольная терапия или локальная иммунотерапия препаратами интерферонов. Перспективным является использование локальной иммунотерапии в схемах комплексного лечения иммунокомпрометированных пациентов с аллергическим ринитом, в т. ч. модифицированных схемах аллерген-специфической иммунотерапии.

Лечебные подходы, основанные на комплексной иммунотерапии у больных с вирус-ассоциированным аллергическим ринитом позволяют максимально эффективно лечить как основную патологию, так и корректировать коморбидные состояния, максимально эффективно используя огромные возможности системы мукозального иммунитета.

БИОМАРКЕРЫ НЕЙРОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПСИХОГЕННОЙ КРАПИВНИЦЕ

Е.А. Орлова

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Одним из направлений персонализированной медицины является изучение фенотипов заболевания и интеграция определения биомаркеров в процесс обследования. Целью исследования явилось изучение патогенеза хронической психогенной крапивницы (ХПК) и определение биомаркеров для диагностики данного фенотипа. Проведено обследование 93 больных с ХПК. Диагноз ХПК устанавливался при выявлении актуальной психотравмирующей ситуации, манифестации проявлений крапивницы после психогении, отсутствии других возможных этиопатогенетических причин. Определение уровня субстанции P (SP) в сыворотке крови и цитокинов проводили методом ИФА. Контрольные группы: практически здоровые лица и больные хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК). Клиническая картина ХПК обусловлена интенсивным кожным зудом и в меньшей степени количеством высыпаний по сравнению с ХАК. Эту клиническую особенность можно объяснить, выявленной повышенной концентрацией SP, которая расценивается как основной медиатор зуда. Наиболее высокая концентрация SP выявлена у больных с ХПК – $8,46 \pm 0,95$ нг/мл (медиана – 3,20) по сравнению с ХАК и ХПК ($p=0,000$, в обоих случаях). Можно считать, что в развитии данной формы этот нейропептид играет важную роль. При ХПК выявлено резкое повышение цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, снижение ИЛ-1, уровень ИФН γ не изменялся. Таким образом, основой патогенеза ХПК является повышение уровня SP в результате стрессорного воздействия и, как следствие, вовлечение в каскад воспалительной реакции ряда цитокинов. В результате ROC-анализа получены следующие критерии для дифференциальной диагностики ХПК: уровень субстанции p 0,02 нг/мл и выше; уровень тревожных расстройств 5 баллов и выше по шкале Гольдберга. Чувствительность в таком случае составляет 76,4%, специфичность – 80,75%. В качестве дополнительных критериев следует учитывать: связь с психотравмирующей ситуацией; наличие выраженного кожного зуда; наличие соматоформных расстройств. Внедрение определения биомаркеров способствует пониманию патофизиологических процессов у больных с ХПК.

РОЛЬ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.А. Орлова, Е.М. Костина

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом (БА с ХПРС) и хроническая крапивница с повышенной чувствительностью к ненаркотическим анальгетикам (ХК с ПЧНА) обусловлены нарушением метаболизма арахидоновой кислоты с выбросом лейкотриенов C4D4E4 и B4. Проведено определение методом ИФА уровня лейкотриенов C4D4E4 и B4 у больных с данными фенотипами заболеваний. В качестве групп контроля для сравнительной оценки уровня лейкотриенов обследованы пациенты с хронической психогенной крапивницей (ХПК), хронической аутоиммунной крапивницей (ХАК) и здоровые доноры. При сравнительном анализе полученных данных выявлено достоверное увеличение высвобождения лейкотриенов у больных ХК с ПЧНА и БА с ХПРС по сравнению со здоровыми лицами. У больных с ХАК и ХПК значения лейкотриенов B4 и C4D4E4 были несколько повышены по сравнению со здоровыми, но не имели решающего значения в развитии патологии в сравнении с ХК с ПЧНА и БА с ХПРС. Значения изучаемых лейкотриенов у больных ХК с ПЧНА и БА между собой существенно не различались. Средний уровень лейкотриена B4 в группе больных ХК с ПЧНА составил $14,43 \pm 0,63$ нг/мл, у пациентов с БА с ХПРС – $15,66 \pm 0,70$ нг/мл, у здоровых людей – $1,42 \pm 0,20$ нг/мл. Средний уровень лейкотриенов C4D4E4 в группе ХК с ПЧНА составил $2,00 \pm 0,18$ нг/мл, БА с ХПРС – $2,12 \pm 0,24$ нг/мл, у здоровых людей – $0,58 \pm 0,07$ нг/мл. Был проведен ROC-анализ уровня лейкотриенов B4 и C4D4E4 с целью определения порогового значения. Пороговое значение уровня лейкотриена B4 составило 2,35 нг/мл, а для C4D4E4 – 0,85 нг/мл. При этом чувствительность теста составила 82,6%, специфичность – 87,0%. Определение уровня лейкотриенов является безопасным и надежным способом выявления гиперчувствительности к НПВП и может быть использовано как критерий эффективности проводимой терапии.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ В СТОМАТОЛОГИИ: «КТО ВИНОВАТ» И «ЧТО ДЕЛАТЬ?»

Л.Л. Лазаренко, К.А. Сысоев, Г.А. Степаненко, Н.Г. Прожерина, Б.Т. Мороз, В.А. Григорьев

Стоматологическая поликлиника № 2, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Медицинский информационно-аналитический центр Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия

Аллергические реакции в практике врача стоматолога встречаются достаточно часто, но иммунологический механизм последних трудно доказуем. На прием к врачу аллергологу-иммунологу в Стоматологическую поликлинику № 22 Санкт-Петербурга за 9 месяцев 2015 года (с момента открытия кабинета) обратились 526 человек, из них первично – 173 человека, повторно – 353 человека. Проведено 1255 патч-тестов с протезными и пломбировочными материалами. Наиболее частыми аллергенами являлись сталь (17%), зубы ивокрил (8%), сподант (11%). К сожалению, кожные пробы носили сомнительный характер в 29,8% случаев. При отягощенном аллергологическом анамнезе проводилась алергодиагностика *in vitro* с определением специфических иммуноглобулинов ласса Е и G к протезным материалам и местным анестетикам (реагенты фирмы Dr Fooke).

Иммуноглобулин Е			Иммуноглобулин G		
Наименование	Кол-во	+ Результат	Наименование	Кол-во	+ Результат
Акрил	43	2	Золото	25	2
Золото	40	3	Кобальт	13	0
Кобальт	56	3	Палладий	16	0
Медь	8	0			
Никель	39	3			
Палладий	34	1			
Платина	4	0			
Хром	54	4			
Артикан	38	0			

В сомнительных случаях пациентам проводились трансбуккальные микропровокационные тесты с определением медиаторов аллергии (триптаза, эозинофильный катионный белок, гистамин) в слюне. В трех случаях выявлена сенсibilизация к КХС по ЭКБ, в двух – к акрилу по триптазе и в одном случае – к пломбировочному материалу по гистамину. Таким образом, непереносимость дентальных материалов носит сложный характер, включающий как иммунные (по разным типам аллергических реакций), так и неиммунные механизмы. Требуется создание специализированных алергостоматологических центров с едиными методическими подходами, использующими унифицированные методы.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС КСЕНОБРЮШИНЫ: ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ НОВОГО ПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

Н.Т. Абаатов, Р.М. Бадыров, В.Б. Огай, К.Р. Абуғалиев, Л.Л. Ахмалтдинова, А.Н. Абаатов, Е.М. Асамиданов, Б.Н. Каукунов

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда; Национальный центр биотехнологии, Астана; Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, Астана, Казахстан

Разработан новый биологический имплантат, на основе децеллюляризированной бычьей брюшины, для пластики грыж передней брюшной стенки (РГП «Национальный центр биотехнологии», Астана, Казахстан). Целью данного исследования явилась оценка его алергизирующих свойств, в рамках доклинической оценки безопасности применения. Определение алергизирующего действия осуществлялось с помощью стандартных методов выявления развития сенсibilизации: эпикутанная сенсibilизация, конъюнктивальная проба, реакция гиперчувствительности «замедленного» типа. Измерено количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке (высоко-, средне- и низкомолекулярные фракции), их преципитация в полиэтиленгликоле-6000, проведен общий анализ крови (ОАК). Первичная сенсibilизация осуществлялась посредством вшивания биоимплантата в переднюю брюшную стенку экспериментального животного. Для повторной сенсibilизации использовалась суспензия децеллюляризированной ксенобрюшины, полученная путем гомогенизации материала в жидком азоте. Контрольный материал представлял ацеллюлярный дермальный коллаген «Permacol» (Covidien, France), сходный по свойствам биоимплантат, уже применяющийся в клинической практике. Анализ полученных данных показал, что при постановке проб выявления сенсibilизации *in vivo*, алергические реакции в исследуемой группе отсутствуют, что говорит о гипоаллергенности изучаемого имплантата. Исследование ЦИК в сыворотке крови показало, что на 7 сутки после операции количество высоко- (11,7±9,7 усл. ед), средне- (2,25±2,2 усл. ед), низкомолекулярных ЦИК (1,25±1,6 усл. ед) в опытной группе было статистически меньше, чем в контрольной: 31,81±9,4 усл. ед, 4,37±6,9 усл. ед, 12,2±8,6 усл. ед – соответственно в первой и третьей исследуемых фракций ($\alpha=0,05$, $p\leq 0,003$ и $p\leq 0,001$). На 21 сутки, различия в группах более выражены – 21,5±14,4 усл. ед, 39±17 усл. ед, 76,5±10,3 усл. ед в опытной группе, и 71,8±18,8 усл. ед, 80,8±28,4 усл. ед, 113,1±44,1 усл. ед в группе контроля (различия статистически значимы в первой и второй фракциях $\alpha=0,05$, $p\leq 0,002$, $p\leq 0,01$ соответственно). В показателях ОАК значимых различий между группами не выявлено. Таким образом, внеклеточный матрикс ксенобрюшины не обладает алергизирующим действием, и в перспективе имеет преимущества перед импортными аналогами в хирургической коррекции грыж живота.

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПРИЗЫВНИКОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ.
ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИЗЫВНИКОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**
В.А. Жарин *432 Ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь*

Разработаны 5 935 личных дел призывников, проведено специализированное аллергологическое обследование с постановкой кожных скарификационных проб, стационарное обследование по показаниям. Для определения влияния экологической ситуации в регионах на аллергопатологию призывников изучен спорово-пыльцевой состав воздуха в наиболее крупных населенных пунктах республики: в Минске, Витебске, Могилеве (подзона елово-широколистных лесов), Гродно (подзона елово-грабовых дубрав), Бресте, Гомеле (подзона грабовых дубрав). Прямые материальные затраты на стационарное обследование определяли по данным средних расходов на пребывание в стационаре одного больного с учетом среднегодовой стоимости одного койко-дня (251 318 бел. руб. в сутки) и обследования в пульмонологическом отделении 432 ГВКМЦ ВС РБ по всем статьям расходов. Непрямые затраты на содержание военнослужащих с момента призыва до увольнения по болезни исчислялись исходя из количества финансовых средств, выделяемых на одного военнослужащего в сутки из бюджета в 2015 г. (344 206 бел. руб. в сутки). Впервые изучена эпидемиология аллергических заболеваний у призывников Республики Беларусь. Всего медицинскую комиссию по призыву в Вооруженные Силы Республики Беларусь за этот период прошли 467 891 человек. Негодными к военной службе по различным заболеваниям признаны 150 655 человек, что составило 32,2% от всех призывников, а по аллергическим заболеваниям – 8 345 человек, что составило 1,8% от всех призывников, прошедших медицинскую призывную комиссию и 5,5% от всех призывников, признанных негодными к военной службе за этот период по различным заболеваниям. Впервые установлено, что данные по распространенности аллергических заболеваний по регионам в структуре причин, определивших негодность призывников Республики Беларусь к военной службе за 2010–2014 гг. коррелируют со степенью загрязненности воздуха в различных городах Республики Беларусь. Впервые определено, что с целью снижения расходов государства на содержание, обследование и лечение военнослужащих с АЗ необходимо своевременное и полное выявление аллергопатологии призывными медицинскими комиссиями с использованием раннего выявления АЗ в системе с учетом факторов риска, что позволит сэкономить 55 441 306 бел. руб. в год в масштабах государства.

Необходимо изучить эпидемиологию, выявить факторы риска и предпатологию аллергических заболеваний, научно обосновать и внедрить метод диспансеризации юношей больных аллергическими заболеваниями при призыве их на военную службу, направленную как на снижение заболеваемости аллергическими заболеваниями, так и профилактику возврата пациентов из войск с аллергопатологией. Предложен метод диспансеризации.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

А.М. Дашук, Н.А. Пустовая, Е.И. Добржанская, Л.Л. Черникова, И.Н. Гончарова, Л.В. Фомина
Национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Рядом современных исследователей псориаз трактуется как системное заболевание, что находит свое подтверждение частой ассоциацией дерматоза с патологией других органов и систем, включая гепатобилиарную систему. Некоторые авторы, указывая на нарушение тех или иных показателей функционального состояния печени у больных псориазом, предлагают включать в терапию гепатопротекторы. В результате обследования 44 больных псориазом активность АлАТ была повышена у 14 (31,8%) больных, АсАТ – у 11 (25,0%), ГГТП – у 14 (34,1%), ЩФ – у 4 (9,1%). Общий белок был снижен в крови у 2 (4,5%) больного, содержание альбумина – у 4 (9,1%), а гамма-глобулина повышен у 6 (13,6%) больных. Билирубин сыворотки крови был умеренно повышен у 5 (11,4%) больных за счет прямой фракции. Тимоловая проба была положительной у 3 (6,8%) больных. Анализ полученных данных свидетельствует, что у большинства обследованных больных имелись различные нарушения печеночных показателей, которые укладывались в понятие того или иного печеночного синдрома: чаще всего цитологического, значительно реже – холестатического и мезенхимально-воспалительного. При этом наиболее глубокие, иногда сочетанные нарушения печеночных проб наблюдались у больных с распространенным псориазом в прогрессирующей стадии. Для коррекции выявленных нарушений в комплексной терапии псориаза использовали гепатопротектор с действующим веществом «координационное соединение алюминия с фенилантраниловой кислотой». В результате применения комплексной терапии позитивный терапевтический эффект констатирован в 1,3 раза чаще, чем при стандартной системной терапии псориаза. Позитивный клинический эффект сопровождался значительным улучшением состояния печеночных проб (активность АлАТ и ЩФ, уровень общего белка, альбумина, гамма-глобулина, билирубина нормализовались, тимоловая проба у всех больных негативировалась). Таким образом, использование гепатопротектора у больных псориазом наряду с более качественным восстановлением показателей функционального состояния печени приводит одновременно к заметному повышению эффективности базовой терапии.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

К.А. Попов, И.М. Быков, Е.А. Алексеенко
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Важную роль в патогенезе хронических дерматозов, в том числе атопического дерматита, играет повреждение клеточных мембран. Одним из механизмов структурно-функциональных нарушений целостности мембран является

свободнорадикальное окисление, интенсивность которого возрастает при дисбалансе в прооксидантно-антиоксидантной системе. Ключевую роль в прерывании цепных радикальных реакций на всех стадиях их развития играет ферментное звено антиоксидантной системы (АОС).

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы являлось изучение активности ферментов антирадикальной защиты: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах крови пациентов с атопическим дерматитом в стадии обострения (АтД, n=25). Контрольную группу составили относительно здоровые доноры крови (n=20).

Активность КАТ определяли по методу, основанному на определении скорости утилизации перекиси водорода, о чем судили по скорости снижения экстинкции при длине волны 260 нм; СОД определяли по методу, основанному на оценке степени торможения окисления кверцетина; ГР определяли по методу, основанному на регистрации убыли НАДФН при восстановлении окисленного глутатиона; ГПО определяли по методу, основанному на регистрации убыли восстановленного глутатиона при инкубации с гидроперекисью трет-бутила.

Анализ ферментного звена антиоксидантной защиты показал, что у больных АтД активность КАТ эритроцитов оказалась повышенной на 38,2% (p<0,05), активность СОД возрастала на 56,9% (p<0,05), что, возможно, свидетельствует об адаптивной перестройке ферментного звена АОС в условиях ОС, направленной на нейтрализацию образующихся в избытке H₂O₂ и O₂-. Также было установлено, что активность ГР резко возрастает на 502,7% (p<0,05), а активность ГПО снижается на 73,29% (p<0,05). Такие изменения активностей ферментов обмена глутатиона можно объяснить снижением клеточных концентраций восстановленного глутатиона при возросших потребностях в нем. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительной роли дисбаланса ферментного звена АОС в патогенезе атопического дерматита, что требует метаболической коррекции средствами антиоксидантной направленности.

ПЕРИОСТИН – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАРКЕР ИНТЕРЛЕЙКИН-13 ЗАВИСИМОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

С.С. Масальский, О.П. Уханова, А.С. Калмыкова, И.В. Маркарова, Л.Я. Климов

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Вместе с ростом аллергических болезней в целом, в последние десятилетия увеличивается бремя бронхиальной астмы (БА). Это требует понимания патогенетических механизмов заболевания. Ключевой момент аллергической астмы – Th2 воспаление, ключевые цитокины Th2 воспаления: ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5. При контакте с ИЛ-13 эпителиальные клетки бронхов экспрессируют мРНК, являющуюся переносчиком информации, и после этого фибробласты продуцируют периостин. Существуют работы, показывающие наличие αv – рецептора к периостину, на поверхности клетки, то есть периостин выступает сигнальным белком переносчиком информации. Повышение экспрессии генов, кодирующих периостин, наблюдается у больных БА и коррелирует с повышением ИЛ-15, ИЛ-3. Периостин – секретируемый клеткой белок адгезии, продуцируемый фибробластами при хроническом эозинофильном воспалении. В сочетании с коллагеном I, III, V, тенасцином C, фибронектином периостин содержится в утолщенной базальной мембране при развитии субэпителиального фиброза – ключевого момента в ремоделировании бронха при БА. Причем толщина базальной мембраны при развившемся фиброзе коррелирует с периостина. Это свойство позволяет разделить больных на группы с высоким и низким уровнем сигнального периостина сыворотки. Практические выгоды, вытекающие из этого утверждения, условно делятся на три группы. Уровни периостина существенно повышены при БА и меньше при других атопических болезнях. Периостин позволяет уточнить тип воспаления при хронической легочной патологии и разделить, например, астму и хроническую обструктивную болезнь легких, для которой характерно нейрофиальное воспаление. Высокий уровень периостина наблюдается в группах с аллергическим фенотипом БА, при частых обострениях БА, в группах с неконтролируемой БА (в исследованиях не всех авторов). Высокий уровень периостина – предиктор эффективности глюкокортикостероидов (ГКС) и моноклональных антител к IgE и ИЛ-13, возможно, уровень периостина может быть перспективен в определении контроля БА и/или достаточности терапии ГКС. Периостин является маркером активности фибробласта, и кроме БА, его уровни повышены при инфаркте, раке груди и кишечника, миеломной болезни, что требует обоснованного использования в практике у взрослых и, возможно, перспективно его использование у молодых людей, где распространенность онкологических болезней минимальна.

ПРИМЕНЕНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТИИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРОСТУДНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.А. Митковская, Т.Е. Нухаев, Д.Ш. Кадырова

Медицинская организация «Аллергомед», Алматы, Казахстан

У больных бронхиальной астмой возникают частые респираторные заболевания (ЧРЗ) вирусной и инфекционной этиологии. ЧРЗ способствуют утяжелению течения бронхиальной астмы. Этот фактор объясняет необходимость профилактики ЧРЗ. Было проанализировано применение N-ацетилцистеин для лечения бронхиальной астмы, в анамнезе которых преобладали бактериальная и грибковая сенсibilизация. N-ацетилцистеин – обладает иммуномодулирующим свойством и достаточной эффективностью в профилактике вирусных респираторных инфекций. N-ацетилцистеин назначался пациентам с бронхиальной астмой средней степени тяжести. В исследование были включены 50 человек: женский пол – 60%, мужской пол – 40%, следующие возрастные группы: возраст от 5 лет до

65: с 5 до 11 лет – 36%, с 12 до 18 – 10%, с 19–65 – 22%. Группа принимала базовую ингаляционную терапию серетидом по 1 ингаляции 2 раза в день, доза назначалась по возрасту. Пациентам назначали N-ацетилцистеин (атик) в дозе 10 мг/сут (разделенный на 2 приема) – до 7, а старше 7 лет в дозе 15 мг/сут (разделенный на 2 приема) – в эпидемический сезон – с 1 ноября 2014 по 31 мая 2015 гг.. Доза N-ацетилцистеин была выбрана с учетом клинических данных о его хорошей переносимости. Испытуемые продолжали плановое лечение фоновых заболеваний, однако был запрещен прием иммуномодуляторов, витаминов и антиоксидантов. В дневниках пациенты отмечали простудные заболевания (ЧРЗ) – появление хотя бы двух симптомов из следующих: лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, слабость, потеря аппетита, головная боль, боль в мышцах или суставах, насморк, боль в горле, кашель. Врачебные осмотры проводились ежемесячно и при появлении симптомов. Дополнительно проводилось измерение ОФВ₁. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, мокрота на цитологию, иммунологические показатели – IgA, IgM, Th/Ts, фагоцитарная активность. Дополнительным критерием служила продолжительность постельного режима во время ЧРЗ. Она составила 1 день у 8 человек, 2 дня – соответственно у 13, 3 дня – у 7, 4–5 дней – у 6, 6 и более дней – у 3, 10 пациентам – не потребовался постельный режим. Таким образом, продолжительность пребывания в постели при ЧРЗ была достоверно меньше. Антибиотики были назначены в 15% случаев ЧРЗ. Динамика ОФВ₁ за время лечения была небольшой. Частота улучшения клинических симптомов (кашля, экспекторации, аускультативной картины) была достоверно больше у пациентов на фоне N-ацетилцистеина. Нежелательные эффекты наблюдались у 1 пациента из группы N-ацетилцистеина. Легкая боль в эпигастрии была расценена как возможно связанная с лечением, она исчезла после его прекращения.

Профилактический прием N-ацетилцистеина в течение эпидемического сезона приводит к выраженному снижению частоты ЧРЗ гриппа и гриппоподобных заболеваний в группе высокого риска – пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Прием N-ацетилцистеина сопровождается также уменьшением тяжести заболевания, выраженности симптомов и продолжительности пребывания на постельном режиме. Вышеперечисленные результаты подтверждают антиоксидантное и иммуномодулирующее действие N-ацетилцистеина.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Б. Приходько, Т.А. Лучникова *Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия*

В соответствии с национальными и международными рекомендациями по ведению больных бронхиальной астмой (БА), основной задачей терапии является достижение и поддержание адекватного контроля над заболеванием, включающим два компонента – контроль над заболеванием в настоящее время и снижение риска его проявлений в будущем [GINA, 2014]. Так как беременность рассматривается как потенциально модифицируемый независимый фактор риска обострений БА, представляет интерес определение уровня контроля БА в период гестации, а также влияние его на течение беременности, состояние плода и новорожденного. При изучении клинических особенностей течения БА в динамике гестационного периода у пациенток со среднетяжелой БА, отсутствие контроля БА на протяжении беременности по критериям GINA, 2014 отмечено в 81,4% случаев. У 48,9% была аллергическая форма заболевания, у 11,6% – неаллергическая и у 39,5% – смешанная. Внелегочные проявления аллергии наблюдались у 79,1% беременных, с преобладанием аллергического ринита и поллиноза. ОРВИ в гестационном периоде наблюдались у 89,5% больных, чаще встречаясь во II и III триместрах беременности. Обострение БА на протяжении одного триместра отмечалось у 40,0% беременных, чаще при аллергической и смешанной формах и реже – при неаллергической. Обострение БА в I и II триместрах отмечалось у 10% женщин, I и III триместрах – у 10%, II и III триместрах – у 22,9%. У 17,1% больных обострение заболевания наблюдалось на протяжении всех триместров беременности. Наиболее часто обострение БА приходилось на следующие сроки гестации: 18–20 недель, 25–28 недель, 35–36 недель. Обострение БА в данной группе больных отмечалось в 1,5 раза чаще на протяжении двух, трех триместров беременности, чем одного, и более характерным было для неаллергической формы заболевания. У 17,1% больных во время беременности возобновились приступы удушья после длительной ремиссии заболевания, продолжающейся от 2 до 5 лет, причем у 10,1% обострения БА повторялись на протяжении всего периода гестации. У 5,4% женщин симптомы БА впервые дебютировали во время беременности. В целом, динамика клинического течения БА во время беременности выглядела следующим образом: у 13,9% – улучшение, у 33,7% – без перемен, у 52,4% – утяжеление симптомов, свидетельствующее об отсутствии контроля.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.А. Алексеенко И.М. Быков, К.А. Попов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Согласно современным представлениям эндогенная интоксикация (ЭИ) и свободнорадикальное окисление (СРО) являются типовыми патологическими процессами, сопровождающими практически любые заболевания. В связи с анатомо-физиологическими особенностями респираторный тракт особенно подвержен действию активных форм кислорода, а метаболические нарушения быстро приобретают системный характер. Целью настоящей работы являлось изучение интенсивности процессов СРО и ЭИ в крови и ротовой жидкости пациентов с бронхиальной астмой (БА, n=20), легкой степени тяжести в фазе ремиссии, получающие традиционную терапию. Контрольную группу составили относительно здоровые доноры (n=20). Интенсивность СРО в плазме и ротовой жидкости изме-

ряжи с помощью люминол-зависимой H_2O_2 -индуцированной хемилюминесценции, оценивая максимум вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и площадь хемилюминесценции (ПХЛ). Эндogenous интоксикацию оценивали по содержанию молекул средней и низкой массы (МСиНМ), определяемых спектрофотометрическим методом в плазме крови, эритроцитах и ротовой жидкости.

