



Аллергология и иммунология

Том 17 № 1
2016

Редакционная коллегия

Главный редактор

Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габибов, 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 17 № 1
Март 2016

Volume 17 Number 1
March 2016

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

© 2016 Российская академия наук
© 2016 Всемирная организация по иммунопатологии
© 2016 Союз аллергологов и иммунологов СНГ
© 2016 Издательство «Медицина–Здоровье»

Аллергология и иммунология

Том 17 № 1
Апрель 2016

Статьи и обзоры		Full Papers and Reviews	
Т.А. Славянская, В.В. Деркач	4	T.A. Slavyanskaya, V.V. Derkach	
<i>Стратегия лечения атопического дерматита: из прошлого в будущее</i>		<i>Strategy in treatment of atopic dermatitis: from past to future</i>	
И.П. Балмасова, Р.И. Сепиашвили	12	I.P. Balmasova, R.I. Sepiashvili	
<i>Цитомегаловирус и естественные киллеры: новые подходы к проблеме</i>		<i>Cytomegaloviruses and natural killer cells: new approaches to the problem</i>	
И.В. Нестерова	18	I.V. Nesterova	
<i>Иммуномодулирующая терапия направленного таргетного действия: сегодняшняя реальность и перспективы</i>		<i>Target immunomodulating therapy: modern reality and prospects</i>	
С.В. Сальникова, Т.А. Славянская, И.А. Балдуева, Н.А. Авдонкина	21	S.V. Sal'nikova, T.A. Slavyanskaya, I.A. Baldyeva, N.A. Avdonkina	
<i>Инновационные технологии в лечении рака мочевого пузыря</i>		<i>Innovation techniques in bladder cancer treatment</i>	
С.В. Тиллиб	3	S.V. Tillib	
<i>Адаптированные однодоменные антитела для инновационных биотехнологий</i>		<i>Adapted single domain antibodies for innovated biotechnologies</i>	
Тезисы докладов конгресса		Congress Abstracts	
Тезисы докладов XXII Всемирного конгресса по клинической патологии и реабилитации в медицине (Дубай, ОАЭ