В ходе проведенных исследований установлено, что показатели МВХЛ и ПХЛ в сравнении с контролем были увеличены у больных БА в плазме крови на 34,33% и 43,94% ($p < 0,05$) соответственно, в ротовой жидкости статистически значимо изменялась ПХЛ, она была выше контрольных значений на 17,26% ($p < 0,05$). Представленные данные отражают имеющийся дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы с преобладанием факторов прооксидантной направленности. Содержание МСиНМ у больных БА было выше в сравнении с контрольной группой на 33,06% ($p < 0,05$) в плазме крови, и на 34,97% ($p < 0,05$) в эритроцитах, что соответствует 2–3 фазам ЭИ по М.Я. Малаховой. В ротовой жидкости статистически значимых изменений в содержании МСиНМ не выявлено. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об интенсификации СРО в плазме крови и повышении уровня ЭИ у больных БА, в то время как в ротовой жидкости изменения имеют место, но носят менее выраженный характер при ремиссии заболевания, что обусловлено более медленным реагированием метаболических систем полости рта на системные патологические процессы.

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.Б. Приходько, А.С. Зенкина, А.Ф. Бабцева, Е.Б. Романцова

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Состояние центральной гемодинамики (ЦГД) изучено у 43 больных бронхиальной астмой (БА) в динамике беременности (с использованием эходоплеркардиографии и интегральной реографии тела). Группа сравнения – 20 беременных без бронхолегочной патологии. Ударный и минутный объемы у больных БА по мере увеличения сроков гестации имели тенденцию к повышению. Коэффициент резерва был в пределах нормы, значительно отличаясь от группы сравнения только при тяжелой БА в III триместре ($p < 0,05$), характеризуя гипокINETический тип гемодинамики. Уровень общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) со II триместра повышался, достоверно отличаясь от группы сравнения при тяжелой и среднетяжелой БА ($p < 0,05$). В III триместре показатели ОПСС увеличивались во всех группах больных ($p < 0,001$). Большинство объемных и сосудистых показателей гемодинамики достоверно отличались от группы сравнения в III триместре беременности. Показатели, характеризующие деятельность кардиореспираторной системы, достоверно отличались от группы сравнения при тяжелой БА ($p < 0,05$). Частота развития гестоза при эукинетическом типе ЦГД у больных БА составила 32,6%, при гипокINETическом – 51,1%, при гиперкинетическом – у 3 из 4 пациенток. У больных БА при гипокINETическом типе ЦГД в 1,3 раза чаще, чем при эукинетическом, были преждевременные роды, в 1,2 раза чаще – кесарево сечение; более низкий уровень здоровья новорожденных. Показатели по шкале Апгар и гармоничности развития у детей от матерей с БА с эукинетическим типом ЦГД были выше, чем при гипокINETическом ($p < 0,05$). У новорожденных от матерей с гипокINETическим типом ЦГД в 1,6 раза чаще отмечалось поражение ЦНС, особенно, церебральная ишемия II–III степени тяжести, превышающая в 3,3 раза уровень по сравнению с эукинетическим типом. В этой же группе детей чаще отмечались синдром дыхательных расстройств (в 2,2 раза), постгипоксическая кардиопатия (в 8,6 раза), задержка внутриутробного развития плода (в 11,6 раза) ($p < 0,05$), большая частота рождения недоношенных и незрелых детей. У детей от матерей с гиперкинетическим типом ЦГД отмечалась дисгармоничность физического развития, церебральная ишемия, вегето-висцеральная дисфункция. Таким образом, беременность и роды у больных с БА протекали с большим количеством осложнений при гипокINETическом типе ЦГД.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

И.И. Павлюченко, Ю.С. Панасенкова, Е.И. Дыдышко, О.С. Охременко

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как причина смертности занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет и сопровождается значительными сдвигами в защитных и регуляторных системах организма. Одним из проявлений метаболических сдвигов является окислительный стресс (ОС). В комплексных схемах лечения ХОБЛ используются антикоагулянты и антиоксиданты прямого и непрямого спектра действия, которые могут в зависимости от дозировок и схем назначения оказать позитивное или негативное влияние на антиоксидантный и иммунный статус. Учитывая это, целью настоящей работы было оценить влияние различных схем лечения на показатели системы про-/антиоксиданты и про-/противовоспалительные цитокины у пациентов с ХОБЛ. Наблюдения проведены на 79 пациентах с ХОБЛ на стадии стационарного лечения. Помимо клинических исследований у данных пациентов изучалась общая антиоксидантная активность (АОА) и интенсивность индуцированной вспышки хемилюминесценции (ВХМ), а также уровень интерлейкинов (ИЛ-8 и ИЛ-10) плазмы крови до и после курса лечения. Пациенты были разделены на пять групп по схемам лечения: I группа – с включением гепарина, II группа – с включением гепарина и ацетилцистеина (АЦЦ), III группа – с включением клексана, IV группа – с включением клексана и АЦЦ и V группа – без включения антикоагулянтов. Курс лечения продолжался в среднем 7–8 дней. Контролем служили показатели группы условно здоровых доноров. До начала лечения у всех пациентов выявлено снижение АОА плазмы крови в среднем в 2,5 раза, а также повышение ВХЛ в среднем в 7,4 раза по срав-

нению с контролем. Уровни ИЛ-10 и ИЛ-8 были повышены относительно контроля в среднем в 2,2 раза и в 2,7 раза соответственно. На фоне проводимого лечения произошли некоторые позитивные сдвиги в изучаемых показателях, наиболее существенные при использовании комплексных схем лечения с включением антикоагулянтов и АЦЦ. При использовании традиционных схем лечения и антикоагулянтов без АЦЦ показатели ОС и цитокинов практически не изменялись, или их динамика была не столь позитивной.

ИММУНОФИЗИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.В. Смирнова, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь

Цель работы: оценить клиничко-иммунологическую эффективность иммунофизиотерапии (ультразвук (УЗ), коротко частотные волны (КВЧ), лазерное излучение) у больных бронхиальной астмой (БА) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Исследование проведено по протоколу слепого рандомизированного контролируемого клинического проспективного сравнительного исследования в параллельных группах больных (n=80, 40–65 лет), имеющих клиничко-лабораторные и функциональные спирометрические признаки одновременно БА и ХОБЛ. Все больные, получавшие базисную терапию, рандомизированы на равные группы: получающие УЗ на область проекции вилочковой железы над яремной ямкой, КВЧ на биологически активные точки, комбинированную двухцветную лазерную терапию. Контрольная группа получала только базисную терапию. Оценивали клиничко-функциональные показатели, уровень контроля БА, а также экспрессию активационных маркеров CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR лимфоцитами, уровни периферических гемопоэтических стволовых клеток – CD34⁺117⁺, дизинтегриновой металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови.

Иммунофизиотерапия (ИФ) вызывала увеличение числа дней без симптомов астмы в сравнении с группой без ИФ и уменьшению приема β₂ агонистов. В группах с ИФ около 70% больных не имели обострений в течение 3 месяцев. Полный или частичный контроль над симптомами астмы достигнут у большинства пациентов: у 80% (16/4) больных с УЗ терапией, у 65% (13/7) больных с КВЧ терапией, у 70% (14/6) больных с комбинированной лазерной терапией. У больных без ИФ у 40% (8/12). Снижился коэффициент бронхообструкции, повысился индекс и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Физиотерапевтическое воздействие привело к изменениям в экспрессии активационных маркеров, уровнях ADAM-33 и CD34⁺117⁺ клеток.

Установлено, что иммунофизиотерапия повышает контроль за течением заболевания, уменьшает обострения и обструкцию бронхов, повышает качество жизни больных; УЗ увеличивает в крови количество активированных CD25⁺ и CD71⁺ клеток, снижает количество зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺HLA-DR⁺, лимфоцитов с маркером активации CD38⁺, гемопоэтических стволовых клеток CD34⁺117⁺. КВЧ-терапия кратковременно повышает уровень металлопротеиназы ADAM-33, а затем снижает. Лазерная терапия увеличивает количество клеток с маркером ранней активации CD69. Иммунологические данные показывают, что каждый метод имеет свои точки приложения в системе иммунитета при сходной клинической эффективности.

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХОБЛ

А.Ю. Рябова, Т.Г. Шаповалова, М.М. Шашина, В.В. Веселов, Л.И. Лекарева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Цель: оценить сходство и отличия изменений функции сердца при бронхиальной астме (БА) и ХОБЛ. Обследовано 98 больных. Критерии исключения: сопутствующая сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточность. В ремиссии изучались показатели ФВД, ЭХОКГ, количественно определены натрийуретический пептид (NT-proBNP) и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в крови.

Статистически значимые изменения структурно-функциональных показателей правого желудочка выявлены, начиная со средней тяжести заболеваний, с худшей ситуацией при ХОБЛ. Изменение функции правого желудочка (ПЖ) при БА и ХОБЛ носило сходный характер. При этом бессимптомная диастолическая дисфункция ПЖ у больных ХОБЛ появлялась раньше и её частота превышала таковую у больных БА (p<0,05). Кроме того, при ХОБЛ отмечались случаи адаптивного ремоделирования ПЖ, чего не было при БА. При обоих заболеваниях уровень АПФ был повышен, достоверно (p<0,05) больше в группе ХОБЛ. Среди больных его увеличение встречалось на 45% чаще, чем в группе БА. Активность NT-proBNP в обеих группах была повышена (p<0,05). У 40% обследованных его уровень превышал норму. Пограничные значения на 31% чаще отмечались в группе ХОБЛ.

Таким образом, при увеличении тяжести БА и ХОБЛ обнаружено нарастание случаев ремоделирования ПЖ с развитием его дисфункции. Выявленные структурно-функциональные изменения ПЖ проходят параллельно с повышением концентрации в крови АПФ и NT-proBNP. Статистически значимых различий по уровню активности АПФ и NT-proBNP в группах БА и ХОБЛ, в основном, не было. Структурный анализ выявил, что частота повышенной активности пептидов оказалась больше в группах ХОБЛ. Поскольку NT-proBNP является очень точным маркером выраженности желудочковой дисфункции, наличие ХСН у больных БА и ХОБЛ не вызывает сомнений и обнаруживается при среднетяжелой степени БА и ХОБЛ, с менее благоприятной ситуацией при ХОБЛ. Повышенный уровень АПФ, не исключено, помимо отражения дисфункции миокарда, является проявлением повышенного риска развития артериальной гипертензии у этой категории больных.

**НОВЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ:
ДЕТЕКЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ФЕНОТИПА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ**
Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, С.В. Ковалева, Н.В. Колесникова, И.В. Нестерова *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

При верификации вирусной или бактериальной инфекции часто возникают сложности с правильным выбором этиотропной терапии. Имеющиеся способы лабораторной диагностики, выявляющие этиологический фактор, требуют определенных временных затрат, что зачастую непозволительно для проведения своевременной адекватной терапии. В этой связи разработка новых дифференциально-диагностических методов, направленных на четкое и быстрое выявление природы острого инфекционного процесса крайне актуально. Феномен различной динамики презентации мембранных рецепторов популяции CD16⁺CD11b⁺НГ в норме и при патологии, отражающей возможность и полноценность участия НГ в реакциях фагоцитоза и/или АЗКЦ при инфекционных процессах разной природы, позволил выявить новые иммунологические биомаркеры дифференциальной диагностики острых вирусных и бактериальных инфекций на моделях острого бактериального тонзиллита (ОБТ) и острой ВЭБ-инфекции (ОВЭБИ), имеющих одинаковую клиническую симптоматику на ранних сроках развития заболевания и локализацию патологического процесса. Сопоставительный анализ перераспределения интенсивности оснащения функционально-значимыми рецепторами CD16 и CD11b НГ позволил выявить особенности соотношения субпопуляций CD16⁺CD11b⁺НГ (CD16^{bright}CD11b^{bright}, CD16^{bright}CD11b^{dim}, CD16^{dim}CD11b^{bright} при вирусной и бактериальной инфекции в сравнении с контролем. Установлено, что у здоровых лиц доминирует субпопуляция CD16^{bright}CD11b^{dim}-НГ, при ОВЭБИ – субпопуляция CD16^{bright}CD11b^{bright}-НГ, при ОБТ – CD16^{dim}CD11b^{bright}-НГ. Минорная субпопуляция НГ при ОБТ CD16^{bright}CD11b^{bright} указывает на наличие в анамнезе перенесенной ОВЭБИ или других вирусных инфекций. Выявленная при ОВЭБИ субпопуляция НГ CD16^{dim}CD11b^{bright} указывает на вероятность присоединения бактериальной инфекции.

Таким образом, детекция дифференцированной трансформации фенотипа НГ позволяет регистрировать изменения как качественных, так и количественных характеристик субпопуляций НГ, запускающих каскад активационных и регуляторных процессов, отвечающих за биоцидную состоятельность НГ. В процессе включения клетки в иммунный ответ может происходить дополнительный выброс внутриклеточных резервных пулов CD16 и CD11b на мембрану НГ и/или их реаранжировка, что может служить биомаркером острого вирусного или острого бактериального процесса.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ НА ПРОБУ С ДИАСКИНТЕСТОМ У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИФН_γ

Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинава, И.М. Франчук, Н.А. Володько
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Клеточный иммунный ответ при туберкулезе, лежащий в основе гиперчувствительности замедленного типа, связан с Th1-хелперами и уровнем цитокинов. Нарушения иммунного статуса, формирующиеся в процессе развития заболевания, с выраженными изменениями в системе цитокинов и количественным дисбалансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, приводит к изменениям ГЧЗТ. Целью исследования является анализ чувствительности пробы с Диаскинтестом у больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от уровня интерферона-гамма (ИФН_γ). Обследовано 87 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких. Всем пациентам при поступлении проводили пробу с Диаскинтестом. Перед постановкой пробы определяли концентрацию ИФН_γ в сыворотке крови. Результаты Диаскинтеста учитывали через 72 часа и оценивали согласно инструкции. Уровень ИФН_γ определяли методом ИФА (тест-система ООО «ВекторБест»). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6,0 в системе WindowsXP. По результатам пробы с Диаскинтестом гиперергическая реакция была отмечена у 23 пациентов (26,4±4,7%), положительная – у 42 пациентов (48,3±5,4%), сомнительная – у 5 пациентов (5,7±2,3%), отрицательная – у 17 пациентов (19,5±4,2%). Средний уровень ИФН_γ у больных с гиперергической реакцией на Диаскинтест составил 8,8±1,1 пг/мл, с положительной реакцией – 8,1±0,8 пг/мл, с сомнительной реакцией – 3,1±0,4 пг/мл, с отрицательной реакцией – 0,9±0,4 пг/мл. При оценке корреляционной зависимости выраженности пробы с Диаскинтестом и уровня ИФН_γ была установлена прямая сильная связь между показателями $r=0,87$: в группе больных с гиперергической пробой на Диаскинтест коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,90, с положительной – 0,76, с сомнительной – 0,54, с отрицательной – 0,92 ($p<0,05$). Таким образом, выраженность реакции на пробу с Диаскинтестом связана с уровнем ИФН_γ, выявлена сильная прямая корреляционная связь, что должно учитываться для адекватной оценки гиперчувствительности замедленного типа.

ТРЕХМЕРНАЯ КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ВАКЦИН EX VIVO

И.В. Должикова, А.И. Тухватулин, Д.Ю. Логунов *Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия*

Вопрос создания новых противотуберкулезных вакцин остро стоит как в России, так и во всем мире. При этом одной из ключевых проблем в создании вакцин от туберкулеза является крайне длительное время, которое требует-

ся для оценки их доклинической эффективности в условиях *in vivo* (6–12 и более месяцев в зависимости от модели). В связи с этим, принципиальным является разработка новых адекватных моделей, позволяющих значительно ускорить оценку доклинической эффективности разрабатываемых вакцин. Целью данной работы являлось исследование возможности применения трехмерной клеточной модели на основе мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) для изучения эффективности противотуберкулезных вакцин *ex vivo*.

В ходе представленной работы с помощью интегративного вектора, содержащего оперон *LuxCDABE*, был получен стабильный клон микобактерий БЦЖ-*LuxCDABE*, конститутивно экспрессирующих люциферазу и ее субстрат. В полученной рекомбинантной культуре БЦЖ-*LuxCDABE* уровень люминесценции был прямо пропорционален количеству жизнеспособных микобактерий. На следующем этапе проводили двукратную иммунизацию морских свинок вакциной БЦЖ (по 3 животных в группе), затем отбирали кровь и выделяли МКПК. МКПК культивировали совместно с рекомбинантными БЦЖ-*LuxCDABE* в соотношении 1:1 в экстраклеточном матриксе на основе коллагена и фибронектина в 96-луночном планшете. Через 4 дня в планшете детектировали гранулемо-подобные скопления клеток МКПК и измеряли уровень люминесценции. У неиммунизированных животных уровень составил 2627 ± 149 RLU, в то время как у иммунизированных животных – 1503 ± 84 RLU. Результаты были подтверждены количественным высевом БЦЖ-*LuxCDABE* из каждого образца и составили $5,8 \pm 0,6 \times 10^4$ и $3,4 \pm 0,2 \times 10^4$ КОЕ/лунку в образцах МКПК неиммунизированных и иммунизированных животных, соответственно.

Таким образом, была показана принципиальная возможность использования трехмерной клеточной модели на основе МКПК для оценки эффективности разрабатываемых противотуберкулезных вакцин *ex vivo*. Результаты работы планируется использовать для получения аналогичной модели на основе рекомбинантных *M. tuberculosis*, конститутивно экспрессирующих люциферазу и субстрат к ней.

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К ДОСРОЧНОМУ ПРЕРЫВАНИЮ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Л.Э. Панкратова, И.Л. Волчкова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

В современных условиях наблюдается снижение эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ), обусловленное ростом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), числа ВИЧ-инфицированных пациентов. Терапия нередко бывает продолжительной, а для больных с МЛУ не менее 20–26 мес. Поэтому исход заболевания в значительной степени определяется также приверженностью больного к лечению. Поставлена цель изучить частоту отрывов от лечения среди больных ТБ и определить категории, предрасположенные к досрочному прерыванию лечения. Обследовано 375 больных ТБ, находившихся на лечении в ГУЗ СОКТБ в 2012–2013 гг. Все больные, согласно проведенному анкетированию, декларировали намерение лечиться, однако курс терапии завершили только 46,8% пациентов, 6,5% умерли, 14,4% были переведены в другие стационары, 32,2% прервали лечение. За вычетом умерших и переведенных, доля оторвавшихся от лечения составила 40,7%. Из них 14,0% выписаны за нарушение режима, 23,7% самостоятельно прервали лечение, 3,0% отказались по семейным обстоятельствам. Среди мужчин доля оторвавшихся от лечения была выше – 47,3%, чем среди женщин – 36,1% ($p > 0,05$). При анализе распространенности и тяжести процесса оказалось, что в случаях ограниченных процессов без деструкции доля оторвавшихся от лечения была ниже – 23,3%, чем среди лиц с распространенными и деструктивными процессами, частота отрывов – 50,4% ($p < 0,01$). Анализ исходов лечения у больных с различным социальным статусом показал, что в группе социально-адаптированных лиц оторвалось от лечения 26,2%, среди социально-дезадаптированных вдвое больше – 58,0% ($p < 0,001$). В качестве угрожаемых по отрыву от лечения были рассмотрены пациенты с МЛУ и ВИЧ-инфекцией. Среди пациентов, неотягощенных ВИЧ-инфекцией и МЛУ, доля оторвавшихся от лечения составила 33,6%. В группе больных с МЛУ, продолжительность лечения которых была максимальна, отрывы от лечения составили – 37,4%, что существенно не отличало их от пациентов без отягощающих факторов ($p > 0,05$). Среди больных с ВИЧ-инфекцией отрывы от лечения встречались чаще всего 58,9%, достоверное отличие от группы больных без отягощающих факторов ($p < 0,001$). Среди факторов, предрасполагающих к досрочному отрыву от лечения, мужской пол, распространенные процессы, социальная дезадаптация, наличие ВИЧ-инфекции.

ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕГРАТИВНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

В.А. Черешнев^{1,2}, Г.А. Бочаров³, А.В. Ким^{2,4}, В.В. Азиатцева^{3,5}, Д.С. Гребенников^{3,6}, А.А. Кислицын^{3,5}, Р.С. Савинков^{3,5}, Р.М. Третьякова^{3,5}

¹Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург; ²Уральский федеральный университет, Екатеринбург; ³Институт вычислительной математики, Москва; ⁴Институт математики и механики, Екатеринбург; ⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁶Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

Для исследования механизмов, определяющих пределы устойчивости персистенции ВИЧ в организме человека и отклика инфекционного процесса на мульти-модальные терапевтические воздействия необходимо развитие междисциплинарных подходов и современных компьютерных технологий интеграции процессов на клеточном, тканевом, органном и системных уровнях рассмотрения. Математические модели динамики ВИЧ инфекции позволяют установить критические звенья процессов вирусной репликации и противовирусных иммунофизиологических реакций для разработки комбинированной терапии на основе антиретровирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Для построения интегративного описания мульти-масштабных биофизических, биохимических и физиологических процессов нами разрабатываются следующие компоненты технологии моделирования (задачи):

1. Методы построения анатомически корректных моделей лимфоидных органов;
2. Вычислительные пространственно-распределенные модели иммунных реакций;
3. Пациент-ориентированные модели фармакокинетики, фармакодинамики лечебных препаратов и параметризация неблагоприятных побочных воздействий;
4. Алгоритмы сопряжения моделей различной природы описания, редукции и расширения фазового пространства состояний инфекционного процесса;
5. Эффективные методы усвоения мета-данных;
6. Управление динамикой ВИЧ инфекции.

Проводимые исследования предполагают создание проблемно-ориентированной среды компьютерного моделирования высокого разрешения для анализа и идентификации регуляторных процессов в организме человека, определяющих фенотипическое разнообразие течения и исхода вирусных инфекций, и в частности, факторы, лежащие в основе хронизации вирусных инфекций.

Исследования были выполнены при поддержке РФФ (№ 14-31-00024 – зад. 1; № 15-11-00029 – зад. 2-4;) и РФФИ (№ 14-01-00477а – зад. 5, 6 и № 14-01-00065 – зад. 6).

КРИПТОКОККОЗ КАК ПРИЧИНА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

И.Б. Акинфиев, О.Е. Волкова, И.П. Балмасова, И.В. Шестакова *Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия*

ВИЧ-инфекция характеризуется поражением иммунной системы и развитием оппортунистических инфекций приводящих к летальному исходу болезни. Из оппортунистических инфекций ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии СПИД криптококкоз является одним из наиболее частых заболеваний, протекающих с поражением головного мозга. Целью исследования служило определение факторов риска летального исхода при криптококкозе, ассоциированном с ВИЧ-инфекцией, для чего проводился анализ данных у 28 больных ВИЧ-инфекцией с клинико-лабораторными признаками криптококкоза с летальным исходом. Группой сопоставления служили 6 больных ВИЧ-инфекцией, у которых криптококкоз закончился выздоровлением. Все установленные факторы риска были ранжированы нами по значимости методом дискриминантного анализа и оценивались с помощью системы баллов. При жизни диагноз криптококкоза и, соответственно, проведение противогрибковой терапии отмечалось только у половины больных с этой патологией. Как было установлено нами, одна из причин этого явления – ориентация только на *Cryptococcus neoformans* как возбудителя заболевания при обнаружении его методом ПЦР, в то время как в последние годы довольно возросло патогенетическое значение грибов вида *Cryptococcus gattii*. Отсутствие адекватной противогрибковой терапии было одним из важнейших факторов риска и оценивалось в 3 балла. Наличие других оппортунистических инфекций и коинфекций или только других оппортунистических инфекций также получало оценку 3 балла; возраст старше 40 лет имел оценку 2 балла; наличие наркотической зависимости – 2 балла; развитие генерализованного криптококкоза – 2 балла; наличие поражения периферической иммунной системы (селезенки, лимфатических узлов) – 2 балла. Сумма баллов шкалы летальности, равная 4,0 и выше, позволяла говорить о наличии высокого риска летального исхода криптококкоза, при этом данному правилу удовлетворяли 81% больных. Лабораторные критерии риска при криптококкозе, которые включали снижение числа $CD3^+CD4^+$ клеток $<50/мкл$ и $CD3^+CD8^+$ клеток $<600/мкл$ в крови примерно за 2 недели до летального исхода.

АРТЕРИАЛЬНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С HBV, HCV-ИНФЕКЦИЕЙ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ

Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Целью исследования явилось изучение особенностей церебральной гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных хроническими гепатитами (ХГ) и циррозами печени (ЦП) вирусной этиологии. Под наблюдением находилось 76 пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и 73 человека с ЦП В и С. Контрольную группу составили 60 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Всем пациентам проведена экстракраниальная доплерография общих, внутренних сонных и позвоночных артерий, а также транскраниальная доплерография кровотока в области М1 сегмента средней мозговой артерии (СМА). Для определения состояния цереброваскулярной реактивности выполнялся тест с нитроглицерином, заключающийся в оценке показателей усредненной по времени максимальной скорости кровотока в бассейнах обеих СМА до и через 3 мин после сублингвального приема 0,25 мг нитроглицерина. В результате проведенного исследования установлено, что у больных ХГ вирусной этиологии наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции, а также снижение в сравнении с контролем индекса цереброваскулярной реактивности (ИЦР) на 22,4%. В группе больных хроническими вирусными гепатитами выявлено снижение индекса гидродинамического сопротивления при проведении пробы с нитроглицерином на 9,3%, тогда как в контрольной группе отмечено снижение данного показателя на 10,3%. При вирусном ЦП отмечено снижение кровоснабжения головного мозга, снижение ИЦР на 25,7% по

сравнению с контролем и увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления в тесте с нитроглицерином на 18,5%. Это указывает на истощение функционального сосудистого резерва, срыв механизмов ауторегуляции, нарушение структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно, вызванных нарушением механизмов, регулирующих вазомоторный тонус.

Таким образом, выявленные изменения параметров мозгового кровотока указывают на имеющуюся у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие атеросклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Целью исследования явилось изучение типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных циррозами печени (ЦП), ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, в зависимости от степени тяжести. Всего под наблюдением находилось 134 пациента с вирусным ЦП классов А, В, и С согласно критериям Child-Pugh в возрасте от 32 до 55 лет. В зависимости от наличия асцита больных разделили на две группы: у 69 (51,5%) пациентов асцита выявлено не было (I группа), у 65 (48,5%) больных диагностирован асцит разной степени выраженности (II группа). Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Всем больным проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование, которое выполнялось на ультразвуковом аппарате “Acuson 128 XP/10” (США) датчиком с частотой 3,75 МГц по методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии. В исследуемых группах был проведен анализ частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки ЛЖ сердца в соответствии с классификацией, предложенной А. Ganau (1992 г.). В результате исследования установлено, что у пациентов с ЦП с асцитом ремоделирование с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) имело место в 59 (90,8%) случаях, при этом в 49 (75,4%) случаях с формированием концентрического типа ГМЛЖ. Эксцентрический вариант ГМЛЖ наблюдался лишь у 10 (15,4%) больных II клинической группы, концентрическое ремоделирование ЛЖ выявлено в 6 (9,2%) случаях. Среди пациентов с ЦП без асцита ремоделирование с развитием ГМЛЖ отмечено в 43 (62,3%) случаях, при этом концентрический тип ГМЛЖ выявлялся достоверно реже – у 34 (49,3%) пациентов ($p < 0,05$), тогда как концентрическое ремоделирование достоверно чаще, чем при ЦП с асцитом – в 21 (30,4%) случае ($p < 0,05$). Эксцентрический вариант ГМЛЖ у больных I клинической группы встречался реже, чем при вирусном ЦП с асцитом – в 9 (13%) случаях, нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась у 5 (7,3%) пациентов.

Таким образом, у больных циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, различной степени тяжести ведущими типами изменения геометрии левого желудочка сердца является ремоделирование с формированием ГМЛЖ, преимущественно с развитием её концентрического варианта.

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н.Г. Дорони

Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева, Москва, Россия

ВИЧ одна из основных проблем глобального здравоохранения: он уже унес более 39 млн жизней. В конце 2014 года насчитывалось 36 млн ВИЧ-инфицированных, за год 2 млн приобрели ВИЧ; 1,2 млн умерли в связи с ВИЧ. Увеличение числа ВИЧ-инфицированных пациентов, повышенный риск возникновения переломов на фоне раннего остеопороза обуславливают рост количества проведенных операций у этой категории пациентов. Отрицательное воздействие вируса и побочные эффекты терапии ВИЧ увеличивают риск осложнений со стороны послеоперационной раны. Мы изучали заживление послеоперационной раны у 90 ВИЧ-инфицированных пациентов с переломами длинных трубчатых костей конечностей в течение 1,5 лет. Средний возраст 38 лет (от 23 до 54 лет); 62 мужчин и 28 женщин. У 72 выявлена I–III стадия ВИЧ (по В.В. Покровскому, 2006), у 18 – I+ стадия. Количество CD4 лимфоцитов более 300 кл/мкл – у 75 пациентов, менее – у 15. Переломы бедренной кости – 42 пациента, костей голени – 27, плечевой кости – 21. Произведено 63 интрамедуллярных остеосинтеза, 23 – накостных остеосинтеза, 4 – аппаратами внешней фиксации. Использована классификация инфекционных осложнений American CDC SSI, во всех случаях осложнений производились посевы раневого отделяемого и микроскопия срезов живых тканей. У 21 пациента выявлены осложнения со стороны послеоперационной раны: у 12 – инфильтрат, у 6 – длительное выделение серозной жидкости, в 2 – расхождение краев раны, в 3 – образовались гематомы, в 4 – серомы, у 6 – замедленное заживление раны и в 2 – поверхностное инфицирование до уровня подкожной жировой клетчатки, возбудителями явились *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*. У одного и того же пациента могла отмечаться комбинация из нескольких осложнений. Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно развитие большего числа неинфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны, в особенности для пациентов на IV+ стадии ВИЧ, с количеством CD4 лимфоцитов менее 300 кл/мкл. Для достижения удовлетворительных результатов следует включать в схему лечения специальное питание, при первых признаках местных осложнений необходимо выполнение хирургической обработки раны, пересмотр антибактериальной терапии.

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

О.Н. Николаева, А.В. Андреева

Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, Россия

Цель исследований – изучение влияния рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин) на динамику циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у телят при их вакцинации против ассоциативных инфекций. Телят контрольной и опытных групп вакцинировали против сальмонеллеза, инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, респираторно-синцитиальной болезни, вирусной диареи и пастереллеза. Телятам II группы Ронколейкин вводили подкожно при вакцинации и ревакцинации в дозе 1000 МЕ/кг; телятам III группы Ронколейкин вводили при рождении подкожно в дозе 100000 МЕ и при вакцинации подкожно в дозе 1000 МЕ/кг; телятам IV группы Ронколейкин вводили при рождении подкожно в дозе 100000 МЕ. Взятие проб крови проводилось до начала опыта, на 25, 35, 65, 75-й дни опыта. Количество ЦИК определяли путем селективной преципитации в полиэтиленгликоле. Содержание ЦИК в сыворотке крови телят контрольной и опытных групп находилось на уровне $35,5 \pm 0,3$ опт. ед. – $36,7 \pm 0,3$ опт. ед. На 25 день опыта у телят отмечалось повышение количества ЦИК. Максимального увеличения оно достигло к 65 дню исследований, превысив фоновые значения в контрольной, II, III и IV группах на $4,0$ ($39,5 \pm 0,4$ опт. ед.); $3,4$ ($39,3 \pm 0,1$ опт. ед.); $2,6$ ($39,3 \pm 0,3$ опт. ед.) и $3,2$ ($39,2 \pm 0,4$ опт. ед.), соответственно. На 75 день опыта увеличение ЦИК в сыворотке крови телят контрольной группы сохранилось, а у телят, получавших Ронколейкин, регистрировалось снижение количества ЦИК.

Таким образом, применение рекомбинантного интерлейкина-2 на фоне вакцинации против ассоциативных инфекций способствует коррекции уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови.

ПОЛУЧЕНИЕ ПАНЕЛИ ОДНОДОМЕННЫХ АНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С ТОКСИНОМ В *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, И ИХ МОДИФИКАЦИЯ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

И.А. Фаворская, Д.А. Бурмистрова, И.В. Табакова, Д.В. Щебляков

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Clostridium difficile является наиболее частой причиной возникновения антибиотик-ассоциированной диареи и внутрибольничной инфекции желудочно-кишечного тракта. Возникновение патологии связано с выработкой рядом штаммов *C. difficile* двух бактериальных токсинов, А и В, вызывающих нарушение проницаемости мембраны клеток эпителия кишечника и, как следствие, возникновение диареи и воспаления. Основным подходом к лечению является применение антибактериальных препаратов, к которым чувствительны большинство штаммов *C. difficile*. Однако появление в последнее время высоковирулентных и устойчивых к действию антибиотиков штаммов приводит к необходимости поиска новых альтернативных способов лечения. Одним из таких подходов является разработка терапевтических средств на основе антител, нейтрализующих действие токсинов *C. difficile*. Целью данного исследования было получение антител к рецептор-связывающему домену токсина В *C. difficile*, препятствующих поступлению токсина в энтероциты и реализации токсического действия на клетки. Работа велась с использованием технологии однодоменных антител, обладающих рядом преимуществ по сравнению с каноническими антителами и в настоящее время активно используемых для разработки средств диагностики и терапии. Однодоменные антитела состоят из варибельного домена особого типа антител, имеющих только тяжелые цепи иммуноглобулинов, и встречающихся в крови у представителей семейства верблюдовых и некоторых хрящевых рыб. В ходе работы альпака (*Lama pacos*) иммунизировали рекомбинантным рецептор-связывающим доменом токсина В с последующим получением иммунной библиотеки однодоменных антител и проведением селекции с использованием технологии фагового дисплея. В результате была отобрана и охарактеризована панель из семи различных антител, обладающих способностью связываться с токсином В *C. difficile* с различной аффинностью. Кроме того, были созданы олигомерные структуры полученных антител с использованием изолейцинового zipper, которые по литературным данным способны усиливать блокирующее действие антител. В настоящее время проводится оценка способности отобранных антител к нейтрализации действия токсина В. Полученная панель послужит основой для создания препаратов для борьбы с инфекцией, ассоциированной с *C. difficile*.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СЕРОУСТОЙЧИВОСТИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ СИФИЛИСОМ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Н.Ф. Цераиди

Клиника дерматологии и венерологии, Краснодар, Россия

Длительная позитивность трепонемальных и нетрепонемальных тестов может наблюдаться у больных ранним сифилисом после лечения. Иммуногенетические механизмы, ВИЧ коинфекция являются важными причинами сероустойчивости. Выявление патогенеза сероустойчивости снимает необходимость в дополнительном обследовании, лечении, наблюдении больных, что помимо медицинского имеет и социально-экономическое значение.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Л.А. Трунова, И.М. Поздняков, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко, О.О. Обухова, В.И. Шубина, И.О. Маринкин, А.Н. Трунов *НИИ экспериментальной и клинической медицины; Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия*

Несмотря на успехи современной медицины, многие патогенетические механизмы развития преэклампсии остаются до конца неизученными, а данные, представленные в научной литературе, дискуссионными, а в связи с непрерывно расширяющимися представлениями о многофакторных путях патогенеза преэклампсии беременных важным является поиск комплексных методов объективного и раннего прогнозирования ее развития. Было обследовано 100 женщин в III триместре (сроком беременности 26–30 недель). I группа – 60 пациенток (28,2±1,13 года) с умеренной формой преэклампсии; II группа – 20 пациенток (29,1±2,1 года) с тяжелой формой преэклампсии. Контрольная группа 20 женщин (26,6±1,02 года) с физиологически протекающей беременностью. В сыворотке крови было проведено определение ИЛ-8, ИЛ-10, G-GSF, sVCAM-1, TGF-β2, лактоферрина, аутоантител к антигенам нативной ДНК, ЦИК, малонового диальдегида и SH-групп. Проведенная статистическая обработка полученных данных позволила выявить наиболее показательные и сделать следующее заключение. Установлено, что одновременное повышение в сыворотке крови беременных с умеренной преэклампсией концентраций ИЛ-8 выше нижней границы вариабельности значений показателя M-δ (208 пг/мл), концентраций sVCAM-1 выше нижней границы вариабельности значений показателя M-δ (1477 нг/мл), снижения концентраций TGF-β2 ниже верхней границы вариабельности значений показателя M+δ (1146 пг/мл) и снижения вычисляемого коэффициента соотношения TGF-β2/sVCAM1 ниже верхней границы вариабельности значений показателя M+δ (1,03 усл. ед.) характерно для риска развития тяжелой формы позднего гестоза беременных. Предложенный комплексный подход к оценке указанных показателей, с учетом границ вариабельности значений показателей в группе женщин с умеренной преэклампсией, позволяет провести более адекватный прогноз развития тяжелой формы патологического процесса, чем только при использовании общелабораторных показателей и клинических критериев.

ТОКСОПЛАЗМОЗ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ЕГО СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

С.Х. Зембатова, Е.С. Малова, Н.М. Беляева *Городской центр токсоплазмоза, Российский университет дружбы народов, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия*

Токсоплазмоз – широко распространенная зоонозная паразитарная инфекция, которая представляет особую опасность для беременных женщин в связи с возможностью трансплацентарной передачи от матери к плоду и, как следствие, прерывания беременности в ранние сроки, мертворождения, рождения детей с аномалиями развития и поражением ЦНС и других органов. Существует единое мнение об угрожающем влиянии на беременность, как острой формы токсоплазмоза, так и бессимптомного (инаппарантного) течения инфекции. Обе эти формы служат показанием для проведения соответствующего лечения у беременных женщин, а их диагностика достигается применением серологических методов. Целью исследования служила разработка системы оценки серологических реакций при диагностике острого и инаппарантного токсоплазмоза у 515 беременных женщин. Для этой цели использовались реакция непрямой иммунофлуоресценции и иммуноферментный анализ. Было установлено, что положительная реакция непрямой иммунофлуоресценции РНИФ к антигенам токсоплазм в разведениях сыворотки, соответствующих диагностическому титру (1:320) и выше служит показанием для назначения противопротозойной терапии, но не позволяет дифференцировать инаппарантный токсоплазмоз у беременных женщин и острую форму заболевания. Что касается результатов иммуноферментного анализа, то уровень IgM антител к токсоплазмам в диапазоне 1,7–2,4 МЕ/мл является серологическим маркером инаппарантного токсоплазмоза, а уровень IgG антител к токсоплазмам выше 300 МЕ/мл является показанием к назначению противопротозойной терапии, но не позволяет четко дифференцировать инаппарантный и острый токсоплазмоз. Наиболее информативным был индекс avidности IgG антител, который в диапазоне 25–40% является серологическим маркером инаппарантного токсоплазмоза, а ниже 25% – острого токсоплазмоза у беременных женщин.

ИНВАРИАНТНЫЕ Т-КЛЕТКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СЛИЗИСТОЙ, КАК БИОМАРКЕР ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭТИОЛОГИИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ

И.В. Образцов, К.Е. Широких, М.В. Шапина, М.А. Сухина, Е.А. Конович *ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия*

Аноректальный свищ является одной из наиболее распространенных патологий прямой кишки. Чаще всего свищ формируется в результате хронического персистирования периаанального абсцесса, подобные свищи лечатся оперативно. Однако в ряде случаев аноректальный свищ представляет собой форму манифестации болезни Крона (БК) и является единственным клиническим признаком заболевания. Периаанальные поражения характеризуют более агрессивное течение БК; они подлежат консервативной терапии. Поэтому целесообразно определение биомаркеров этиопатогенеза аноректальных поражений для раннего выявления БК и выбора оптимальной тактики лечения. В качестве таких биомаркеров представляют интерес Т-клетки, экспрессирующие лектин С-типа CD161, играющие важную роль в регуляции воспаления на слизистой кишечника. К этим клеткам относят инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой (mucosal associated invariant T-cells, MAIT), Th17- и инвариантные NKT-клетки

(iNKT). Исследование уровня популяций CD161⁺ клеток у пациентов с анарктальными свищами различной этиологии стало целью настоящей работы. Для реализации поставленной цели, методом проточной цитометрии оценили содержание популяций CD4⁺ и CD8⁺ МАИТ-клеток, Th17- и iNKT-клеток в периферической крови у пациентов с банальными свищами (БС, n=8) и ассоциированными с БК свищами (n=13), а также в контрольной группе (КГ, n=6) здоровых индивидов. В группе БС определено статистически значимое снижение относительного содержания CD4⁺ МАИТ клеток по сравнению с КГ (p<0,01) и БК (p<0,05). Относительное содержание CD8⁺ МАИТ клеток снижено в группе БС по сравнению с КГ (p<0,05). Абсолютное содержание CD8⁺ МАИТ клеток в группе БС ниже, чем в БК (p<0,05), причём у пациентов с БК, по сравнению с КГ, указанный индикатор ещё более снижен (p<0,01). Снижение относительного содержания Th17-клеток установлено только в группе БС по сравнению с КГ (p<0,05).

Таким образом, для БС характерно более значимое снижение относительного содержания CD4⁺ МАИТ-клеток, а для свищей, ассоциированных с БК – абсолютного содержания CD8⁺ МАИТ-клеток. Указанные биомаркеры перспективны для определения патогенеза основного заболевания.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ rs8099917 T>G В ГЕНЕ IL28B НА ПЕРСИСТЕНЦИЮ ВЫСОКООНКОГЕННЫХ ТИПОВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.С. Киселева, Б.Ю. Гумилевский

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Персистентные инфекции являются серьезной проблемой современной медицины. Борьба с ними затруднена из-за отсутствия адекватных подходов к лечению и профилактике. Вирус папилломы человека (ВПЧ) способен персистировать в клетке в двух формах – эписомальной и интегрированной, при этом «обманывая» иммунную систему макроорганизма. Течение ВПЧ зависит от состояния иммунной системы. Персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака, чаще всего рак шейки матки вызывает ВПЧ 16 и 18 типов. В настоящее время эффективность и безопасность применения иммуномодуляторов и противовирусных препаратов для лечения ВПЧ не доказана, поскольку возможно самоизлечение. Таким образом, существует необходимость в повышении эффективности и безопасности противовирусной терапии, а также прогнозирования спонтанной вирусной элиминации. Хорошо известно, что различные генетические вариации в структурах генов оказывают влияние на проявление, течение и восприимчивость заболеваний к терапии. Цель – изучить влияние полиморфизма rs8099917 T>G в гене IL28B на спонтанное самоизлечение вируса папилломы человека. Задачи: охарактеризовать распределение полиморфизма rs8099917 T>G в гене IL28B у женщин с персистирующей формой папилломавирусной инфекции высокого онкогенного типа (ВОТ) Волгоградской области. Оценить связь полиморфного варианта с персистенцией ВПЧ 16, 18 типов.

Обследовано 200 женщин в возрасте 18–62 лет, из анамнеза которых известно наличие ВПЧ ВОТ. Всем пациентам определяли наличие ВПЧ 16 и 18 типов методом ПЦР по конечной точке. В зависимости от присутствия вируса женщины были разделены на две группы: I – с персистенцией ВПЧ 16, 18 типов (ВПЧ⁺); II – отсутствие вируса (ВПЧ⁻). Статистическая обработка данных включала использование критериев непараметрической статистики. При сравнении пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией и женщин без ВПЧ не было выявлено достоверных отличий по распределению полиморфизма rs8099917 T>G в гене IL28B. Таким образом, полиморфный маркер rs8099917 T>G в гене IL28B не ассоциирован с процессом очищения клеток эпителия от ВПЧ и не может быть точкой приложения как для диагностики, так и для фармакологической иммунокоррекции.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПУТЕМ ОЦЕНКИ ВРОЖДЕННЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОЛОСТИ РТА

В.И. Кононенко, О.И. Кит, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Целью работы явилось разработать метод прогнозирования и лечения гнойно-септических осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта (СОПР). Обследован 41 больной раком СОПР со стадией T2 без отдаленных метастазов (T2N0-2M0) до и после комбинированного лечения. У больных исходно в слюне определяли факторы врожденной иммунной защиты ротовой полости – лактоферрин, α-дефензин методом иммуноферментного анализа. В зависимости от течения послеоперационного периода пациенты были разделены на две группы: основная группа (n=16) – наличие после операции гнойно-септических осложнений: некроз мышечного или кожного жирового лоскута, используемого для пластики, остеомиелит челюсти, флегмона челюсти. У больных группы сравнения (n=25) послеоперационный период протекал без инфекционных осложнений. Кроме того, в супернатанте опухолевой ткани методом твердофазного иммуноферментного анализа оценивали уровень гипоксия-индуцибельного фактора (hypoxia inducible factor, HIF-1α).

Установлено, что в основной группе на фоне развития гнойно-септических осложнений по сравнению с группой сравнения содержание лактоферрина в слюне было статистически значимо выше на 36,4% (p<0,05) (3,0±0,24 мкг/мл против 2,2±0,19 мкг/мл) на фоне отсутствия межгрупповых различий в концентрации α-дефензина (4,1±0,35 пг/мл против 3,8±0,19 пг/мл), экспрессия HIF-1α в основной группе (8,4±0,79 уе/мг белка в лунке) превышала аналогичный показатель в группе сравнения (7,1±0,79 уе./мг белка) на 18,3% (p<0,05). В качестве дополнительного лекарственного средства у 9 из 16 пациентов основной группы для купирования гнойно-септических осложнений было

использовано внутривенное введение 50 мг апо-формы лактоферрина человеческого (Лапрот, филиал «Медгамал», Москва) 2 раза в сутки в течение пяти дней. На фоне применения препарата выраженность местных и системных воспалительных изменений купировалась быстрее, что доказывало эффективность дополнительных лечебных воздействий.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Е.В. Кузнецова, Е.С. Снарская, С.Б. Ткаченко

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Нами изучено состояние наследственного и адаптивного звеньев иммунитета при язвенных формах базально-клеточного рака (БКР) и метатипическом раке кожи (МТР), их иммуногистохимические особенности. При изучении фагоцитарной функции отмечено снижение субпопуляции маркеров макрофагов и нейтрофилов (CD11, CD14, CD86, CD28, CD64) при БКР и МТР, повышение CD11 и CD 64 при МТР. Процент адгезии, поглотительная и переваривающая способность при БКР снижены, при МТР – в норме. Активность лимфокин активированных киллеров, цитотоксический индекс, NK активность клеток при БКР – снижены. Показатели системы комплемента (Clq, CН50, C3, C3а, C4, C5, C5а, C9) – в норме, кроме повышения C5, C5а при МТР. Уровень фенотипов дендритных клеток CD1⁺, CD1d⁺, CD21⁺, CD27⁺, CD80⁺, CD86⁺ снижен при БКР и повышен при МТР. Таким образом, при БКР отмечается истощение ресурсов наследственного звена противоопухолевого иммунитета, а при МТР – небольшое снижение его активности с появлением аутоиммунных нарушений. При анализе адаптивного звена противоопухолевого иммунитета выявлена его недостаточность при БКР: гипореактивность В-клеток (снижение CD5, CD19⁺, CD20⁺, CD28⁺, CD 22⁺, CD86⁺) и дефицит Т-звена (SCD3⁺, CD4⁺, CD25, снижение уровня Т-клеток с маркерами ранней активации, функциональной активности Т-клеток), усиление апоптоза лимфоцитов (повышение CD95⁺, увеличение индекса CD95⁺/CD3⁺). При МТР выявлено формирование признаков аутоиммунного синдрома: гиперактивность В-звена с аутоиммунными нарушениями (увеличение CD5, CD19⁺, CD20⁺, CD28⁺, CD 22⁺, CD86⁺, аутоантител к ДНК, анти-Col, АКА, В7-Н1, повышение функциональной активности В-клеток), Т-звена с дисбалансом в составе иммунорегуляторных субпопуляций (снижение SCD3⁺, Т-супрессоров (CD8), при повышении уровней CD4⁺, CD25⁺, Т-клеток с маркерами ранней активации, Т-клеток с маркером поздней активации и клеток памяти).

При иммуногистохимическом исследовании выявлена повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП 1, 9). Исследования *in vitro* показали, что ММП-9 инициирует протеолитическое расщепление IL-2Ra, снижает пролиферативную способность Т-лимфоцитов; обуславливая устойчивость к Fas-опосредованному апоптозу, что объясняет их обилие при недостаточной функциональной активности.

КОРРЕКЦИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.С. Сексенбаев, Р.Т. Тажимурадов, Б.О. Аширов, М.Ю. Саранова, А.К. Илимova, Н.Ж. Жумабев

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Областная клиническая больница, Шымкент, Казахстан

Нами изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета у 68 (34,2%) женщин раком молочной железы в возрасте от 28 до 43 лет, в стадии 2б и 3а, подвергнутых радикальной мастэктомии по Холстеду. Больные были разделены на две группы: I группа без регионарных метастазов (47 больных), II группа – с регионарными метастазами (21) больных. У большинства женщин первичнооперательный РМЖ 2б степени отмечался в 62% случаев, местно распространенная отечно-инфильтративная форма 3а степени – в 38%. Состояние неспецифического иммунитета у наших больных зависело от стадии заболевания, формы роста опухоли, гистологического строения, проведенного хирургического лечения в сочетании с до- или послеоперационной лучевой и химиотерапией. Иммунологическая реактивность оценивалась по содержанию Т- и В-лимфоцитов в периферической крови с кожными реакциями туберкулина и 2, 4 ДНХБ, по содержанию А-, G-, M- иммуноглобулинов по Манчини с учетом антибактериальной резистентности, бактерицидности кожных покровов и комплементарной активности крови. Исходный уровень Т-лимфоцитов составил 40,8%, но после радикальной операции больных этот показатель несколько повысился (42,2%). Такая же тенденция обнаружена при исследовании В-лимфоцитов (соответственно 23,4% и 26,2%). Анализ полученных нами данных показал, что после радикальной мастэктомии неспецифическая иммунологическая реактивность приблизилась к исходному уровню на 3 неделе. После лучевой терапии иммунитет снизился у 92,4%, химиотерапия угнетала иммунитет у 87,2% больных, особенно за счет клеточного звена Т-лимфоцитов. Комплексная терапия, проведенная нами, включала метилурацил 1 таб.×2 р. в день в течение 7–8 дней и актовегин 5мл в 0,9% физ. р-ра в/в 1 р. в день в течение 5 дней до операции. Данное лечение помогло незначительно повысить неспецифический иммунитет у большинства больных и улучшить самочувствие больных. Полученные данные показали, что изменение концентрации А-, G-глобулинов в процессе лечения было незначительно, тогда как существенным явилось повышение концентрации иммуноглобулина М. До радикального лечения его уровень составил, в среднем, 238 МЕ/мл, а в послеоперационном периоде – 257,5 МЕ/мл. Таким образом, при раке молочной железы имеет место снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета. Хирургическое лечение злокачественной опухоли снижает иммунодепрессивное действие на организм и способствует активации систем естественной защиты организма. Следовательно, изучение неспецифического иммунитета у больных раком является дополнительным источником ранней информации о состоянии компенсаторно-приспособительных возможностей организма.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕГО РЕЦИДИВИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С УЧЕТОМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

Д.И. Пакус, О.И. Кит, А.Н. Шевченко, Е.Ф. Комарова, А.Ю. Максимов

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы – выявить прогностическую значимость для раннего рецидивирования рака мочевого пузыря интенсивности взаимодействия опухолевых клеток с базальной мембраной по экспрессии цепи $\gamma 2$ ламинина 5. Исследовали биопсийный материал, полученный у 37 пациентов с переходноклеточным раком мочевого пузыря в стадиях TaN0M0 и T1N0M0 умеренного (G2) и высокого (G1) уровня дифференцировки. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с отсутствием (I группа, n=19) или наличием (II группа, n=18) раннего рецидивирования в течение 3–12 мес. после первичного хирургического лечения. Первичное хирургическое лечение было проведено в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря с последующей стандартной внутривезикулярной химиотерапией. Опухоль считали отрицательной по цепочке $\gamma 2$ ламинина 5, если в ткани при иммуногистохимическом исследовании отсутствовала реакция в антителами или количество окрашенных клеток было менее 10%, и положительной, если было цитоплазматическое окрашивание 10% и более опухолевых клеток. Позитивная экспрессия цепи $\gamma 2$ ламинина 5 в опухолевой ткани у больных поверхностным РМП встречалась у 20 (54%) больных. Ламинин обеспечивает взаимодействие клеток с базальной мембраной. Нарушение базальных взаимодействий ведет к нарушениям клеточной адгезии, что, возможно, способствует приобретению клетками способности к активной миграции и инвазии. У больных II группы с ранними рецидивами опухоли позитивная экспрессия цепи $\gamma 2$ ламинина 5 в опухолевой ткани наблюдалась чаще по сравнению с I группой (72,2% против 36,8%, $p=0,03$). Относительный риск раннего рецидивирования рака мочевого пузыря при экспрессии цепи $\gamma 2$ ламинина 5 в опухолевой ткани составил 1,96 ($p=0,027$). Следовательно, риск раннего рецидивирования РМП ассоциирован с позитивной экспрессией цепи $\gamma 2$ ламинина 5 в опухолевой ткани. Для рецидивирующих уротелиальных карцином характерно уменьшение или полная утрата клетками адгезивных свойств, сопровождаемая нарушением системы передачи межклеточных сигналов.

СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ПУТИ ЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ В РСОАЛАНИЯ В 1989-2013 ГГ.

Ц.С. Хутиев, А.Р. Босиева, У.С. Беслекоев, И.К. Хутиева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

В 1989 г. в Республиканском онкологическом диспансере (РОД) на учет взято больных РМЖ 145 (42,6 на 100 тыс. женского населения), составляя 10,7% в структуре опухолей и занимая 1-е ранговое место после рака кожи и легкого. Активно выявлено 15 (10,4%) больных. Морфологический диагноз верифицирован у 96,6%. В I-II стадии заболевание выявлено у 90 (62,0%) и III-IV у 55 (38,0%). На конец отчетного года на учете состояло 1048 больных РМЖ, из них 5 лет и более прожило 604 (57,6%). Число умерших в отчетном году из числа учтенных 129 (12,5%). Из числа впервые взятых на учет в течение 1 года умерло 17 (11,7%). Усредненный «грубый» пятилетний показатель заболеваемости в 1989–1993 гг. составил 45,6 на 100 тыс. женского населения. Из вновь взятых на учет больных в отчетном году специальное лечение получили 97 (66,9%), из них только хирургическое 11 (11,3%), комбинированное или комплексное 83 (85,6%) и только лучевое 3 (3,1%). В 2013 г. РОД на учет взято 340 больных (89,8 на 100 тыс. женского населения), что в 2,1 раза больше показателя 1989 г. Темп прироста 112,6%. В структуре всех опухолей составил 15,3% и занял первое ранговое место. Активно выявлено у 40 (11,8%), а морфологически верифицирован диагноз у 99,4%. В I-II стадии 59,1% и III-IV 40,9%. На конец отчетного года на учете состояло 2811, из них 5 лет и более прожило 59,3%. Число умерших в отчетном году из числа учтенных 164 (5,8%). Из числа впервые взятых на учет в течение 1 года умерло 26 (7,7%). Усредненный пятилетний грубый показатель (2009–2013 гг.) заболеваемости составил 76,2, что в 1,7 раза больше показателя первой пятилетки. Темп прироста 68%. Из вновь взятых на учет специализированную помощь получили 61,5%, из них только хирургическое – 3,3%, комбинированное – или комплексное 96,6%. Усредненный пятилетний показатель смертности в 1989–1993 гг. составил 36,0, а 2009–2013 гг. – 41,1, т. е. увеличилось в 1,15 раза. Темп прироста составил 14,0%. По нашим прогнозам смертность составит 47,1 на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость и смертность от РМЖ имеют тенденцию к росту. Скрининг РМЖ населения группы риска необходим.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ ПРИ КОНТАКТЕ С МАТЕРИАЛАМИ ДЛЯ ПЛОМБИРОВАНИЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ЗУБОВ

А.В. Арутюнов *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

Несоблюдение техники проведения эндодонтического лечения может привести к большому числу осложнений, одним из которых является выведение пломбировочного материала в соседние анатомические образования – в частности, в верхнечелюстную пазуху. Поиск пломбировочных материалов с малой цитотоксичностью продолжается и сегодня. Целью исследования явилось создание экспериментальной модели одонтогенного синусита для морфологической оценки изменений в тканях верхнечелюстной пазухи. Проводилось морфологическое изучение изменений, возникающих в слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи кроликов под воздействием различных материалов («Эндометазон», материал для пломбирования корневых каналов зубов при лечении деструктивных форм периодонтита МППК-3 (заявка на патент РФ № 2014121528 (034779) от 27.05.2014) спустя 1 и 2 месяца от начала

эксперимента. В результате эксперимента были получены и изучены 20 блоков челюстей кроликов и более 150 гистологических срезов. При инокуляции пломбировочного материала «Эдометазон» в верхнечелюстной синус кролика, через 30 и 60 суток наблюдаются интенсивные процессы токсического повреждения тканей, что характеризуется тотальным некрозом слизистой оболочки, нарушением реологических свойств крови, мононуклеарной инфильтрацией поврежденных тканей, а также дезорганизацией костной ткани. Воздействие веществ, входящих в состав пломбировочного материала приводят к проявлению выраженной патологической реакции, которая характеризуется метаплазией и дисплазией эпителия, необратимым дистрофическим изменениям эпителиоцитов, персистирующей деструкции соединительной ткани. Данные проявления характерны для хронического воспаления с персистирующей стимуляцией. Выраженных патоморфологических изменений в тканях верхнечелюстного синуса в области инокуляции материала МПКК-3 не происходит. Условно-патологический процесс (как реакция биологических тканей на инородное тело) проходит по типу острого воспаления, на что указывают процессы некролиза эпителия и частичной резорбции костной ткани, что может также являться и последствием оперативного вмешательства в данную зону. Таким образом, гистологически подтверждается полная регенерация тканей, контактируемых с МПКК-3, на 60 сутки исследования. Данная особенность реакции исследуемых тканей позволяет рекомендовать материал МПКК-3 для пломбирования корневых каналов зубов в «проблемных» зубах, которыми (по данным ряда исследователей) являются первые премоляр и моляр верхней челюсти (безусловные лидеры по числу выведений пломбировочного материала в верхнечелюстной синус).

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОМАМИ

А.М. Настуева, З.Ф. Хараева, М.Ш. Мустафаев

Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик, Россия

Генерация активных форм кислорода нейтрофилами – один из основных механизмов борьбы с патогенами. Целью исследования является изучение свободно-радикального статуса пациентов с одонтогенными флегмонами. На базе челюстно-лицевого отделения Республиканской клинической больницы проведено комплексное обследование 140 человек с одонтогенными флегмонами одного, двух, трех и более клетчаточных пространств. Группу здоровых лиц составили доноры станции переливания крови. Концентрацию супероксид радикала измеряли по реакции восстановления супероксидом цитохрома С. Внутриклеточную генерацию радикалов исследовали с помощью флуоресцентного красителя гидроэтидина. Антиоксидантную емкость (АОЕ) плазмы крови определяли по методике Г. Клебанова. Показатели измерялись в динамике заболевания после вскрытия и дренирования гнойного очага. Доверительный интервал оценивали с использованием критерия Стьюдента. Выявлено, что в течение всего периода стационарного лечения у обследованных больных доля внеклеточного радикалообразования превышает уровень здоровых лиц ($p < 0,05$). Однако внутриклеточная продукция радикалов лейкоцитами больных значительно снижена ($p < 0,05$). Дисбаланс между вне- и внутриклеточными пулами радикалов коррелирует с тяжестью заболевания и сохраняется до выписки пациента (14-е сутки после хирургического лечения). При исследовании АОЕ плазмы крови пациентов выявлено резкое снижение уровня показателя на 2-е сутки после оперативного вмешательства, коррелирующее со степенью распространенности воспалительного процесса ($p < 0,05$). Если у пациентов с флегмоной одного и двух клетчаточных пространств наблюдается нормализация уровня показателя на 7-е сутки терапии, то у пациентов с распространенной флегмоной такового не происходит.

Так, свободно-радикальный статус пациентов с одонтогенными флегмонами характеризуется дисбалансом между вне- и внутриклеточными пулами радикалов на фоне снижения АОЕ плазмы крови больных. Корреляция дисбаланса с тяжестью заболевания может служить прогностическим критерием течения воспалительного процесса.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОНЪЮНКТИВИТА НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АНОМАЛЬНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

М.В. Медведева, А.С. Биляк *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Геомагнитное поле Земли относится к внешним факторам окружающей среды и оказывает влияние на течение заболеваний различной этиологии. Существуют отдельные зоны аномальной геомагнитной активности, где средние уровни заболеваемости и выраженности клинической симптоматики, а также уровень перехода заболеваний в хроническую форму статистически выше, чем в зонах с фоновой геомагнитной активностью. Комплексное действие на возбудителя заболевания, а также стимуляция антиинфекционной защиты организма должна проводиться с учётом геомагнитного фона. Таким образом, разработка эффективной методики ведения пациентов с инфекционными заболеваниями в условиях действия аномального геомагнитного поля является актуальной задачей не только офтальмологии, но и других медицинских специальностей. Одним из препаратов, способных воздействовать на факторы антиинфекционной защиты организма, является гистохром. В эксперименте данный препарат получала группа морских свинок с экспериментальным бактериальным конъюнктивитом, находящаяся в условиях действия аномального магнитного поля напряжённостью 3 эрстеда, которое генерировалось электромагнитной установкой и превышало уровень фонового поля. Параметры антиинфекционной защиты и состояние ферментных систем в крови морских свинок сравнивались с группой животных, находившихся в аналогичных условиях и не получавших лечения. На 14 сутки с момента формирования патологического процесса было отмечено повышение уровня фагоцитарного показателя у животных, не получавших лечения, с одновременным снижением уровней спонтанного и стимулированного НСТ-теста. У животных, внутримышечно получавших гистохром, уровни лактоферрина, церуллоплазмينا,

каталазы, спонтанного и стимулированного НСТ-теста повысились, а супероксиддисмутазы и лактата снизились. Кроме того отмечалось снижение выраженности клинической симптоматики у морских свинок данной группы. Таким образом, применение препарата гистохром может эффективно использоваться в лечении воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза у пациентов, проживающих в зонах действия аномального магнитного поля.

ЗНАЧИМОСТЬ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

В.В. Черных, Н.П. Бгатова, А.В. Еремина, И.Б. Дружинин, О.В. Ермакова, А.А. Пожидаева, А.Н. Трунов
МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, Новосибирский филиал; НИИ экспериментальной и клинической медицины; НИИ клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, Россия

Для разработки новых патогенетически обоснованных методов комплексного лечения глаукоматозного процесса требуется дальнейшее углубленное изучение его патогенеза. Цель: изучить активность выраженность иммуновоспалительных и морфофункциональных нарушений в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Было обследовано 120 пациентов с диагнозом ПОУГ с нормализованным ВГД. В слезной жидкости было проведено определение концентрации ТБК-реактивных продуктов, SH-групп, ТФР- β 2, ММР-9, ИЛ-1 β , ИЛ-4, аутоантител к антигенам нативной ДНК (ААТ к АГ нДНК) и ЦИК. Проведено иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование структуры трабекулярной сети, шлеммова канала. В результате проведенного исследования было показано достоверное повышение в слезной жидкости концентраций ТБК-реактивных продуктов, ТФР- β 2, ММР-9, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ААТ к АГ нДНК на фоне снижения SH-групп. При морфологическом исследовании выявлено большое количество депозитов внеклеточного материала в подэндотелиальном слое, возрастание количества лизосом и набухание митохондрий в эндотелии, возрастание плотности межэндотелиальных контактов в трабекулярной сети, шлеммова канале. В патогенезе начальной стадии ПОУГ значимую роль играет повышение концентраций биологически активных субстанций, способных активировать развитие иммуновоспалительного и деструктивного процессов и привести к развитию морфоструктурных нарушений в дренажной зоне глаза. Дискутируется роль изменений структурированности и функционального состояния увеосклерального (увеолимфатического) пути оттока внутриглазной жидкости в выраженности трофических, метаболических и иммуновоспалительных нарушений в механизмах развития глаукоматозного процесса.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛАЗНИЦЫ В РАЗНЫХ ФОРМАХ ЧЕРЕПА

В.Б. Шадлинский, Н.А. Мустафаева
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

В данном исследовании проведено изучение форм и краниометрических показателей глазницы при различных краниотипах. Материалом для исследования служили 25 черепов людей разного возраста и пола из краниологической коллекции фундаментального музея кафедры анатомии человека Азербайджанского медицинского университета. Все измерения на черепах были выполнены с помощью специальных инструментов, широко используемых в современной краниологии. На каждом из черепов были измерены стандартные классические размеры глазницы и лицевого черепа. Данные измерений занесены в краниометрический бланк. Результаты исследования показали, что индивидуальные различия в строении глазницы проявляются как в форме и размерах отдельных ее элементов, так и во взаимоотношениях с пограничными образованиями. По соотношению основных параметров глазница может иметь две крайние формы строения: высокую и короткую, характеризующую наибольшей ее высотой (55,1 \pm 0,17 мм) при минимальных размерах длины (34,9 \pm 0,14 мм) и низкую и длинную, имеющую большую длину (41,7 \pm 0,18 мм) в сочетании с минимальной высотой (40,1 \pm 0,11 мм). Низкая и длинная глазницы, по нашим данным, в большинстве наблюдений встречались на черепах, которые имели долихоцефалическую форму. Высокая и короткая глазница на большинстве препаратов имела максимальную высоту, при наличии минимальной длины. Такой тип глазниц чаще соответствовал брахицефалической форме головы, наоборот, наибольшая протяженность глазницы встречалась чаще на черепах с долихоцефалической формой. Выявлена зависимость параметров глазницы от формы черепа. На черепах с долихокранической формой длина глазницы чаще имела максимальные размеры, изменяющиеся в пределах от 52 до 58 мм (55,1 \pm 0,17 мм), а на черепах с брахикранической, наоборот, глазницы имела наибольшие параметры высоты, при наименьшей ее длине изменяющейся от 38 до 44 мм (41,7 \pm 0,18 мм). Мелкие глазницы в большем проценте случаев наблюдаются у среднеликих и узколиких, а глубокие – у широколиких. У людей с широким лицом глазницы относительно шире и ниже, чем у людей с узким лицом.

МИКРОБИОМ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Т.И. Елисева, И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, С.В. Красильникова, Т.В. Носова, Л.В. Малышева, Е.В. Большова, Н.А. Новикова, М.Н. Григорьева
Институт ФСБ РФ, Детская городская клиническая больница № 1, Нижний Новгород; Научный центр здоровья детей, Москва, Россия

Состояние микробиома является важным компонентом здоровья человека, однако публикации о взаимосвязи микробиома и бронхиальной астмы (БА) немногочисленны. Изучено состояние микробиома верхних дыхательных путей (ВДП) у пациентов в возрасте от 5 до 17 лет с atopической БА с использованием культурального метода: у

174 детей исследован микробиом слизистой оболочки полости носа, у 170 детей – слизистой оболочки задней стенки глотки. Слизистая оболочка полости носа. У 17,82% пациентов (31/174) патогенная и условно-патогенная флора не выделена, у 45,40% (79/174) выделен *St. aureus*, у 29,31% (51/174) детей – *St. epidermidis*, у единичных пациентов – иные варианты патогенной и условно-патогенной микрофлоры, включая *H. influenzae* (3 пациента), *Kl. pneumoniae* (3 пациента), *Str. pneumoniae* (4 пациента), *Proteus* (2 пациента). Слизистая оболочка задней стенки глотки. У 74,71% пациентов (127/170) патогенная и условно-патогенная флора не выделена, у 4,71% (8/170) выделен *St. aureus*, у 17,06% (29/170) детей – грибы рода *Candida* (из них получают терапию с включением глюкокортикостероидов 17 пациентов), у единичных детей – *E. coli* (1 пациент), *Kl. pneumoniae* (3 пациента), *St. epidermidis* (2 пациента). Уровень общего IgE в сыворотке крови составил в группе пациентов, со слизистой оболочки полости носа которых патогенная и условно-патогенная флора не выделена, 179 ± 143 МЕ/мл, в группе пациентов, со слизистой оболочки полости носа которых выделен *St. aureus*, 316 ± 283 МЕ/мл, в группе пациентов, со слизистой оболочки полости носа которых выделен *St. epidermidis*, – 353 ± 356 МЕ/мл, в группе пациентов с прочими вариантами условно-патогенной и патогенной флоры – 163 ± 108 МЕ/мл, $p=0,023$. Различий в уровне общего IgE в зависимости от особенностей микробиома зева у пациентов с БА не установлено.

Таким образом, состояние микробиома слизистых ВДП, особенно слизистой оболочки полости носа, имеет взаимосвязь с эндотипическими особенностями БА у детей, и свидетельствует о целесообразности применения терапии, направленной на нормализацию микробиома (ринорин).

УРОВНИ IgE- И IgG-АНТИТЕЛ В ГРУППАХ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАВШИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ БАЗИСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВМЕСТЕ С КУРСОМ АУТОСЕРОТЕРАПИИ И БЕЗ НЕГО

Е.С. Минина, В.И. Новикова, П.Д. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой во всем мире. В большинстве случаев развитие БА связано с IgE- и IgG-опосредованными или Т-клеточными механизмами иммунной реакции. Ключевое место в лечении БА занимает фармакотерапия. Помимо традиционной фармакотерапии для лечения БА применяют и немедикаментозные методы лечения, одним из них является метод неспецифической активной подавляющей иммунотерапии – аутосеротерапии (а/с). Цель работы: изучение влияния базисного медикаментозного лечения (БМЛ) с применением а/с и без ее применения на уровни антител к миксту аллергенов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* при аллергической БА у детей. Группа детей, получавших базисное медикаментозное лечение и курс а/с, состояла из 51 ребенка (5–16 лет) с аллергической БА с сенсибилизацией к *D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*. Лечение детей включало проведение внутрикожной а/с и БМЛ БА (ГКС/ГКС с β_2 -агонистом длительного действия и/или антилейкотриеновый препарат). Длительность курса а/с 10 дней. Контрольная группа детей, получавших базисное медикаментозное лечение без проведения а/с, состояла из 15 детей (5–14 лет) с аллергической БА с сенсибилизацией к *D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*. Лечение детей включало проведение БМЛ. Средняя длительность лечения 9 дней. В группе детей, получавших БМЛ и курс а/с после лечения статистически значимо был ниже уровень IgE-антител ($p=0,000001$). В группе детей с БМЛ без проведения а/с, наблюдался статистически значимо более высокий уровень IgG-антител после лечения ($p=0,0007$). При сравнении двух групп наблюдались достоверно более высокие уровни антител классов IgE ($p=0,011$) и IgG ($p=0,00003$) после лечения в группе с БМЛ без проведения курса а/с.

НОВЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

А.Ф. Бабцева, Е.Б. Романцова, О.Б. Приходько

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Изучение динамики болезней органов дыхания детского населения позволяет планировать их профилактику и разработку новых технологий реабилитации, определить динамику хронических заболеваний органов дыхания у детей Благовещенска за 2005–2014 гг., сопоставить частоту бронхолегочной патологии у детей с различными соматотипами. Изучена динамика общей и первичной заболеваемости (incidence, prevalence, ВОЗ), патологической пораженности (point prevalence), инфекционных, аллергических заболеваний дыхательных путей. Определено физическое развитие – характер соматотипа, гармоничность у детей с хронической бронхолегочной патологией. Обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0». Отметим рост общей и первичной бронхолегочной заболеваемости (соответственно в 1,5 и 1,4 раза), увеличение частоты хронических болезней миндалин и аденоидов в 1,7 раза, аллергического ринита у детей – в 1,2 раза, у подростков – в 1,75 раза, бронхиальной астмы – в 1,6 раза и в 1,3 раза у подростков. Патологическая пораженность органов дыхания среди дошкольного возраста увеличилась за анализируемые годы на 29,7%, у школьников – на 35%. В процессе обучения школьников выявили увеличение ее в начальных классах – в 2,2 раза ($p<0,05$), в старших классах – на 11,8% ($p<0,05$). Изучена заболеваемость школьников 7–8 лет и 13–14 лет, выделена «пульмонологическая» группа из 85 детей 7–8 лет и 54 детей 13–14 лет с хроническими заболеваниями органов дыхания. Среди первоклассников в «пульмонологической» группе чаще встречались дети с микросоматотипом среди девочек и макросоматотипом среди мальчиков по сравнению с основной группой ($p<0,05$). У подростков «пульмонологической» группы достоверно реже отмечался мезосоматотип, чем в основной группе, без гендерных различий ($p<0,05$). Среди подростков чаще наблюдалось дисгармоничное развитие, снижены функциональные показатели респираторной системы в «пульмонологической» группе. Отмечена взаимосвязь частоты заболеваний с физическим развитием, соматотипом школьников, с дисгармоничным развитием

($r=0,61$). На протяжении 10 лет отмечается увеличение хронической бронхолегочной заболеваемости инфекционного и аллергического генеза у детей и подростков, что требует разработки реабилитационных мер с ориентацией на индивидуально-типичные особенности ребенка.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Т.Р. Стройкова, О.А. Башкина, Е.Н. Селиверстова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: изучить клинико-генетические аспекты влияния полиморфных вариантов генов цитокинов на формирование бронхиальной астмы (БА) у детей. Условно здоровые дети 90 человек, дети с диагнозом бронхиальная астма различной степени тяжести – 86 человек. Группы здоровых и больных детей были сопоставимы по полу и возрасту ($p>0,05$). Генотипирование ДНК-маркеров производилось методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Ассоциации аллелей и генотипов изученных ДНК-маркеров с предрасположенностью к БА оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 2×2 с расчетом критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). При анализе полиморфизма 150V IL-4RA выявлено равночастотное распределение генотипов между лицами контрольной группы и детьми с астмой: генотип ii соответственно 26,7% и 26,6% ($\chi^2=0,12$, ОШ=1,0, ДИ 0,5–1,9 $p>0,05$), генотип iv отмечен у 50% здоровых детей и 53,3% больных соответственно ($\chi^2=0,19$, ОШ=1,6, ДИ 0,8–3,1). Генотип vv встречался реже, соответственно 19% и 20,1% – ($\chi^2=0,12$, ОШ=1,1, ДИ 0,5–2,3). При анализе полиморфизма 590 T/C IL-4, выявлено, что частота генотипа tt в группе контроля и группе больных детей была 10 и 13,9% соответственно. Данный генотип встречался, наиболее редко. Гетерозиготы явились преобладающими, однако между группами статистически значимых результатов не получено ($\chi^2=2$, ОШ=1,8, ДИ-1,6–3,4 $p=0,1$). Генотип ss распределился следующим образом: 36,6% – у лиц контрольной группы и 44,2% – у детей с астмой ($\chi^2=1$, ОШ=0,7, ДИ – 0,4–1,5, $p=0,3$).

Таким образом, рассмотренные генетические полиморфизмы в нашем исследовании не явились «специфическими» маркерами для риска развития бронхиальной астмы у детей.

ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян

Белорусское научное общество аллергологов и иммунологов, Минск, Беларусь

Цель: выявить различие параметров функции внешнего дыхания (ФВД), характеризующих бронхиальную проходимость у детей с бронхиальной астмой (БА), в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Изучены параметры ФВД у 102 детей с БА: 80 мальчиков и 22 девочек в возрасте 7–14 лет. У 17 пациентов БА была легкого течения персистирующей формы, 85 детей имели среднетяжелую БА. Всем пациентам с БА проведена компьютерная флоуметрия с акцентом на объемно-скоростные показатели ФВД. Компьютерная флоуметрия проводилась детям в межприступный период, определяли исходные показатели и динамику после адекватной физической нагрузки. Полученные результаты параметров ФВД анализировали с фенотипической характеристикой пациентов по показателям индекса массы тела. У каждого ребенка вычислен ИМТ и в соответствии с принятыми критериями дети были разделены на две основные группы. I группу составили 27 пациентов с БА, у которых индекс массы тела превышал медиану популяционного показателя. II группа включала в себя 75 пациентов с БА, у которых индекс массы тела был меньше медианы популяционного показателя для соответствующего возраста детей.

В группе пациентов, у которых ИМТ превышал норму, значительное снижение после нагрузки отмечено для $ОФВ_1$ ($p<0,01$) и $МОС75\%$ ($p<0,01$). Пациенты с сниженным индексом массы тела более значимо в сравнении с вышеуказанными детьми отрицательно реагировали на физическую нагрузку. Так, по $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $МОС25\%$, $МОС50\%$, $МОС75\%$ у пациентов этой группы отмечалось достоверное снижение функциональных показателей, характеризующих бронхиальную проходимость. Особенно наглядно это выявлено относительно $МОС75\%$ ($t=7,07$; $p<0,001$). При сравнении одних и тех же параметров ФВД у детей с БА в зависимости от ИМТ максимальная объемная скорость выдоха в точке 75% жизненной емкости легких у пациентов, имеющих ИМТ менее нормы, обнаруживает свойства маркерного признака ($94,5 \pm 2,3$ и $79,0 \pm 3,81$ соответственно, $p<0,001$), использование которого на практике может быть рекомендовано для оценки лечения и дальнейшего прогноза у больных детей с астмой.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ЗАПАДНОГО КАЗАХСТАНА

С.Г. Давидович, А.Т. Калиева, Г.А. Тулегенова, Ж.Х. Исангужина

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, Актобе, Казахстан

Регион Западного Казахстана является одним из наиболее техногенно насыщенных регионов республики, что способствует росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Цель исследования: изучение клинико-иммунологических особенностей течения БА у детей региона Западного Казахстана. Исследовано 218 детей, находившихся на лечении в Западно-Казахстанском аллергологическом центре с диагнозом БА за 2014 год. Обследование пациентов включало стандартные клинико-лабораторные исследования и количественное определение иммуноглобулина E (IgE). Обработка материала проводилась стандартными статистическими методами в среде Windows,

программа «Биостат 6». Пациенты были распределены на две возрастные группы: I группа (дошкольного возраста) – 74 ребенка (1–6 лет), II группа (школьного возраста) – 144 ребенка (7–18 лет). Атопический анамнез отмечался у пациентов обеих групп с примерно одинаковой частотой 78,3% (58) – 77,7% (112). Впервые выявленная БА наблюдалась у 64,8% (48) детей дошкольного возраста и 29,9% (43) детей школьного возраста. У 86,5% (64) детей I группы и 68,1% (98) пациентов II группы заболевание протекало в виде приступа удушья. У 31,9% (46) детей школьного возраста единственным симптомом заболевания являлись приступы мучительного ночного кашля. В дошкольном возрасте такие клинические проявления имели только 13,5% (10) обследуемых, что достоверно меньше ($\chi^2=4,69$, $p=0,03$). Исследование крови пациентов на IgE выявило тенденцию к возрастанию количества IgE в зависимости от возраста, установлена корреляционная связь ($r=0,842$; $p=0,0174$).

У детей Западного Казахстана в школьном возрасте каждый третий случай бронхиальной астмы, протекает в виде приступов ночного кашля и сопровождаются значительными нарушениями гуморального звена иммунитета, что ставит перед врачами серьезную задачу по лечению и профилактике БА.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, И.В. Нестерова *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

Иммунокомпрометированные дети, с высокой частотой ОРВИ (8–24 в год), обострений хронических заболеваний, ассоциированных с моно- и микстгерпесвирусной инфекцией (ВПГ I/II, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ VI), резистентны к традиционной терапии, имеют непродолжительный позитивный эффект от эпизодических коротких курсов ИФН-терапии. У детей в 100% установлены дефекты системы ИФН (снижение ИФНа и/или ИФН γ), изолированные (48–67%) и комбинированные (33–52%) иммунодефициты с преобладающим дефектным функционированием ИГ (89–96%). В этой связи актуальна разработка новых подходов в лечении с использованием ИФН-терапии. Разработаны программы адекватной дифференцированной интерфероно- и иммунотерапии: а) для коррекции ИФН – системная и локальная базисная терапия рекомбинантным ИФНа $_2$ (вифероном) в течение 2,5 мес.; б) противовирусная терапия (элиминация герпесвирусов) – инозин пранобекс (изопринозин) 50 мг/кг/МТ 3 курса по 10 дн. с перерывом 14 дн. Дополнительно детям с возвратными ОРВИ (без хронической ЛОР-патологии) назначался глюкозоаминилмурамилдипептид (ликопид) 2 мг/сутки 2 прерывистых курса по 10 дней для направленной коррекции нарушений ИГ (между курсами изопринозина). Детям с хронической ЛОР патологией для коррекции антибактериального иммунитета применялись бактериальные лизаты – ИРС-19 по схеме. Разработанные программы показали высокую клиническую эффективность: снижение частоты возвратных ОРВИ в 3,2–5,8 раз и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов в 4 раза, увеличение длительности клинически благополучного периода в 1,6 раза, сокращение в 2,5–4 раза репликации герпесвирусов. Адекватные дозы ИФНа $_2$ способствовали повышению или нормализации ИФНа и ИФН γ . Включение ликопида демонстрирует преимущества, связанные с эффективной коррекцией нарушений ИГ. Наличие хронической патологии ЛОР-органов на фоне высокой репликативной активности герпесвирусов обуславливает чрезмерную и длительную АГ нагрузку, что не позволяет полностью реставрировать дефекты ИГ и ИФН. Использование ИРС-19 восстанавливает гуморальный иммунитет. Полученные эффекты обосновывают необходимость проведения дифференцированной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии иммунокомпрометированным детям с возвратными ОРВИ в зависимости от глубины и тяжести дефектов в иммунной системе, особенно в системах ИГ и ИФН.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОЙ ИНТЕРФЕРОНО- И ИММУНОТЕРАПИИ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ ОРВИ

О.Н. Шинкарева, С.В. Ковалева, И.В. Нестерова *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

Разработка новых подходов к проведению интерфероно- и иммунотерапии иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей с повторными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), особенно детей, страдающих ОРВИ с чрезвычайно высокой степенью частоты, с учетом сложностей, возникающих при проведении реабилитации таких пациентов, является чрезвычайно актуальной. Проведено клинико-иммунологическое исследование 85 ЧДБ детей обоего пола в возрасте от 5 до 8 лет, страдающих повторными ОРВИ с частотой от 8–12 до 24 и более раз в год. Из них, используя критерии включения и исключения, была сформирована группа, состоявшая из 27 иммунокомпрометированных детей. Методами ПЦР и серодиагностики установлено, что повторные ОРВИ в 100% случаев были ассоциированы с различными вариантами моно- и микстгерпетической инфекции (ВПГ 1, 2, ВЭБ, ЦМВИ, ВЧГ6). Выявлены комбинированные и изолированные дефекты иммунной системы с преобладанием дефектного функционирования нейтрофильных гранулоцитов (ИГ) – в 96% случаев, сочетающиеся в 100% случаев с дефицитом сывороточного ИФНа и ИФН γ . Для проведения изучения эффективности интерфероно- и иммунотерапии по разработанной программе пациенты были рандомизированы на две группы. Дети группы I получали: а) для коррекции системы ИФН – системную терапию рекомбинантным ИФНа $_2$ b (виферон в суппозиториях), начиная с 1 млн. МЕ/сут с постепенным снижением дозы каждые 20 дней до 150 тыс. МЕ/сут, и локальную терапию виферон гелем (смазывание носо- и ротоглотки 5–7 раз в день) в течение 2,5 месяцев; б) для элиминации герпесвирусной инфекции – инозин пранобекс (изопринозин) в дозе 50 мг/кг/сутки – 3 курса по

10 дней с перерывом 14 дней. Дети группы II получали: а) виферон + б) изопринозин и дополнительно с целью коррекции дефектных НГ – глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) в дозе 2 мг/сутки, два прерывистых 10-дневных курса, чередующихся с курсами изопринозина. Отмечена позитивная иммунологическая динамика в обеих группах пациентов относительно Т лимфоцитов, гуморального звена, естественных киллеров. Пролонгированный курс и адекватные дозы виферона ИФНа2 способствовали нормализации уровня сывороточного ИФНа и, частично ИФН γ . Включение в программу терапии глюкозаминилмурамилдипептида (ликопид) в группе II продемонстрировало более выраженный эффект восстановления количества и дефектных функций НГ (фагоцитарную, микробицидную, оксидазные системы и трансформацию фенотипа). Разработанная программа модифицированной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии имела высокую клинико-иммунологическую эффективность.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРОТКИХ КУРСОВ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОРИ У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

О.Н. Шинкарева, С.В. Ковалева, И.В. Нестерова *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

В течение последних 15 лет в педиатрии стали широко использоваться различные препараты рекомбинантных интерферонов альфа (ИФН) для лечения острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей. При этом эффективность использования ИФН, особенно у ЧДБ детей не всегда удовлетворяет педиатров. В этой связи с определенным интересом представляет оценка эффективности применения препаратов ИФН альфа у ЧДБ детей, страдающих частыми ОРИ. С целью оценки эффективности коротких курсов интерферонотерапии у ЧДБ детей на базе консультативно-поликлинического отделения №1 Детской краевой клинической больницы г. Краснодара за период с 2009 по 2011 гг. проведено ретроспективное исследование архивного материала: проанализированы амбулаторные карты 7912 детей в возрасте от 2 до 18 лет, страдающих повторными ОРИ от 8 до 24 раз в год в течение 2–5 лет. Пациенты были рандомизированы на 2 основные группы: I архивная группа – 1549 детей с повторными ОРВИ; II архивная группа – 6363 ребенка с повторными ОРИ и сопутствующей хронической ЛОР-патологией. Показано, что эпизодическая интерферонотерапия короткими 5-ти дневными курсами в комплексе реабилитационных мероприятий эффективна в остром периоде ОРИ у 70,0–76,0% детей: снижается длительность и тяжесть острых респираторных заболеваний, предотвращается развитие осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей, уменьшается необходимость назначения антибактериальной терапии, что, однако, недостаточно для уменьшения частоты эпизодов ОРИ, а также достижения стойкого и длительного клинически благополучного периода между эпизодами ОРИ у ЧДБ детей. Установлено, что среди диспансерной группы часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей, имеется 24,0% истинно иммунокомпрометированных детей, имеющих клинические маркеры иммунодефицита: они страдают ОРИ с чрезвычайно высокой степенью частоты от 12 до 24 и более в год, плохо отвечают, или не отвечают вообще, на традиционные методы лечения и реабилитации, о чем свидетельствует сохраняющаяся частота ОРИ и короткий период клинического благополучия между эпизодами ОРИ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых инновационных подходов к проведению интерфероно- и иммунотерапии, а также разработки программ комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при комбинированных нарушениях системы интерферонов и иммунной системы у иммунокомпрометированных ЧДБ детей. При этом интенсификация лечения иммунокомпрометированных ЧДБ детей с повторными ОРИ с целью достижения позитивной клинической эффективности, требует наблюдения клинического иммунолога, обязательного использования диагностики состояния системы ИФН и иммунной системы с последующим мониторингом, а также изменения подходов к проведению интерфероно- и иммунотерапии: применения пролонгированной терапии интерферонами с использованием адекватных доз и дифференцированного подхода при проведении иммуномодулирующей терапии.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В РЕАБИЛИТАЦИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Е.П. Борисенко, Е.С. Тимофеева, Е.Б. Романцова, А.Ф. Бабцева, О.Б. Приходько
Амурская медицинская академия, Благовещенск, Россия

Реабилитация часто болеющих детей (ЧБД) остается актуальной проблемой современной педиатрии. Изучение анамнеза ЧБД (n=65) позволило выделить следующие факторы риска: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у мамы (38,4%), недоношенность (9,2%), кесарево сечение 21,5%, в 13,8% имелась неврологическая патология (резидуальная энцефалопатия), неудовлетворительные условия проживания (23,1%), поступление в детский сад младше 2 лет – в 35,3%, вредные привычки родителей – в 30,7% случаев. Учитывая напряженность процессов иммунного реагирования у ЧБД необходимо изучение резервных возможностей организма, что позволит наращивать адаптационный потенциал. Оценивая адаптационные реакции у ЧБД и условно здоровых детей (по Л.Х. Гаркави), диагностировали реакции спокойной и повышенной активации в 55,5% и 74,5% соответственно, переактивации и стресса в 30,8% и 14,8% случаев. В группе здоровых детей у 17 (56,7%) показатель 25(ОН)D3 в пределах нормы (более 30 нг/мл) и у 13 детей (43,3%) показатель 25(ОН)D3 был несколько снижен. Среднее значение 25(ОН)D3 в группе здоровых детей 30,54±0,97 нг/мл. При изучении 25(ОН)D3 в группе истинно ЧБД 3–6 лет (n=60) в 100% случаев показатель был ниже нормы. У 2 детей (6,6%) 25(ОН)D3<29–20 нг/мл, у 28 детей (93,4%) – 25(ОН)D3<19 нг/мл, а выраженный дефицит холекальциферола выявлен у 9 детей (30%) 25(ОН)D3(<12 нг/мл). В группе истинно ЧБД средний показатель 25(ОН)D3=12,85±1,0, что значительно ниже нормы. Патогенез воспали-

тельного процесса при заболеваниях дыхательной системы в значительной мере определяется иммунными механизмами. Иммунная система одна из первых испытывает на себе воздействие всех неблагоприятных факторов и обеспечивает адаптацию организма к новым условиям.

Низкий адаптационный потенциал ЧБД коррелировал с недостаточностью витамина D у обследованных дошкольников ($r=0,52$). Учитывая взаимодействие метаболитов витамина D с рецепторами органов и тканей, регулирующих клеточную дифференцировку и пролиферацию, участвующих в реализации иммунных реакций, в том числе аллергических, необходимо в комплекс реабилитационных мероприятий для ЧБД включать изучение адаптационных реакций, изучение уровня 25(OH)D3 с последующей коррекцией его витамином D.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Н.Д. Рагимова, С.А. Мехтиева

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я. Фараджевой, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение характера распределения аллельных вариантов регуляторных участков генов про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с перинатальными инфекциями. Для определения функционального полиморфизма генов интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО α проводилось наблюдение над 50 новорожденными с перинатальными инфекциями, из них 31 родились доношенными и 19 – недоношенными. Контрольную группу составили 76 новорожденных, без признаков инфекции. Анализ полиморфизма гена ИЛ-6 определялся в позициях -174 G/C, -572 G/C vs -597 G/A. Анализ частот для позиции -174 выявил достоверное повышение аллеля G (65%) и генотипа GG (54%) у больных по сравнению со здоровыми соответственно 43,4 и 34,2%. Достоверно значимая зависимость между больными и здоровыми новорожденными выявлена также в позиции -572 G/C. Повышение уровня цитокина ИЛ-10 у новорожденных с перинатальными инфекциями, ассоциировано с аллельными вариантами гена ИЛ-10 в позициях -592, -819. Было обнаружено, что гомозиготные носители аллельного варианта CC полиморфных локусов -592 и -819 обладают повышенным риском к инфекциям. Наличие носителей варианта A и гомозиготного генотипа A/A, а также полиморфных вариантов p40 субъединицы ИЛ-12 в 1180 позиции также ассоциируется с частотой перинатальной инфекции. Изучение аллельных вариантов гена ФНО α в позициях -238 G/A, -244 G/A, -308 G/A, -857 C/T, 863 C/A не выявило статистически значимых различий между популяциями здоровых и больных новорожденных, т. е. в этих позициях точечных мутаций не обнаружено.

Закономерное увеличение продукции цитокинов у обследованных детей с инфекциями свидетельствует о функциональной значимости точечных мутаций в гене перинатальных инфекций. Иными словами, полиморфизм генов цитокинов определяет предрасположенность к инфекциям, одновременно формируя индивидуальные особенности цитокинового профиля, изменяя уровень экспрессии конечных белков. Полученные данные позволяют использовать результаты определения полиморфизма генов интерлейкинов у новорожденных в качестве предиктора врожденной инфекции.

ОСОБЕННОСТИ HLA-ФЕНОТИПА НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Л.Д. Панова, П.В. Панов, А.О. Байкова, Г.М. Ахметова, Д.А. Султанова, О.А. Иванова, А.М. Самолевская,

Д.В. Шабалова Башкирский государственный медицинский университет, Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Россия

Изучено распределение генов HLA-A, -B, -DRB1 локусов у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). В исследовании были включены 59 недоношенных младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель с формированием БЛД, получивших лечение в неонатальном центре и их матери. В качестве контроля использованы данные образцов крови здоровых лиц (118 образцов по HLA-антигенам), проживающих на территории Республики Башкортостан. Для типирования HLA-локусов A и B применялся комплементзависимый микролимфоцитотоксический тест по методу Тerasаки с использованием гистотипирующих сывороток фирм «Гисанс» (Санкт-Петербург). Для локуса DRB1 применялось HLA-ДНК – типирование методом ПЦР с сиквенс-специфическими праймерами (PSR-SSP). Были использованы наборы для выделения и праймеры для постановки реакции фирмы «Prottrans» (Германия) и амплификатор «GENIUS 500310». Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica 6».

Установлено, что у матерей больных БЛД младенцев повышена частота HLA-специфичностей A10 (OR=2,5; $p=0,035$) и A28 (OR=6,2; $p=0,002$). Установлена положительная взаимосвязь с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости мамы и тяжести течения БЛД (HLA A28, $r_s=+0,37$; B40, $r_s=+0,47$; $p<0,05$). У детей с БЛД отмечено повышение частоты встречаемости HLA-специфичностей A28 (OR=5,65; $p<0,05$), B22 (OR=3,1; $p<0,05$). Минимальными и достоверными среди значений OR оказались B18 (OR=0,209; $p=0,02$), B16 (OR=0,197; $p=0,02$), DR11 (OR=0,33; $p=0,02$). Установлена положительная корреляция между длительностью ИВЛ и наличием HLA A2 антигена у младенца ($r_s=+0,722$; $p=0,043$). Длительность повторной ИВЛ находилась в прямой взаимосвязи с HLA DR17 (+0,716; $p=0,0001$) у ребенка. Выявлена корреляция между формированием классической формы БЛД и наличием антигена B15 у недоношенного младенца ($r_s=+0,388$; $p=0,003$).

Выявлена ассоциация между развитием БЛД у недоношенных младенцев и определенными группами аллелей A, B, DRB1 локусов HLA-региона ребенка и матери, что говорит о вероятном влиянии генов главного комплекса гистосовместимости на формирование хронического заболевания легких. Полученные сведения можно использовать при выделении групп риска и проведении превентивных мероприятий.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ

А.С. Гаджиева, Г.А. Джалилова, Дж. И. Ахмедова

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К. Фараджевой, Баку, Азербайджан

Цель исследования – ранняя диагностика и прогнозирование полиорганной недостаточности у новорожденных перенесших перинатальную асфиксию. К обследованию были привлечены 126 новорожденных детей (74 недоношенные, 52 доношенные). При оценке по шкале Апгар состояния новорожденных через 5 минут после рождения было следующим: у 79 (62,7%) детей – тяжелым, у 47 (37,3%) – среднетяжелым. Степень тяжести состояния новорожденных определялась по шкале SNAP-PE. В качестве выборочных критериев были взяты две и более системных дисфункций, в качестве критерия исключения: хромосомные аномалии и летальный исход. Дети были разделены на две группы (основную и сравнительную). Основную группу составили 88 детей с нейросонографическими структурными изменениями. В сравнительную группу вошли 38 детей без структурных изменений. У поступивших в отделение реанимации новорожденных наблюдались: синдром дыхательных расстройств (55 детей), сердечная недостаточность (23), повышение артериального давления (6), гипотермия (23), апноэ (33), повышение билирубина (44), геморрагический синдром (23), нарушения функции почек (25), различные метаболические нарушения (105). 14 детей в течение первых пяти дней получали ИВЛ, 65 – вентиляцию в режиме SPAP, 63 новорожденных – кислородотерапию с помощью биназального зонда. Однако в основной группе полиорганная недостаточность была особо ярко выражена. В основной группе потребность в кислороде, повышение ацидоза и гиперметаболизм были высоки в значительной степени относительно сравнительной группы ($p < 0,05$). В результате проведенного исследования было выявлено, что в основной группе детей оценки по шкале SNAP-PE колебались в пределах 22–34, в сравнительной группе в пределах 8–20. Таким образом, своевременное использование шкалы SNAP-PE с целью диагностики и прогноза развития полиорганной недостаточности у новорожденных детей имеет большое значение.

ПРИЧИННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ

С.А. Кулиева, М.З. Эфендиева, Д.М. Аскерова

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я. Фараджевой, Баку, Азербайджан

Судороги – непроизвольные мышечные сокращения, связанные с патологическими электрическими разрядами в головном мозге. Незрелость мозга, несовершенная дифференцировка коры, утрата церебральной ауторегуляции мозгового кровотока, гидрофильность тканей приводит к генерализованной реакции ЦНС на экзогенные и эндогенные факторы. Неонатальные судороги могут вызвать нарушение церебральной организации нейрогенеза, привести к формированию поздней эпилепсии, когнитивных нарушений. Уточнение диагноза судорог в период первичной госпитализации позволит предупредить развитие тяжелых осложнений со стороны ЦНС, что и определяет актуальность нашего исследования. С этой целью мы провели ретроспективный анализ медицинских карт новорожденных, получавших лечение в НИИ Педиатрии в период с января по декабрь 2014 г. Нами отобрано 218 карт, в которых описывались судороги у 20,14% детей в виде тонических сокращений, у 2,29% подергиваний конечностей, аномальных движений глаз у 8,71%, тремора подбородка у 22,47%, приступов апноэ и цианоза у 30,27%. В клинических диагнозах на основании наблюдения, анамнеза, определения глюкозы, электролитов в крови, НСГ, ЭЭГ, КТ, МРТ у 49,07% новорожденных отмечались перинатальное гипоксическое поражение ЦНС ВЧК, у 15,59% – ВУИ с развившимся венитрикулитом, у 5,1% – родовая травма, у 9,8% – гипогликемический, гипокальциемический синдром, билирубиновая энцефалопатия, хромосомная aberrация – у 1 (0,45%), у 21,55% – пневмония с нейротоксикозом. В 12,36% случаев при НСГ с доплерографией и ЭЭГ не было выявлено отклонений от нормы. В 2 случаях ЭЭГ изменения не совпадали с клинической выраженностью судорог. Так как не во всех проанализированных медицинских картах был уточнен генез судорог, это требует более углубленного исследования неврологического статуса новорожденных с неонатальными судорогами.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ФЕРРИТИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М.З. Эфендиева, К.Н. Ашрафова, Н.Г. Тагиева

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я. Фараджевой, Баку, Азербайджан

Целью исследования является определение ферритина в сыворотке крови у новорожденных с перинатальной патологией. Проведено обследование 44 новорожденных с перинатальной патологией в возрасте от 2–3 месяцев. 20 детей были недоношенными с различной степенью гестации, от 32–36 недель, с массой при рождении 1800–2500 г. Среди обследованных детей у 12 диагностирована пневмония, у 26 – внутриутробные инфекции с преимущественным поражением гепатобилиарной системы, у 6 – острое респираторное заболевание. У 80% наблюдаемых нами детей отмечалось поражение ЦНС с нарушением мозгового кровообращения, отеками мозга, кровоизлияниями I–II степени, в двух случаях судорожный синдром. Неонатальный сепсис имел место в четырех случаях. Определение концентрации сывороточного ферритина (СФ) у новорожденных детей проводилось иммуноферментным методом ELISA в первые дни госпитализации и в динамике неонатального периода. Проведенные исследования показали, что у новорожденных с перинатальной патологией отмечается изменение концентрации сывороточного ферритина, степень выраженности которого зависит от тяжести патологического процесса. Достоверно значимое

повышение концентрации сывороточного ферритина по сравнению с показателями контрольной группы выявлено у новорожденных с ВУИ. Уровень сывороточного ферритина у этой группы детей в динамике остается высоким, что коррелировало с повышением уровня С-реактивного белка. У новорожденных с гипоксической энцефалопатией в динамике в период клинического улучшения содержание сывороточного ферритина приближается к норме. Низкое содержание ферритина в сыворотке крови у преждевременно рожденных детей, по всей вероятности, связано с морфофункциональными особенностями и с адаптационно-компенсаторными возможностями организма.

Таким образом, определение сывороточного ферритина позволяет оценивать клиническое течение патологического процесса и может служить дополнительным диагностическим маркером перинатальной патологии у новорожденных детей.

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ ГРУДНОГО МОЛОКА В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ ЛАКТАЦИИ

Ю.Н. Дементьева, А.И. Кусельман, А.П. Черданцев, А.А. Соловьева

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

В грудном молоке содержится значительное количество иммунокомпетентных клеток, антимикробных пептидов и цитокинов. Целью нашей работы являлось изучение иммунологических компонентов грудного молока у женщин с различным состоянием соматического здоровья в сравнении с данными показателями в периферической крови. В исследовании приняли участие 60 пар «мать и дитя». Исследование иммунологических показателей грудного молока и периферической крови проводилось в динамике лактации – на 3–5 сутки после родов, через 1, 3 и 6 месяцев после родов. Исследование интерлейкинов (ИЛ) -2, -4, -10 в грудном молоке и периферической крови производилось путем метода твердофазного «сэндвич» варианта иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Данные показатели определялись в спонтанной и стимулированной продукции. Возраст матерей находился в интервале от 15 до 40 лет (средний возраст 27,3). У большинства женщин (72% – исследуемая группа) выявлялись признаки фоновых заболеваний – маркеры хронической урогенитальной инфекции, хронического тонзиллита, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, угрозы прерывания беременности. По нашим данным уровень ИЛ-10 грудного молока, в отличие от периферической крови, у женщин с наличием фоновых заболеваний на 1, 3, 6 месяце лактации не имеет достоверных различий в спонтанной и стимулированной продукции, что возможно свидетельствует о низких адаптационных возможностях макрофагов грудного молока. Достоверных различий показателя ИЛ-2 в молоке и крови между обеими группами не отмечалось, при этом показатели в стимулированной продукции достоверно выше лишь на 3–5 день и в 1 месяц. Уровень ИЛ-4 периферической крови в стимулированной продукции значимо выше спонтанной продукции в динамике лактации, при этом не отмечается значимых отличий данных показателей в грудном молоке у женщин исследуемой группы.

Таким образом, ряд фоновых заболеваний у женщин изменяет функциональные резервы иммунологических компонентов грудного молока, что может влиять на регуляцию иммунного ответа у новорожденного.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ПОДРОСТКОВ ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

М.В. Горячева, Г.И. Шумахер, К.В. Ящук, П.В. Веселовский, Э.В. Уваренков, М.П. Кузнецова, Л.И. Цибирова,

Л.А. Костюченко, Т.Э. Коцюба, М.В. Каркавина, К.В. Горячева

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

У подростков, занимающихся спортом в режиме профессиональной подготовки, отмечают более раннее проявления дегенеративно-дистрофического процесса (ДДП) в тканях позвоночника, по типу остеохондроза, чем у лиц занимающихся спортом без высокоинтенсивной физической нагрузки. Целью исследования было выявление биохимических параметров сыворотки крови, сопровождающих манифестацию дегенеративно-дистрофического процесса у подростков-хоккеистов школы олимпийского резерва. Обследован 61 подросток (мальчики), возрастом 12–14 лет. Группы контроля – здоровые лица (по 32 человека), сопоставимые с обследованными по возрасту и полу, не занимавшиеся спортом или занимавшиеся любительским спортом. Всем подросткам проведено ультразвуковое исследование позвоночника (УЗИП) по методу А.Ю. Кинзерского. Концентрацию кальцитонина, паратгормона и остеопротегерина определяли методами твердофазного ИФА с помощью наборов реактивов “BenderMedSystem” (Австрия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ “Statistica” 6.1. В группе подростков, занимавшихся спортом в режиме профессиональной подготовки, выявлено методами УЗИП достоверное увеличение проявлений ДДП по сравнению с группами контроля ($p < 0,01$). В группе с наличием ДДП установлены статистически достоверное снижение концентрации кальцитонина ($p < 0,01$); увеличение концентрации паратгормона ($p < 0,01$) и остеопротегерина ($p < 0,01$), ассоциированные с ДДП ($r = 0,6743$, $p < 0,05$) в структуре межпозвоночных дисков подростков, занимавшихся хоккеем в режиме профессиональной подготовки.

ИЗУЧЕНИЕ ЛИТОГЕННОСТИ ЖЕЛЧИ С ПОМОЩЬЮ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

М.И. Быков *Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

Одной из задач современной лабораторной диагностики при осложненной механической желтухе остается поиск биологического материала, позволяющего осуществлять обследование и проводить систематический монито-

ринг состояния антиоксидантной системы и уровня свободнорадикального окисления в желчевыводящих путях. Возможно использование желчи в клинической практике для оценки уровня нарушений антирадикальной защиты в организме, в том числе прогнозирования ранней инкрустации билиарных эндопротезов у больных с инкурабельной злокачественной патологией билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ). Целью настоящей работы являлась изучение литогенности желчи у пациентов с дистальной обструкцией желчевыводящих протоков с помощью разработанного интегрального показателя.

Группу I (n=39) составили больные со злокачественными новообразованиями органов БПДЗ без проявлений холангита; группу II (n=24) составили больные со злокачественными новообразованиями органов БПДЗ, осложненными острым холангитом; группу III (n=38) составили наблюдаемые не имеющие данных в пользу холедохолитиаза и злокачественных новообразований органов БПДЗ. Для определения литогенности желчи был разработан интегральный показатель (ИПЛ), включающий определение в желчи у обследуемого показателей липидного обмена и состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Установлено, что у обследованных пациентов имеются существенные изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса и соотношения липидных фракций на местном уровне, особенно в группах с развившимися воспалительными осложнениями, что сопровождалось нарастанием биохимической нестабильности желчи и увеличением интегрального показателя литогенности желчи, прежде всего в группе II (в 22,3 раза, $p < 0,05$) и мене существенно в группе I (в 4,3 раза, $p < 0,05$) в сравнении с группой III. Такие изменения обусловлены падением антиоксидантной емкости желчи с возрастанием интенсивности перекисного окисления липидов и образованием свободных радикалов особенно при развитии воспалительного процесса в желчных путях, что ведет к увеличению риска возникновения различных осложнений. Таким образом, использование разработанного интегрального показателя литогенности желчи позволяет осуществлять выбор метода паллиативной декомпрессии у больных с билиарной обструкцией злокачественного генеза.

ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Целью исследования явилось изучение особенностей цитокинового статуса Т-лимфоцитов у больных циррозами печени (ЦП), ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, различной степени тяжести. Всего под наблюдением находилось 136 пациентов с вирусным ЦП классов А, В и С согласно критериям Child-Pugh в возрасте от 34 до 55 лет. В зависимости от наличия асцита больных разделили на две группы: у 70 (51,5%) пациентов асцита выявлено не было (I группа), у 66 (48,5%) больных диагностирован асцит разной степени выраженности (II группа). Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Всем больным проведено исследование цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови (фактора некроза опухоли α (ФНО α); интерлейкина-2 (ИЛ-2); интерлейкина-4 (ИЛ-4); интерферона- γ (ИФН γ)). Оценка цитокинового профиля Т-лимфоцитов в изучаемых клинических группах показала, что относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, синтезирующих ИФН γ и ИЛ-2, как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, статистически значимо повышено по сравнению с контролем. Следует отметить, что содержание Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН γ и ИЛ-2, достоверно выше в группе пациентов с ЦП с асцитом по сравнению с группой больных ЦП без асцита. Относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, продуцирующих ФНО α , у пациентов I и II групп достоверно повышено по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), при этом более выраженные изменения выявлены в группе больных ЦП с асцитом. Уровень секреции CD3+/ФНО α +спонт., 10^9 /л при ЦП без асцита составил $0,96 \pm 0,025$; в группе больных ЦП с асцитом – $1,37 \pm 0,028$; в контрольной группе – $0,092 \pm 0,01$. В результате проведенного исследования выявлено, что содержание Т-лимфоцитов, синтезирующих ИЛ-4, значимо снижено у больных I и II клинических групп в сравнении с контролем ($p < 0,05$), при этом более существенные изменения выявлены у больных ЦП с асцитом. Так, уровень секреции CD3+/ИЛ4+спонт., 10^9 /л при ЦП без асцита составил $0,045 \pm 0,06$; в группе больных ЦП с асцитом – $0,036 \pm 0,008$; в группе контроля – $0,074 \pm 0,009$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови наблюдаются у больных циррозом печени вирусной этиологии при наличии асцита.

ИММУННАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

В.М. Земсков, А.А. Алексеев, М.Н. Козлова, Н.С. Шишкина

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

Обследовано 45 больных с септическими осложнениями ожоговой болезни, 40 аналогичных пациентов без сепсиса и 16 здоровых разовых доноров. Клинико-лабораторный диагноз сепсиса выставлялся по критериям Института хирургии им. А.В. Вишневского, иммунный мониторинг выполнялся на протяжении длительного времени и при необходимости осуществлялось 8 и более анализов трех типов клеток (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) по 20 иммунным конститутивным и активационным маркерам клеток, кислородному метаболизму фагоцитов, иммунным глобулинам и другим лабораторным показателям (CD3, 4, 8, 16, 14, 21, 11b, 54, HLA-DR, 64, 56, 70, 56⁺16⁺, 3⁺56⁺, 4⁺25⁺, 25, CD95, 66b, 40, 62L, индексам эндогенной интоксикации и др.). Фенотипический анализ клеток выполняли

методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных АТ фирмы “BD Biosciences, Becton, Dickinson and Co.” на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur, иммуноглобулины методом турбидиметрии на биохимическом анализаторе Screen Master Plus (Hospitex Diagnostics S.A.), кислородный метаболизм, усиленный люминолом и люцигенином, на люминометре L-1251 LKB. Использовали двойной статистический анализ – определение достоверных степеней недостаточности и гиперфункции иммунных маркеров (по А.М. Земскову и др., 1990) и критерий χ^2 . Ноу хау работы и ее инновация состоят в том, что для прогнозирования сепсиса у ожоговых больных определены клеточные и гуморальные конкретные маркеры иммунного статуса больных, установлены их конкретные числовые значения и показано, что только совокупность отобранных маркеров может быть использована для этой цели, поскольку кроме диагноза формула позволяет установить пораженные иммунные мишени. Формула прогноза и диагноза сепсиса при ожогах – дефицит общих лимфоцитов, естественных киллеров, HLA-DR+ моноцитов, IgG, резкое повышение гранулоцитов с экспрессией высокоаффинного Fc γ -рецептора, п/я нейтрофилов, индекса эндотоксикации ЛИИ. Вспомогательную роль выполняют лейкоциты и кислородный метаболизм фагоцитов. Формула очень высоко достоверна, специфична и чувствительна – из 24 ожоговых больных с сепсисом предварительно был поставлен иммунный диагноз сепсиса у 33,3% за 1–2 суток до постановки клинического диагноза сепсиса, у 41,7% – за 3–4 суток, у 16,7% – за 4–6 суток и у двух (8,3%) почти за 2 недели. Клинический диагноз сепсиса подтвержден иммунологически у 7 пациентов в тот же день и у 5 – через сутки.

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА

М.В. Горячева, Г.И. Шумахер, М.П. Кузнецова, Л.И. Цибирова, Л.А. Костюченко, Т.С. Малолеткина, Н.А. Сеньчева, Т.Э. Коцюба, М.В. Каркавина, К.В. Горячева, Л.А. Чурилова
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Синдромы поясничного остеохондроза (ПОХ): пояснично-крестцовые радикулопатии (ПКР) и рефлекторные синдромы – люмбагия и люмбоишиалгия проявляются в период обострения заболевания острым болевым синдромом и множественной перекрестной патологической неврологической симптоматикой, затрудняющей их клиническую дифференцировку. Целью исследования было выявить клинически значимые иммуно-биохимические маркеры ПКР. Обследовано 352 человека. 150 больных с ПКР, 75 больных с синдромом люмбоишиалгии, 75 больных с синдромом люмбагии. Группа контроля – здоровые лица (52), сопоставимые с больными по возрасту и полу. Концентрацию С-реактивного белка (hs-CRP), интерлейкина 1 β (IL-1 β), эндотелина-1 (ЭТ-1), sVCAM-1, sICAM-1 определяли методами твердофазного ИФА с помощью наборов реактивов "ThermoFisherScientific" (USA), "BenderMedSystem" (Австрия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ "Statistica" 6.1. и программы для ЭВМ "Neuro Biomarker Analyzer", разработанной на основе многофакторного дискриминантного анализа для оценки иммуно-биохимических параметров как маркеров для дифференциальной диагностики ПКР. Установлено достоверное увеличение концентрации CRP (8,85 \pm 1,66 мг/л, $p < 0,01$); ИЛ-1 β (5,47 \pm 0,37 пг/мл, $p < 0,001$); Э-1 (0,923 \pm 0,182 фмоль/мл, $p < 0,001$); sVCAM-1 (1890,4 \pm 126,4 нг/мл, $p < 0,001$) и sICAM-1 (994,8 \pm 126,7 нг/мл, $p < 0,001$) у пациентов с ПКР, не выявленное у больных с синдромами люмбагии и люмбоишиалгии. На основе расчета линейных коэффициентов установлено, что наиболее значимыми маркерами для дифференциальной диагностики ПКР являются hs-CRP и ЭТ-1.

ДЕФЕКТ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ГСК) У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

С.В. Макаров Самарский медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, Россия

Технологии трансплантации стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях представляются перспективными и нуждаются в дальнейшем изучении биологических свойств этих клеток. Иммуномодулирующий эффект биогенных аминов связан с супрессивным действием на популяцию лимфоцитов, процессами регуляции апоптоза, продукцией цитокинов. Отмечено отсутствие чувствительности к серотонину лимфоцитов больных рассеянным склерозом (РС) (Шутов А.А. и соавт., 2002). Выявлены качественные и количественные изменения под влиянием биогенных аминов, особенно серотонина, рецепторного аппарата субпопуляции Т-лимфоцитов больных РС (Макаров С.В., Балмасова И.П., 2003). Цель исследования состояла в оценке экспрессирующей способности ГСК (CD34 $^+$) в условиях нагрузки серотонином в тест-системе *in vitro* с концентрацией вещества 10^{-4} М и последующей инкубацией при 37°. В исследование включены ГСК 12 больных РС. Контрольную группу составили ГСК 16 доноров и также 12 пациентов с аутоиммунными поражениями соединительной ткани и гемобластозами. Результаты исследования. Инкубация ГСК с серотонином в тест-системе была связана с нарушением экспрессирующей способности их рецепторного аппарата, что приводило к изменению регистрации количества клеток. У доноров и в контрольной группе количество ГСК после инкубации в тест-системе с серотонином уменьшалась не менее, чем на 12%, в 3 случаях – на 54%, достигая пределов статистической значимости ($p < 0,05$) между группами сравнения и группой больных РС. В группе больных РС количество клеток с маркером CD34 $^+$ после инкубации с серотонином уменьшалось до 10%. Выявленные изменения указывают на умеренную резистентность ГСК больных РС к серотонинергическим влияниям и демонстрируют определенное сходство регуляторных процессов с субпопуляциями лимфоцитов этих больных. Есть все основания полагать, что циторегуляторные эффекты биогенных аминов, особенно серотонина, в отношении иммунокомпетентных и ГСК больных РС носят системный характер. Аналогичные изменения можно

ожидать и в популяции стволовых мезенхимально-стромальных клеток больных РС. Полученные результаты способны внести дополнительный вклад в изучение иммунопатогенеза РС, уточнить саongenетические механизмы трансплантации, лежащие в основе клеточной терапии заболевания.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ

М.В. Горячева, Г.И. Шумахер, М.П. Кузнецова, Л.И. Цибирова, Л.А. Костюченко, Т.С. Малолеткина, Н.А. Сеньчева, Т.Э. Коцюба, М.В. Каркавина, К.В. Горячева, Л.А. Чурилова
Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Нейрососудистые расстройства при обострении пояснично-крестцовых радикулопатий (ПКР) развиваются на фоне гемодинамических нарушений и сопровождаются увеличением концентрации маркеров воспаления и дисфункции эндотелия. Целью исследования было выявить значимые прогностические иммунобиохимические маркеры для оценки эффективности лечения ПКР. Обследовано 202 человека. 150 больных с ПКР разделили на две группы: 74 пациента получали стандартное комплексное лечение, 76 больным в комплекс лечения включали препарат диосмин. Группа контроля – здоровые лица (52), сопоставимые с больными по возрасту и полу. Концентрацию С-реактивного белка (hs-CRP), интерлейкина 1-β (IL-1β), эндотелина-1 (ЭТ-1), sVCAM-1, sICAM-1 определяли методами твердофазного ИФА с помощью наборов реактивов "ThermoFisherScientific" (USA), "BenderMedSystem" (Австрия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ "Statistica" 6.1. и программы для ЭВМ "Neuro Biomarker Analyzer", разработанной на основе многофакторного дискриминантного анализа для оценки прогностического значения иммуно-биохимических параметров крови для лечения ПКР. Сравнение методик лечения показало большую эффективность комплексного лечения с включением диосмина, что проявилось в нормализации концентраций в сыворотке крови hs-CRP ($p < 0,01$); IL-1β ($p < 0,001$); ЭТ-1 ($p < 0,001$); sVCAM-1 ($p < 0,001$), но не sICAM-1 ($p > 0,05$). Наибольшее значение при оценке эффективности лечения обострений ПКР сравнимыми методиками имело совместное определение концентраций hs-CRP, IL-1β и ЭТ-1, которые можно рассматривать как прогностические маркеры.

ГЕПСИДИН И ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНЕМИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Г.С. Суржикова, С.А. Клочкова-Абельянц
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия

Ведущую роль в развитии анемий хронических заболеваний (АХЗ) играет нарушение метаболизма железа. Представление о молекулярных механизмах контроля гомеостаза железа в последние годы значительно расширяется благодаря методам идентификации различных белков, участвующих в метаболизме этого металла. Нами изучена роль провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИФНγ, ФНОα) и гепсидина в развитии АХЗ. Исследования проведены у 276 женщин в возрасте от 16 до 60 лет. 79 из них были практически здоровыми и составили контрольную группу. У 125 женщин диагностирована анемия на фоне ревматоидного артрита (РА), у 72 – анемия хронических заболеваний при бактериальных инфекциях. Определение уровня гепсидина-25 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Peninsula Laboratories», LLC, цитокины определяли иммуноферментным методом набором реагентов фирмы «Вектор-Бест». У лиц с АХЗ содержание гепсидина было значительно выше по сравнению с таковым у здоровых лиц ($p = 0,000$), уровень гепсидина у лиц с АХЗ на фоне РА составил $45,38 \pm 2,36$ нг/мл, с АХЗ при инфекционно-воспалительных процессах – $39,56 \pm 1,55$ нг/мл против $8,39 \pm 1,23$ нг/мл у здоровых женщин, при этом повышение уровня гепсидина не зависело от этиологии и локализации воспалительного процесса. При исследовании цитокинов наиболее выраженные изменения обнаружены нами в уровнях ИЛ-6 и ИФНγ. Так, уровень ИЛ-6 у лиц с АХЗ на фоне РА и при инфекционно-воспалительных процессах составил соответственно $43,39 \pm 11,93$ пг/мл и $48,27 \pm 12,86$ пг/мл против $2,78 \pm 0,23$ пг/мл ($p = 0,005$) в контрольной группе, что согласуется с современными представлениями об активации ИЛ-6 железорегуляторного белка гепсидина, играющего роль негативного медиатора в регуляции обмена железа. Отсутствие или снижение мобилизации железа из клеток РЭС приводит к железодефицитному эритропоэзу и анемии. Полученные результаты исследований свидетельствуют, что повышенный уровень гепсидина-25 и провоспалительных цитокинов являются значимыми диагностическими критериями анемий хронических заболеваний.

ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОНЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫМИ ЦИТОКИНАМИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Л.В. Липатова, Б.Г. Бутома, Н.Б. Серебряная, Н.А. Сивакова, Т.В. Капустина *Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*

Непсихотические психические расстройства депрессивного (Д) и тревожного (Т) спектра являются распространенными при эпилепсии состояниями и встречаются у 40–60% больных эпилепсией (БЭ). Коморбидность этих заболеваний обусловлена общими патогенетическими нейробиологическими механизмами, лежащими в их основе, в том числе, иммунными нарушениями. В ряде исследований описана роль дизрегуляции нейротрофинов в формиро-

вании тревожно-депрессивных расстройств, в частности, нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), дефицит которого приводит к снижению нейрогенеза гиппокампа и нейродегенерации. Экспериментально установлено, что BDNF обладает тимоаналептическим эффектом и уменьшает выраженность поведенческих нарушений, наблюдаемых при депрессии у животных. BDNF обладает выраженными нейропротективными свойствами, угнетает клеточный апоптоз, усиливает нейропластичность, стимулируя рост дендритов, формирование синапсов и нейрогенез. Цель исследования – оценить возможности психонейроиммунотерапии рекомбинантным человеческим интерлейкином ИЛ-2 (препарат Ронколейкин®), применяемого в качестве аугментации у 60 БЭ с аффективными расстройствами (АР). Исследовалось содержание BDNF у БЭ до и после терапии ИЛ-2. Контрольную группу составили 30 человек БЭ с АР, не получавшие ИЛ-2. Статистическая обработка результатов проводилась с применением критерия Стьюдента. Результаты. После лечения Ронколейкином® в первой группе отмечены позитивные изменения психического статуса БЭ – снижение выраженности депрессивных и тревожных расстройств, оцениваемых по шкале Бека, Монтгомери–Асберг, госпитальной шкале тревоги. В группе контроля психометрические показатели практически не претерпели изменений. Исходный уровень концентрации BDNF в плазме крови БЭ с АР был равен 4448 пг/л, после лечения – 7023 пг/л – его содержание в плазме крови после курса терапии Ронколейкином® увеличилось в 1,6 раз ($p(U) < 0,01$). В группе больных, не получавших препарат ИЛ-2, концентрация BDNF достоверно не изменилась.

Полученные нами данные о повышении уровня BDNF у БЭ с АР после курса лечения препаратом rIL-2h, коррелирующие с позитивной динамикой психометрических показателей, позволяют рассматривать метод психонейроиммунотерапии как перспективный и безопасный метод лечения АР.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

И.В. Щербакова, Л.В. Козлов, С.С. Андина, И.А. Ромащенко *Центр ментального здоровья «Альянс», Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия*

В рамках патогенетических исследований эндогенных расстройств активно изучаются особенности функционирования врожденного иммунитета. К настоящему времени выявлены существенные отклонения в его деятельности при шизофрении, шизотипическом расстройстве, шизотипическом диатезе. В частности, наши комплексные исследования позволили установить ряд отклонений – усиление реактивности нейтрофилов (кислородзависимого с метаболизма и секреторной деградации), активацию калликреин-кининовой системы, увеличение содержания белков острой фазы воспаления в периферической крови больных шизофренией. Подобного рода нарушения со стороны врожденного иммунитета служат отражением системного воспалительного ответа. Одновременно получены доказательства вовлечения компонентов системного воспалительного ответа в развитие процессов, определяющих клиническую активацию болезни, темп ее прогрессирования, основные клинические проявления и стигмы предрасположенности к шизофрении. Определение отдельных провоспалительных компонентов – их количественный уровень или активность можно применять как дополнительный параклинический метод дифференциальной диагностики типов течения шизофрении, обострения болезненного процесса, эффективности лекарственной терапии. Активным участником воспалительных и анафилактических реакций, регуляции иммунных взаимодействий служит каскадная протеолитическая система комплемента. Вместе с тем, данные мировой литературы о состоянии системы комплемента при шизофрении немногочисленны. По результатам наших ранних пилотных исследований (1998 г.), у больных шизофренией имеют место значительные отклонения в активности C1, C1q, C2, C3, C4, C5 и C5b, относительно психически здоровых лиц и пациентов с невротическими расстройствами. Полученные результаты нуждаются в более тщательной проверке, с использованием репрезентативных выборок пациентов с однотипными диагностическими категориями, с применением метода оценки клинико-биологических корреляций. Предполагаем, что выделенные критерии будут иметь практическое значение в качестве дополнительных индикаторов, уточняющих и объективизирующих диагностику шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ И АНАЛИЗА СПЕЦИФИЧЕСКИХ НАНОАНТИТЕЛ

Д.А. Бурмистрова, Д.Н. Щербинин, О.Л. Воронина, А.Н. Семенов, Д.В. Щебляков

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Наноантитела представляют собой антиген-связывающие фрагменты неканонических одноцепочечных антител. Оптимальные физико-химические и термодинамические характеристики; высокие стабильность, растворимость и аффинность; возможность эффективной наработки в бактериальных системах экспрессии вызывают особый интерес к наноантителам как компонентам аффинных сорбентов для очистки антигенов. Создание аффинных сорбентов актуально для получения препаратов на основе ИФН1β, востребованных в терапии рассеянного склероза, что позволяет повысить чистоту и снизить стоимость лекарственного средства. Цель настоящей работы заключалась в получении широкой панели наноантител к ИФН1β, как основы для разработки высокоаффинных и специфичных сорбентов. Для получения библиотеки кДНК использовали лимфоциты крови *Vicugna pacos*, иммунизированной препаратом ИФН1β человека. Методом M13-фагового дисплея провели селекцию последовательностей наноантител специфических к ИФН1β. Последовательности амплифицировали и секвенировали по технологии 454 (Roche). Для

анализа библиотеки ампликонов нами было разработано программное обеспечение, позволяющее анализировать разнообразие CDR доменов на уровне нуклеотидных и аминокислотных последовательностей.

Примененный подход позволил выявить высокое разнообразие библиотеки антител. Разновидности последовательностей по CDR3 составили 183 группы, четыре наиболее многочисленных из которых включали 59% всех прочтений. Дополнительный анализ вариабельности CDR2 был предпринят в группах I и III. Количество вариантов CDR2 в I группе составило – 33, во II – 19. 9 последовательностей CDR2 встречались в обеих группах. Проверка *in silico* физико-химических свойств вариабельных областей наноантител, показала их разнообразие по гидрофобности и кислотно-щелочному показателю для пептидов, формирующих CDR. Дополнительно были проверены последовательности, включающие семейства близкородственных по CDR3 пептидов с группами I и III. Особое внимание обращено на радикальные замены аминокислотных остатков, формирующих рецептор антигена.

Таким образом, была получена панель наноантител, охарактеризованных по свойствам последовательностей в вариабельных областях. Данные характеристики позволяют выявить ряд кандидатных наноантител для создания сорбентов высококаффинных к ИФН1 β .

ПОЛУЧЕНИЕ ПАНЕЛИ НАНОАНТИТЕЛ, СПЕЦИФИЧНЫХ К НЕЙРОТОКСИНУ TET (TETANUS NEUROTOXIN)

Д.А. Бурмистрова, Д.Ю. Усужанова, И.В. Табакова, Д.В. Щедляков *Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия*

На сегодняшний день столбняк – одно из самых опасных инфекционных заболеваний, которое характеризуется острым клиническим течением, связанным с поражением нервной системы. По данным ВОЗ уровень частоты летальных случаев в результате заражения столбняком достигает 70% в зависимости от возраста и общего состояния здоровья пациента. Гибель наступает в результате действия на организм нейротоксина тетанус (TeNT), выделяемого возбудителем заболевания *Clostridium tetani*. В настоящее время экстренная терапия столбняка заключается в пассивной иммунизации гипериммунной лошадиной сывороткой, которую вводят внутримышечно и внутривенно. Данный тип препаратов связан с высоким риском побочных эффектов. Альтернативным подходом для создания пассивного иммунитета является использование моноклональных антител и их различных производных. Среди разнообразных производных антител, особенный интерес представляют одноцепочечные антигенсвязывающие фрагменты неканонических антител верблюдовых – наноантитела. Наноантитела имеют размер 2 на 4 нм (15 кДа), что обуславливает их эффективное проникновение в различные ткани и органы, они обладают высокой специфичностью и аффинностью, могут связывать скрытые эпитопы и блокировать активные центры молекул, а также могут быть получены в бактериальной системе экспрессии, что делает процесс их производства экономически привлекательным. Цель настоящей работы заключалась в получении наноантител специфически связывающихся с токсином TeNT. В ходе представленной работы была проведена иммунизация *Vicugna pacos* рекомбинантной субъединицей токсина TeNT, после чего из периферических лимфоцитов получена библиотека генов наноантител, из которой методом M13-фагового дисплея были отобраны последовательности наноантител, обладающих специфичностью к полноразмерной молекуле токсина TeNT. Исползованный подход позволил получить 12 групп наноантител, обладающих не гомологичными последовательностями CDR доменов, а также различные варианты внутри групп, отличающиеся точечными аминокислотными заменами.

Таким образом, была получена панель наноантител обладающих специфичностью к токсину TeNT, которые в дальнейшем могут быть использованы для создания терапевтических противостолбнячных препаратов.

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ГОРЕЧАВКИ ХОЛОДНОЙ

Е.Р. Будаева, В.Б. Хобракова *Институт общей и экспериментальной биологии, Улан-Удэ, Россия*

В настоящее время поиск новых эффективных и безопасных иммуномодуляторов является актуальной задачей иммунофармакологии. В этой связи особый интерес представляют биологически активные вещества (БАВ), выделенные из лекарственных растений. Объектом настоящего исследования явились индивидуальные вещества, выделенные из надземной части горечавки холодной (*Gentiana algida* Pall.). Ранее нами установлена выраженная иммуномодулирующая активность сухого экстракта из данного растения. В данной работе представляет интерес исследование влияния БАВ, выделенных из горечавки холодной, на состояние основных звеньев иммунитета. Цель работы: определение иммунокорригирующего действия флавоноида (ориентин), иридоида (гентиопикрозид), тритерпеноида (олеаноловая кислота) из надземной части горечавки холодной. Изучение действия индивидуальных веществ проведено на мышцах самцах линии СВА массой 18–20 г. Контрольная группа мышей получала азатиоприн в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней. Ориентин, гентиопикрозид и олеаноловую кислоту вводили опытным группам мышей на фоне азатиоприна в дозах 20, 7 и 4 мг/кг, соответственно, перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней. Интактная группа животных получала очищенную воду по аналогичной схеме. Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по A.J. Cunningham (1965); клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Состояние макрофагального звена иммунного ответа оценивали согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012) в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов в отношении частиц коллоидной туши. В результате экспериментов установлено иммуномодулирующее действие указанных веществ в отношении клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при

азатиоприновой иммуносупрессии (увеличение индекса реакции ГЗТ, абсолютного и относительного числа АОК, фагоцитарного индекса в среднем в 1,6–1,8 раза по сравнению с данными в контрольной группе животных). Исследуемые вещества можно расположить в порядке убывания эффекта следующим образом: ориентин>олеаноловая кислота>гентиопикрозид.

Таким образом, иммуномодулирующая активность сухого экстракта горечавки холодной, по-видимому, обусловлена совокупным действием указанных веществ.

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ «AVIDIN-ALEXA FLUOR® 488» ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ

В.С. Гордова, Л.А. Басова, А.Д. Смородченко, В.Е. Сергеева

*Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия; Институт вегетативной анатомии
Клиники Шерите Университета Гумбольта, Берлин, Германия*

Долгое время для исследования тучных клеток (ТК) в криостатных срезах лимфоидных органов нами применялись люминесцентно-гистохимические методы избирательного выявления серотонина и катехоловых аминов (метод Фалька–Хилларпа) и гистамина (метод Кросса–Эвена–Роста). Помимо ТК, данные биогенные амины содержат также макрофаги и дендритные клетки, и это создавало определенные трудности в идентификации ТК среди гранулодержащих люминесцирующих клеток – вопрос решался по морфологическим признакам. Параллельно с этим методом применялась окраска ТК толуидиновым синим по методу Унна для контроля состояния кислых гликозаминогликанов в их гранулах, в том числе и гепарина, однако, данный метод требует определенных навыков в приготовлении рабочего раствора. Использование авидина с флуоресцирующей меткой "Avidin-Alexa Fluor® 488", выявляющего гепарин в гранулах ТК человека и лабораторных грызунов, позволило нам расширить представление о колокализации ТК тимуса с другими клеточными компонентами диффузной эндокринной системы. Так, в тимусе на границе коркового и мозгового вещества долек тимуса наблюдается контактное взаимодействие ТК с аутолюминесцирующими макрофагами. Гранулы ТК, одинакового размера, имеют однородное зеленое свечение, располагаются как внутри клеток, так и вне их, в то время как аутолюминесцирующие гранулы внутри макрофагов имеют свечение от лимонно-желтого до охристо-желтого. Преимуществом использования этого метода является также то, что ТК в равной степени хорошо обнаруживаются и в криостатных, и в парафинированных срезах без какой-либо подготовки, предшествующей нанесению рабочего раствора, что позволило за короткие сроки внедрить методику обнаружения ТК в научную работу кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии Чувашского государственного университета.

Авидин с флуоресцирующей меткой "Avidin-Alexa Fluor® 488" выявляет ТК в тимусе, селезенке, подслизистой тонкого кишечника лабораторных крыс и мышей. Кроме того, яркая флуоресценция наблюдается в богатой гепарином интима сосудов лимфоидных органов, печени и почек. Рассмотренный метод может быть полезен в экспериментах с моделированием хронического поступления с питьевой водой кремния, оказывающим влияние на состояние кислых гликозаминогликанов.

ВЛИЯНИЕ ОТВАРА МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ТУРКМЕНСКОГО (*JUNIPERUS TURCOMANICA*) НА ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ КУР НА ЭРИТРОЦИТЫ БАРАНА

С.А. Плескановская, М.Б. Аманова, Н.Я. Артыкова

НИЦ Государственного медицинского университета Туркменистана, Туркменский государственный университет им. Махтумкули, Ашхабад, Туркменистан

Можжевельник туркменский (МТ) (*Juniperus turcomanica*) обладает иммуностимулирующими свойствами [Edelman A.S., Sanchez L.P., Robinson E.M., Hochwald M.G., Thorbecke J.G. 1985 Avian Dis. 30, 105–111]. Стимуляция иммунной системы животных и птиц – один из важнейших компонентов повышения обеспеченностью продуктами питания населения планеты. [Enserink M. (2011); Wayne D., Radin M.J., Hoepfl T.M., Siemons (1994); Zekarias B., Ter Huurne A.A., Landman W.J. (2002); Sayed Abd El-Whab (2014); Pleskanovskaya, S.A., Mamedova G., Munir Ozturk, Salih Gucel, Ashyraliyeva M. (2012)]. Целью исследования являлось изучение характера влияния спаивания 5% отвара МТ на иммунную систему кур и в частности первичный иммунный ответ на тимус зависимый антиген – эритроциты барана (ЭБ). В экспериментах было использовано 20 молодых кур породы леггорн, массой не более 300 грамм. Птиц разделили на четыре группы по 5 голов в каждой. Птицы I группы находились на обычном рационе питания и спаивания (К); II – ежедневно получали по 200,0 мл 5% отвара МТ (ОМТ), III – были иммунизированы ЭБ (ЭБ) и IV – иммунизированы ЭБ и получали отвар МТ (ЭБ+ОМТ). Отвар МТ готовили в соответствии с требованиями Фармакопеи. Птиц иммунизировали путем введения при помощи туберкулинового шприца в перепонку крыла 0,1 мл 20% суспензии ЭБ на физиологическом растворе [Rihova B., Riha I., Hoffman (1981)]. На 3, 7, 14 и 21 сутки после иммунизации определяли миграционную активность лейкоцитов крови кур (ЛКК) в присутствии лизата ЭБ [Плескановская С.А. и соавторы (2015)] и логарифм титра гемагглютининов (Фримель Г., 1987).

Полученные результаты математически обработаны на ПК с использованием программы SPSS. Было установлено что, спаивание молодым курам породы Леггорн 5% отвара можжевельника туркменского стимулирует первичный иммунный ответ на тимус зависимый антиген – ЭБ, что выражается стимулирующей миграционной активности ЛКК и накоплением в сыворотке их крови гемагглютининов. На наш взгляд, это открывает возможность повышения функциональной активности иммунной системы, жизнеспособности и продуктивности птиц.

СУХИЕ ЭКСТРАКТЫ ЛЕВЗЕИ ОДНОЦВЕТКОВОЙ И СЕРПУХИ ВАСИЛЬКОВОЙ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

В.Б. Хобракова, И.В. Свиридов., Н.К. Татарина

Институт общей и экспериментальной биологии, Улан-Удэ, Россия

Проблема лечения и профилактики иммунодефицитных состояний является одной из актуальных проблем современной медицины. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых эффективных иммуномодуляторов растительного происхождения. Целью настоящего исследования явилось определение иммуномодулирующих свойств сухих экстрактов левзеи одноцветковой – *Rhaponticum uniflorum* (L.) и серпухи васильковой – *Serratula centauroides* (L.). Эксперименты проведены на мышах самцах линии СВА массой 18–20 г. Действие исследуемых средств было изучено на интактных животных, а также животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном, который вводили контрольной группе животных перорально в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней 1 раз в сутки. Сухие экстракты левзеи одноцветковой и серпухи васильковой вводили опытным группам животных на фоне азатиоприна в экспериментально-терапевтической дозе 100 мг/кг перорально ежедневно в течение 14 дней. Интактная группа животных получала воду очищенную по аналогичной схеме. В качестве препарата сравнения использовали Иммунал (Sandoz) в объеме 5 мл/кг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней. Состояние клеточного иммунитета оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), гуморального по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по А.Д. Cunningham, макрофагального – по фагоцитозу перитонеальных макрофагов мышей в отношении частиц коллоидной туши согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). На основании полученных данных установлено, что исследуемые средства способны ослаблять супрессивное действие цитостатика на антителогенез, клеточноопосредованную иммунную реакцию ГЗТ и фагоцитоз макрофагов, что выражается в увеличении абсолютного и относительного числа АОК, индекса реакции ГЗТ и фагоцитарного индекса в среднем в 1,5–2 раза по сравнению с уровнем супрессии. Исследуемые средства не изменяют показатели иммунитета у интактных животных. Это свойство присуще лишь истинным иммуномодуляторам, обладающим активностью только в условиях повреждения иммунитета. Изученные фитосредства по выявленному эффекту сопоставимы с таковым препарата сравнения – Иммунал. Эффективность исследуемых экстрактов обусловлена содержанием в нем фитостероидов, обладающих выраженными иммуномодулирующими свойствами.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что сухие экстракты левзеи одноцветковой и серпухи васильковой являются эффективными иммунокорректирующими средствами, что аргументирует перспективность данных видов растительного сырья для получения новых иммуномодуляторов.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ

К.В. Горячева, В.В. Кейно, И.В. Смирнов, М.В. Горячева, А.А. Шунк, А.А. Бондарев

НИИ биологической медицины, Алтайский государственный университет, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Панты марала (ПМ) обладают регенеративным, иммуномодулирующим эффектами, стимулируют пролиферацию лейкоцитов и фибробластов. Гомогенат трутневой личинки (ГТЛ) является перспективным продуктом пчеловодства. В составе ГТЛ содержится широкий набор элементов: факторов роста, гормонов, витаминов, микроэлементов, фосфолипидов. Для изучения влияния ГТЛ и ПМ на образование гранулоцитарных колоний, готовили питательную среду следующего состава: 79% RPMI-1640, 1% метилцеллюлозы (МЦ), 20% ЭТС, 280 мг/мл L-глутамина, 4 мкМ 2-меркаптоэтанола, 50 мг/л гентамицина. Концентрация жизнеспособных элементов доводилась до 2×10^5 на 1 мл среды. Для изучения стимуляции образования эритроидных колоний суспензию костномозговых клеток инкубировали в течение 45 мин в среде RPMI-1640, затем добавляли в среду с составом: 89% среды RPMI-1640, 1% МЦ, 10% ЭТС, 280 мг/мл L-глутамина, 50 мг/л гентамицина. По 0,2 мл клеточной взвеси помещали в 96-луночные планшеты. Стимулятор добавляли в объеме 10 мкл. В случае изучения гранулоцитарных колоний планшеты культивировали в течение 7 сут. в CO₂-инкубаторе при 37°C, 5% CO₂ и 100% влажности воздуха, а в случае эритроидных колоний планшеты выдерживали 3 суток. После подсчитывали число выросших колоний и кластеров. Количество выросших эритроидных колоний достоверно увеличилось при добавлении в культуру ГТЛ, значения достигли 1135% от фона, а при добавлении ПМ – 678% от фона. Наблюдалась значительное усиление роста гранулоцитарных колоний в лунках, в которые был добавлен ГТЛ и ПМ. Рост колоний составил 500% и 470% от фоновых значений соответственно. Таким образом, ГТЛ и ПМ обладают непосредственным индуцирующим действием на функциональную активность кроветворных клеток-предшественников.

ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ СЫРЬЯ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В.В. Кейно, К.В. Горячева, И.В. Смирнов, А.А. Шунк, А.А. Бондарев

НИИ биологической медицины, Алтайский государственный университет, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Гомогенат трутневой личинки (ГТЛ) является перспективным объектом научных исследований. Доказано, что ГТЛ обладает гепатопротекторной, иммуномодулирующей и общетонизирующей активностью. Панты марала (ПМ) зарекомендовали себя как средство, обладающее большим разнообразием эффектов и потому вызывают интерес

исследователей. Потому было решено изучить гемостимулирующую активность ГТЛ и ПМ на модели цитостатической миелосупрессии, вызванной циклофосфаном у мышей. Миелосупрессию вызывали внутривентральным введением циклофосфана (ЦФ) в дозе 80 мг/кг. I группа – интактная. II – группа миелосупрессии. III группе вводили ЦФ, а также ГТЛ объемом 0,2 мл интрагастрально в течение 5 дней. IV группе вводили ГТЛ по описанной схеме. V группе вводили ЦФ и извлечение из ПМ объемом 0,2 мл в течение пяти дней. VI группе вводили извлечение из ПМ по схеме. Заборы биоматериала производили на 3, 5, 8, 10 сутки. Производили подсчет общего количества эритроцитов (ОКЭ), общего количества лейкоцитов (ОКЛ) и общего количества кариоцитов (ОКК). При введении ГТЛ и ПМ здоровым животным на 10 сутки ОКЛ повышался контроля до 242% и 193% соответственно. Введение ГТЛ на фоне миелосупрессии приводило на 10 сутки к повышению ОКЛ до 121% и 172% от нормы. При этом показатели были выше значений группы миелосупрессии. Показатель ОКК у группы, получавшей ГТЛ и ЦФ, был выше значений группы миелосупрессии, однако ниже фоновых значений. У группы, получавшей ПМ и ЦФ, ОКК к десятому дню превысил показатель группы миелосупрессии, однако в течение исследования был ниже контроля. Не было выявлено достоверного влияния ГТЛ и ПМ на изменение эритроцитов.

Таким образом, ГТЛ и ПМ способствуют восстановлению кроветворной системы после поражения циклофосфаном.

ВЛИЯНИЕ ФИТОСРЕДСТВ НА ПРОДУКЦИЮ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

П.Б. Цыдендамбаев, Д.З. Цыренова, В.Б. Хобракова

Институт общей и экспериментальной биологии, Улан-Удэ, Россия

В последние годы происходит стремительное накопление данных об иммунобиологических свойствах лекарственных растений, их составе и особенностях влияния на организм человека. В настоящее время известны несколько десятков веществ растительного происхождения, действующих избирательно на моноклеарные клетки крови человека. Данные соединения могут связываться с высокоселективными рецепторами на поверхности мембран моноцитов/макрофагов и вызывать специфические биологические эффекты. Цель работы – изучить влияние экстрактов лекарственных растений Байкальского региона на продукцию моноклеарными клетками периферической крови здоровых доноров провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) *in vitro*. Исследованию подверглись экстракты пятилистика кустарникового (*Pentaphylloides fruticosa* (L.) O. Schwarz), горечавника бородачого (*Gentianopsis barbata* Froel), шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* (Georgi), бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia* (L. Fritsch), зопника клубненосного (*Phlomis tuberosa* (L.) Moench), шиповника даурского (*Rosa dahurica* Pall) и облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.). Из крови 10 здоровых доноров макрофаги выделяли в двойном градиенте плотности фикокол-урографина на границе раздела фаз и культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 5% эмбриональной телячьей сыворотки («ПанЭко», Москва), 2 мМ L-глутамин и 80 мкг/мл гентамицина («Ферейн»). Рабочая концентрация клеток – 10⁶ в мл, концентрация экстрактов – 1 мг/мл. Суспензию клеток инкубировали 18 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO₂, центрифугировали при 400 g 15 минут и в супернатантах определяли содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α («Вектор-Бест»). Значимого влияния на синтез и секрецию ИЛ-6 макрофагами не обнаружено. На продукцию ИЛ-1 β и ФНО α достоверно влияли экстракты шлемника байкальского (p<0,01) и зопника клубненосного (p<0,05). Максимальным стимулирующим эффектом на выработку данных цитокинов макрофагами обладал экстракт шлемника, который в 1,2 и 1,3 раза соответственно (372,0 \pm 15,5 и 340,5 \pm 10,2 пг/мл) увеличивал продукцию ИЛ-1 β и ФНО α по сравнению с контролем (290,0 \pm 20,2 и 261,3 \pm 18,2 пг/мл). Биологически активные вещества, содержащиеся в экстрактах шлемника и зопника, по-видимому, способны стимулировать активацию макрофагов и таким образом рассматриваться как компоненты для разработки препаратов, предназначенных для коррекции иммунодефицитных состояний.

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.В. Андреева, О.Н. Николаева, О.М. Алтынбеков, М.А. Шаймухаметов, Г.М. Султангазин, Г.С. Сайгафарова

Башкирский государственный аграрный университет, Уфа, Россия

Цель исследований – изучение влияния пробиотика «Споровит» на динамику иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови телят. Телята контрольной группы содержались в условиях принятой технологии содержания и кормления; телята II группы получали пробиотик «Споровит» перорально в дозе 0,5 мл/10 кг живой массы; III – пробиотик «Споровит» перорально в дозе 1,0 мл/10 кг живой массы; IV группы – пробиотик «Споровит» перорально в дозе 2,0 мл/10 кг живой массы. Взятие крови проводили на 10, 20, 30, 60, 90-й дни опыта. Содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини в модификации О.Н. Грызловой. Фоновое значение иммуноглобулина А находилось на уровне от 0,7 \pm 0,1 мг/мл до 0,8 \pm 0,1 мг/мл; иммуноглобулина М – от 1,9 \pm 0,02 мг/мл до 2,1 \pm 0,01 мг/мл; иммуноглобулина G – от 15,6 \pm 0,2 мг/мл до 15,7 \pm 0,15 мг/мл. У телят всех групп на 10 день исследования наблюдалась тенденция к понижению уровня сывороточных иммуноглобулинов по отношению к фоновому показателю, что связано с возрастным иммунодефицитом в ранний постнатальный период развития. В последующие сроки опыта количество иммуноглобулинов А, М, G постепенно увеличивалось относительно данных контрольной группы. Максимального содержания количество иммуноглобулинов А, М, G достигло к 90 дню исследований у телят IV группы, превысив контрольные значения, соответственно, в 1,45 раза (на 0,29 мг/мл), в 1,32 раза (на 0,54 мг/мл) и в 1,82 раза (на 7,74 мг/мл).

Таким образом, применение пробиотика «Споровит» способствует повышению концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ФЕНОЛГЛИКОЗИДНОЙ СТРУКТУРЫ NSA-12 НА СЛИЗИстую ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА КРЫС

А.О. Немцев, Т.О. Мурашко, И.В. Смирнов, А.А. Иванов, П.С. Постников, А.А. Бондарев, А.А. Корнаузов
НИИ биологической медицины, Алтайский государственный университет, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – важнейший компонент анальгетической терапии. Язвенная болезнь является одной из основных проблем при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. С целью изучения кровозлияния эффекта NSA-12 были отобраны животные в пять групп по 10 крыс. Группы получали NSA-12, ацетилсалициловую кислоту (АСК), нимесулид в эквимолярной дозе 0,2 LD₅₀ (49 мг/кг) и индометацин в дозе 5 мг/кг. Контрольная группа получала 2 мл воды. Степень повреждения желудка определяли интегральным показателем количества деструкций по индексу Паулса (ИП). Животные были лишены пищи за 16 часов до исследования, исследуемые вещества вводили однократно за 3 часа до эвтаназии и взятия желудков на анализ. Макроскопическое исследование слизистой оболочки желудков крыс в интактной группе не выявило изменений. В группе, получавшей АСК, обнаружено, что слизистая оболочка гиперемирована, крипты утолщены, имеются мелкоточечные кровоизлияния, эрозии и язвы. У 4 из 10 животных выявлены признаки внутрижелудочного кровотечения, при этом ИП составил 3,56 балла. Изменения в группах получавших нимесулид и индометацин визуально были схожи, при этом ИП составил 1,53 и 0,88 балла соответственно. Введение NSA-12 вызвало лишь гиперемию и участки эрозии в единичных случаях, ИП составил 0 баллов, поскольку эрозии слизистой оболочки отсутствовали. Основываясь на полученных данных можно предположить, NSA-12 является перспективным и безопасным нестероидным противовоспалительным средством.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕНИЛПРОПАНОИДОВ И ИРИДОИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КЛУБНЕЙ ЗОПНИКА КЛУБНЕНОСНОГО

Д.З. Цыренова, В.Б. Хобракова *Институт общей и экспериментальной биологии, Улан-Удэ, Россия*

Одним из приоритетных направлений современной фармакотерапии является разработка новых эффективных малотоксичных растительных иммуномодуляторов. В этой связи перспективным видом сырья является зопник клубненосный – *Phlomis tuberosa* (L.) Moench, клубни которого широко применяются в традиционной и народной медицине как ранозаживляющее и общеукрепляющее средство. Кроме того, известно, что экстракт надземной части зопника клубненосного обладает гепатопротективными свойствами, эфирный и спиртовой экстракты надземной части проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток линии P388 (лейкоз) и асцитного рака Эрлиха. Ранее нами установлена иммуномодулирующая активность сухого экстракта зопника клубненосного при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной азатиоприном. Интересным представляется оценка иммуномодулирующего действия индивидуальных веществ, выделенных из данного растения. Целью работы явилось определение иммуномодулирующих свойств фенилпропаноидов и иридоидов, выделенных из клубней зопника клубненосного. Эксперименты проведены на мышах-самцах линии СВА массой 18–20 г. Действие веществ было изучено на интактных животных, а также животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной азатиоприном, который вводили контрольной группе перорально в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней 1 раз в сутки. Фенилпропаноиды в дозе 1 мг/кг и иридоиды в дозе 10 мг/кг вводили опытным группам мышей на фоне азатиоприна перорально ежедневно в течение 14 дней. Интактная группа животных получала очищенную воду по аналогичной схеме. Состояние клеточного иммунитета оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), гуморального – в реакции антителогенеза, определяемых методом локального гемолиза по А.Д. Cunningham, макрофагального – по фагоцитозу перитонеальных макрофагов мышей в отношении частиц коллоидной туши согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Установлено, что при введении фенилпропаноидов и иридоидов на фоне иммунодепрессии индекс реакции ГЗТ увеличился в 1,5 и в 1,7 раза, абсолютное число АОК – в 1,3 и 1,5 раза, относительное число АОК – в 1,8 и 2 раза, фагоцитарный индекс – в 2 и 1,9 раза, соответственно, по сравнению с уровнем супрессии. Исследуемые вещества не изменяют показатели иммунитета у интактных животных, что присуще лишь истинным иммуномодуляторам, обладающим активностью только при повреждении иммунитета. Таким образом, полученные данные о выраженных иммуномодулирующих свойствах фенилпропаноидов и иридоидов, выделенных из клубней зопника клубненосного, позволяют предположить, что иммуномодулирующий эффект сухого экстракта обусловлен совокупным действием данных веществ.

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ БИОМИКРОИОНОФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ БЫТОВОЙ ТОКСИКОМАНИИ

В.И. Бондарчук *Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия*

Проблема борьбы с курением табака, разработка новых инновационных технологий и более эффективных методов лечения этой бытовой токсикомании, технических средств их обеспечения и внедрения в широкую клиническую практику приобретает сейчас большое медико-социальное значение. Проведены клинические исследования диагностического и лечебного характера у 45 амбулаторных и стационарных больных страдающих зависимостью от курения табака (17 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 19 до 76 лет на кафедре рефлексологии и мануальной терапии Российской медицинской академии последипломного образования на базе Московской городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Для повышения эффективности лечения бытовой токсикомании нами предложен,

успешно апробирован и внедрён в широкую клиническую практику новый более физиологичный, не вызывающий осложнений, высокоэффективный и экономичный метод биомикроионофореза оригинальным, не имеющим аналогов в мире многофункциональным аппаратом «Устройство для рефлексотерапии», не требующим для своей работы источников тока. Для седатирования биомикроионофорез осуществляли с применением 2–5% раствора солянокислого новокаина на каждую акупунктурную точку электродом, являющимся приёмником электронов. Для тонизирования биомикроионофорез осуществляли с применением 1% раствора кофеина бензоат натрия в 5% растворе соды на каждую акупунктурную точку электродом, являющимся донатором электронов. В начале проводили биоэнергопунктурную диагностику для определения исходного состояния. Лечебное воздействие – биомикроионофорез проводили не ранее чем через 10–12 часов после последней выкуренной сигареты. Перед началом процедуры проводили рациональную психотерапию с акцентом на укрепление отрицательной установки к курению и изложением основных принципов применяемого метода с целью формирования обратной связи и алгоритма для аутотренинга. В основном использовали аурикулярные акупунктурные точки. В зависимости от наличия заболевания у пациента-курильщика индивидуально могут быть дополнены и другие аурикулярные и корпоральные точки акупунктуры. Воздействие проводили на 9 аурикулярных акупунктурных точек: 1 – «нулевая», 2 – «агрессивность», 3 – точка Дарвина и 6 точек (4–9), расположенных ниже неё на завитке, условно пересекаемых радиальными линиями, исходящими из «нулевой» точки уха с угловыми размерами между ними, соответственно равными 15, 13, 13, 10, 9 и 9°, начиная от линии, проходящей через точку Дарвина. Для поиска акупунктурных точек использовали транспортный метод или детекторную возможность аппарата «Устройство для рефлексотерапии». Учитывая особенности функционирования устройства, биомикроионофорез осуществляли на точки 1, 2, 8, 9 электродом, являющимся приёмником электронов, на точку 7 – попеременно электродами, являющимися донаторами и приёмниками электронов со сменой через каждые 2–3 с, на точки 3, 4, 5, 6 – электродом, являющимся источником электронов. Продолжительность воздействия 1–2 мин на каждую точку в течение 1–2 сеансов. У правой стимулирували точки правого уха, а у левой – левого. У лиц со смешанной или неясной латерализацией проводили два сеанса (на правом и левом ухе) одномоментно или с перерывом в 1 неделю.

При анализе клинических и параклинических данных отмечено, что изменение привычного стереотипа курильщика и купирование абстинентного синдрома у большинства больных отмечалось на первой процедуре биомикроионофореза. После проведенного лечения 81% пациентов не курят в течение года. У 19% больных была необходимость в проведении повторных 1–2 курсов биомикроионофореза. Проведение сеансов биомикроионофореза осуществляется асептично, атравматично, безболезненно, является эффективным, переносится пациентами хорошо, без побочных отрицательных реакций. Каких-либо осложнений или ухудшения состояния у пациентов не отмечено.

Использование метода биомикроионофореза в лечении бытовой токсикомании является высокоэффективным. Сам аппарат «Устройство для рефлексотерапии» соответствует своему медицинскому назначению. Прибор отличаются высокие эксплуатационные технические характеристики, компактность, удобство и простота в обращении, высокая эффективность, многофункциональность, конкурентоспособность, что позволяет широко использовать его в амбулаторных, стационарных, санаторно-курортных условиях и в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий. Представляется перспективным дальнейшее использование этих инновационных технологий в клинической медицине, иммунологии и аллергологии.

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ СВЕРХ НИЗКОИНТЕНСИВНЫХ КВЧ ИЗЛУЧЕНИЙ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ
Ф.А. Пятакович, Т.И. Якунченко, К.Ф. Макконен, О.Ю. Булгакова, И.В. Ломакина, S. Stagnaro, S. Caramel
Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; The International Society of Quantum Biophysical Semeiotics, Riva Trigoso, Italy

Имеется обширная литература по применению нетепловых мощностей КВЧ излучения для лечения широкого круга заболеваний. Положительные эффекты воздействия отмечены при различных длительностях сеансов лечения – от нескольких минут до одного часа, например, при язвенной болезни. Отмечены влияния КВЧ излучения на рост микробной флоры (в низких концентрациях разведения микробной взвеси) и грибов (черной плесени). В научной литературе по миллиметровой терапии дискутируется вопрос об эффективности использования сверхслабых и кратковременных излучений КВЧ-диапазона при интенсивности 10^{-16} – 10^{-20} Вт/см² диода Ганна. В частности, высказываются мнения о том, что положительные результаты в лечении при помощи сверхслабых и кратковременных миллиметровых воздействий, якобы связаны, с эффектом плацебо. Аналитический обзор научных данных свидетельствует о необходимости проведения углубленных исследований по эффекту сверхмалых доз КВЧ воздействия с пересмотром парадигмы взаимодействия с биообъектом краткосрочных и сверх низкоинтенсивных миллиметровых волн. Для решения этого вопроса нами были спланированы специальные исследования, которые были проведены в кооперации с итальянскими коллегами. В этих исследованиях было показано, что прием питьевой воды, активированной посредством краткосрочного, на протяжении 1 мин воздействия, приводит к мобилизации адренергических механизмов регуляции на протяжении, не менее чем последующие 16 ч. Экспериментальные данные также показывают, что кратковременное КВЧ воздействие оказывает влияние на нелинейные процессы динамики биологических систем у субъектов с наследственным риском ИБС, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), и у больных гипертонической болезнью. Такие воздействия изменяют показатели фрактальной размерности изучаемой биосистемы, улучшают гемодинамические показатели микроциркуляции коронарных сосудов и оказывают положительное влияние на показатели риска возникновения ИБС. Были также получены результаты, которые указывают на то, что КВЧ облучение микробной взвеси на протяжении одной минуты исследования приводит в последующем к

кратковременной потере двигательной функции кишечной палочки и утрате качательных (броуновских) движений стафилококков. В контроле эти движения микробов сохраняются. Однако этот феномен никак не сказывался на последующем росте колоний микробов. Резюмируя, полученные нами результаты в настоящем исследовании, а также результаты, полученные нами ранее, свидетельствует об их связи с краткосрочным воздействием сверх низкочастотных миллиметровых волн на человека, а не с эффектом плацебо.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Д.С. Сексенбаев, Б.К. Махатов, М.К. Егизбаев, Р.Т. Тажимурадов, Б.У. Пилалов, У.Ж. Чулпанов

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, Областная клиническая больница, Шымкент, Казахстан

Наши данные основываются на результатах изучения иммунного статуса у 84 больных со свищевой формой хронического посттравматического остеомиелита (64 мужчин и 20 женщин в возрасте от 22 до 45 лет). Длительность заболевания составила: у 12 больных – до 9 месяцев, у 28 – до 2 лет, у 26 – от 2 до 5 лет и у 18 больных – от 5 и более лет. Очаги инфекции локализовались в голени у 24 (28,5%) больных, в бедре – у 36 (42,8%), в плече и предплечье – у 16 (19,2%), в кисти и стопе – у 8 (9,5%) больных. Было проведено количественное определение Т- и В-популяции лимфоцитов (методы спонтанного и комплементарного розеткообразования), а также сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М в сыворотке крови по Манчини (1965). Анализ полученных данных показал что при хроническом остеомиелите наблюдается выраженное угнетение иммунобиологической активности организма. Об этом свидетельствует снижение количественного содержания Т-лимфоцитов крови у больных на 1–3 день после операции и на всех стадиях заболевания. Наблюдалось снижение как процентного, так и абсолютного содержания Т-лимфоцитов на литр крови (26,4% и $0,37 \times 10^9/\text{л}$) по сравнению с количеством этих клеток у больных в контрольной группе (Т-лимфоциты в норме 46,8%, абс. $0,81 \times 10^9/\text{л}$ и В-лимфоциты 12,1%, абс. $0,28 \times 10^9/\text{л}$). На 14–15 день эти показатели составили 34,2% и абс. $0,49 \times 10^9/\text{л}$. Для повышения общей иммунологической реактивности больных мы проводили комплекс общепринятых лечебных мероприятий (секвестрэктомия, дренирование и промывание свищевых ходов антисептическим раствором «Фубомин» и направленная антибиотикотерапия). Кроме того, сюда включались средства специфической и неспецифической стимуляции иммунитета: полноценное белковое питание, витаминотерапия, гемотрансфузия, иммунизация антистафилококковой плазмой. Восьми больным вводился гамма-глобулин по 3,0 мл внутримышечно в течение 3х дней по схеме в сочетании с активной антибиотикотерапией. В течение трех лет у этих больных рецидива не наблюдалось. У больных, получивших гамма-глобулин, отмечалось более гладкое течение, быстро нормализовалась температура, уменьшилось количество осложнений со стороны ран.

Таким образом, полученные результаты могут служить основанием для дальнейшей разработки комплекса иммунобиологических тестов с целью прогнозирования течения остеомиелитического процесса у больных в клинике.

ОБМЕН ИНФОРМАЦИЕЙ ИЗ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДА В РАМКАХ ЭЛЕКТРОННОГО МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

О.В. Сергеева, Т.В. Косенкова

Главное бюро медико-социальной экспертизы по Воронежской области, Воронеж, Россия

В 2003 году в Воронежской области была сформирована электронная база данных «Учёт инвалидов». Она отражала форму протокола МСЭ и не располагала сведениями об индивидуальных программах реабилитации инвалидов (ИПР). Но электронное взаимодействие представлялось наиболее интересной с точки зрения обмена информацией по ИПР, и в 2010 г. нами была разработана база данных «ИПР». Это позволило обрабатывать информацию о нуждаемости в технических средствах реабилитации (ТСР) для определения потребности в ТСР в регионе. С 2012 года поддерживается защищённый канал связи (VipNet-сеть) для передачи информации в формате dbf-файлов с Департаментом социальной защиты региона. В межрайонных бюро МСЭ нет защищённых каналов связи, и сведения передаются на flash-носителях в районные отделения соцзащиты, а оттуда уже информация направляется по защищённым каналам в Департамент. С 2013 г. наше учреждение работает в единой автоматизированной системе, сейчас тестируется передача данных в формате xml-файлов. Сейчас, когда сочетается использование защищённых каналов связи и перенос сведений на flash-носителях, становится возможным дальнейшее развитие межведомственного взаимодействия по Приказу Минтруда России от 21.08.2015 г. № 528н [1], во исполнение положений Конвенции о правах инвалидов [2].

Литература

1. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 21 августа 2015 г. № 528н. ГАРАНТ.РУ: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/646884/#ixzz3mAMi7inq>.
2. Конвенция о правах инвалидов, принятая Резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН от 13 декабря 2006 г. № 61/106 (по состоянию на 26 октября 2012 г.) 29 с., 2012.

**ВЛИЯНИЕ ТЕХНОГЕННОГО ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
И КОРТИЗОЛУ МУЖЧИН**

Р.Г. Федина, В.И. Хаснулин, Е.Л. Потеряева *Новосибирский государственный медицинский университет;
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия*

Новосибирск – крупный промышленный центр Западной Сибири с прогрессирующим ухудшением экологической ситуации и обострением социально-экономических факторов. В Новосибирске в пределах однородной климатогеографической области могут формироваться районы с принципиально разными условиями внешней среды, что естественным образом сказывается на окружающих (Р.Г. Федина, 1996). В последние годы все большее внимание уделяется влиянию факторов окружающей среды на здоровье мужского населения, что обусловлено высокой его заболеваемостью и смертностью. Цель исследования: выявить влияние техногенного экологического стресса на метаболические характеристики и глюкокортикоидный гормон надпочечников – кортизол. Обследовано 1058 практически здоровых мужчин-доноров в возрасте 18–59 лет, проживающих в районах с разной экологической загрязненностью. Определяли в сыворотке крови концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и глюкокортикоидного гормона (КОР). Выявлено, что у мужчин, проживающих в экологически неблагоприятных районах повышены концентрации ОХС ($p < 0,01$), ХС ЛПНП ($p < 0,03$), ТГ ($p < 0,05$), НЭЖК ($p < 0,003$), ДК ($p < 0,02$), МДА и КОР ($p < 0,001$), а концентрация ХС ЛПВП ($p < 0,01$) снижена, что свидетельствует о наличии дислипидемии у мужчин, проживающих в районах с экологическим неблагополучием (районы с превышением экологической загрязненности). Большие нарушения липидного обмена при повышенной концентрации кортизола у мужчин, проживающих в экологически неблагоприятных районах подтверждает положение о меньшей стрессоустойчивости, а также об относительной недостаточности адаптационных процессов. При обследовании, диагностике и выявлении лиц с факторами риска необходимо учитывать район проживания мужчин.

Календарь конференций



26–29 апреля 2017
X ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС
ПО АСТМЕ, АЛЛЕРГИИ
И ИММУНОПАТОЛОГИИ
Нью-Йорк, США



ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИММУНОПАТОЛОГИИ
СОЮЗ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ
117513 Москва, ул. Островитянова, 4



(7-495) 735-1414



(7-495) 735-1441



info@wipocis.org (регистрация, проживание, оплата)
wipocis@mail.ru (тезисы, научная программа)

Регистрация и отправка тезисов
в режиме онлайн на сайте

WWW.ISIR.RU

с 1 сентября 2016

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абатов Н.Т. 377
Абатова А.Н. 377
Абугалиев К.Р. 377
Азиатцева В.В. 384
Акинфиев И.Б. 385
Албегова Д.З. 371, 372
Албегова Ж.К. 372
Алексеев А.А. 401
Алексеев Е.А. 378, 380
Алтынбеков О.М. 408
Аманова М.Б. 406
Андина С.С. 404
Андреева А.В. 387, 408
Андреева И.И. 374
Артыкова Н.Я. 406
Арутюнов А.В. 391
Асамиданов Е.М. 377
Аскерова Д.М. 399
Ахмалудинова Л.Л. 377
Ахмедова Дж.И. 399
Ахметова Г.М. 398
Аширов Б.О. 390
Ашрафова К.Н. 399
- Бабцева А.Ф. 381, 394, 397
Бадиров Р.М. 377
Бажора Ю.И. 375
Байкова А.О. 398
Балаболкин И.И. 393
Балмасова И.П. 385
Басова Л.А. 406
Башкина О.А. 395
Бгатова Н.П. 393
Беляева Н.М. 388
Бердичевская Е.М. 375
Беслеков У.С. 391
Бияк А.С. 392
Большова Е.В. 393
Бондарев А.А. 407, 409
Бондарчук В.И. 409
Борисенко Е.П. 397
Босиева А.Р. 391
Бочаров Г.А. 384
Будаева Е.Р. 405
Булгакова В.А. 393
Булгакова О.Ю. 410
Бурмистрова Д.А. 387, 404, 405
Бутова Б.Г. 403
Быков И.М. 378, 380
Быков М.И. 400
- Василевский И.В. 395
Веселов В.В. 382
Веселовский П.В. 400
Волкова О.Е. 385
Володько Н.А. 383
Волчкова И.Л. 384
- Воронина О.Л. 404
- Гаджиева А.С. 399
Гончарова И.Н. 378
Гончарук С.Ф. 375
Горбенко О.М. 388
Гордова В.С. 406
Горячева К.В. 400, 402, 403, 407
Горячева М.В. 400, 402, 403, 407
Гребенников Д.С. 384
Григорьев В.А. 377
Григорьева М.Н. 393
Гришина И.Ф. 385, 386, 401
Гумилевский Б.Ю. 389
Гурикова И.А. 386, 401
- Давидович С.Г. 395
Дащук А.М. 378
Дементьева Ю.Н. 400
Джалилова Г.А. 399
Добржанская Е.И. 378
Должикова И.В. 383
Донецкова А.Д. 372
Доронин Н.Г. 386
Дружинин И.Б. 393
Дыдышко Е.И. 381
- Егизбаев М.К. 411
Елисеева Т.И. 393
Еремина А.В. 393
Ермакова О.В. 393
- Жарин В.А. 378
Жумабек Н.Ж. 390
- Зембатова С.Х. 388
Земсков В.М. 401
Зенкина А.С. 381
- Иванов А.А. 409
Иванова О.А. 398
Илимова А.К. 390
Иноземцев А.Н. 373
Исангужина Ж.Х. 395
- Кадырова Д.Ш. 379
Калашникова Т.А. 374
Калиева А.Т. 395
Калмыкова А.С. 379
Кампос Е.Д. 383
Капустина Т.В. 403
Каркавина М.В. 400, 402, 403
- Касьяненко А.В. 375
Каукинов Б.Н. 377
Кейно В.В. 407
Кенкишвили А.О. 371
Ким А.В. 384
Киселева Н.М. 372, 373
Киселева Т.С. 389
Кислицын А.А. 384
Кит О.И. 389, 391
Климов Л.Я. 379
Клочкова-Абельянц С.А. 403
Ковалева С.В. 383, 396, 397
Козлов И.Г. 371, 372
Козлов Л.В. 404
Козлова М.Н. 401
Колесникова Н.В. 383
Комарова Е.Ф. 389, 391
Конович Е.А. 388
Кононенко В.И. 389
Константинова А.В. 383
Корнаухов А.А. 409
Косенкова Т.В. 411
Костина Е.М. 376
Костюченко Л.А. 400, 402, 403
Коцоба Т.Э. 400, 402, 403
Красильникова С.В. 393
Круглый Б.И. 371
Кузнецова Е.В. 390
Кузнецова М.П. 400, 402, 403
Кузьменко Л.Г. 372
Кулиева С.А. 399
Кусельман А.И. 400
- Лазаренко Л.Л. 377
Лаптев О.С. 371, 372
Лекарева Л.И. 382
Линькова Н.С. 371
Липатова Л.В. 403
Логонов Д.Ю. 383
Ломакина И.В. 410
Ломтатидзе Л.В. 383, 396
Лучникова Т.А. 380
- Макаров С.В. 402
Макконен К.Ф. 410
Максимов А.Ю. 389, 391
Малова Е.С. 388
Малолеткина Т.С. 402, 403
Мальшева Л.В. 393
Маринкин И.О. 388
Маркарова И.В. 379
Масальский С.С. 379
Махатов Б.К. 411
Медведева М.В. 392
Мехтиева С.А. 398
Минина Е.С. 394
Митковская О.А. 379

- Мороз Б.Т. 377
Морозова Т.С. 385, 386, 401
Мурашко Т.О. 409
Мустафаев М.Ш. 392
Мустафаева Н.А. 393
- Настуева А.М. 392
Немцев А.О. 409
Нестерова И.В. 373, 383, 396, 397
Николаева О.Н. 387, 408
Новиков Д.К. 382
Новиков П.Д. 394
Новикова В.И. 394
Новикова Н.А. 393
Новоселецкая А.В. 373
Носова Т.В. 393
Нухаев Т.Е. 379
- Образцов И.В. 388
Обухова О.О. 388
Огай В.Б. 377
Орлова Е.А. 376
Охременко О.С. 381
- Павлова С.И. 372
Павлюченко И.И. 381
Пакус Д.И. 391
Панасенкова Ю.С. 381
Панкратова Л.Э. 384
Панов П.В. 398
Панова Л.Д. 398
Пилалов Б.У. 411
Плескановская С.А. 406
Пожидаева А.А. 393
Поздняков И.М. 388
Попов К.А. 378, 380
Постников П.С. 409
Потеряева Е.Л. 412
Приходько О.Б. 380, 381, 394, 397
Прожерина Н.Г. 377
Пустовая Н.А. 378
Пятакович Ф.А. 410
- Рагимова Н.Д. 398
Романцова Е.Б. 381, 394, 397
Ромашенко И.А. 404
Рябова А.Ю. 382
- Савинков Р.С. 384
Сайгафарова Г.С. 408
Самолевская А.М. 398
Сангидорж Б. 375
Саранова М.Ю. 390
- Свиридов И.В. 407
Северин Е.С. 371
Северин С.Е. 371
Сексенбаев Д.С. 390, 411
Селиверстова Е.Н. 395
Семенов А.Н. 404
Сеньчева Н.А. 402, 403
Сергеева В.Е. 406
Сергеева О.В. 411
Серебряная Н.Б. 403
Сивакова Н.А. 403
Сизякина Л.П. 374
Симонова А.В. 372
Скепьян Е.Н. 395
Смирнов И.В. 407, 409
Смирнова О.В. 382
Смородченко А.Д. 406
Смыслова З.В. 372
Снарская Е.С. 390
Соловьева А.А. 400
Степаненко Г.А. 377
Степукова А.С. 375
Стройкова Т.Р. 395
Султангазин Г.М. 408
Султанова Д.А. 398
Суржикова Г.С. 403
Сухина М.А. 388
Сысоев К.А. 377
- Табаква И.В. 387, 405
Тагиева Н.Г. 399
Тажимурадов Р.Т. 390, 411
Тамбовцева А.А. 375
Тарновская С.И. 371
Татарина Н.К. 407
Татаурщикова Н.С. 375
Тимофеева Е.С. 397
Ткаченко С.Б. 390
Третьякова Р.М. 384
Трунов А.Н. 388, 393
Трунова Л.А. 388
Тулегенова Г.А. 395
Тухватулин А.И. 383
- Уваренков Э.В. 400
Усупжанова Д.Ю. 405
Уханова О.П. 379
- Фаворская И.А. 387
Федина Р.Г. 412
Фомина Л.В. 378
Франчук И.М. 383
- Хавинсон В.Х. 371
- Хараева З.Ф. 392
Хаснулин В.И. 412
Хобракова В.Б. 405, 407–409
Хутиев Ц.С. 391
Хутиева И.К. 391
- Цераиди Н.Ф. 387
Цибирова Л.И. 400, 402
Цибирова Л.И. 403
Цицуашвили М.Д. 371, 372
Цыдендамбаев П.Б. 408
Цыренова Д.З. 408, 409
- Черданцев А.П. 400
Черешнев В.А. 384
Черникова Л.Л. 378
Черных В.В. 393
Чудилова Г.А. 383, 396
Чулпанов У.Ж. 411
Чурилова Л.А. 402, 403
- Шабалова Д.В. 398
Шадлинский В.Б. 393
Шаймухаметов М.А. 408
Шапина М.В. 388
Шаповалова Т.Г. 382
Шашина М.М. 382
Шваюк А.П. 388
Швыдченко И.Н. 375
Шевченко А.Н. 391
Шестакова И.В. 385
Шинкарева О.Н. 396, 397
Широких К.Е. 388
Шишкина Н.С. 401
Шовкун Л.А. 383
Шубина В.И. 388
Шумахер Г.И. 400, 402, 403
Шунк А.А. 407
- Щебляков Д.В. 387, 404, 405
Щербакова И.В. 404
Щербинин Д.Н. 404
- Эфендиева М.З. 399
- Якунченко Т.И. 410
Ящук К.В. 400
- Caramel S. 410
Stagnaro S. 410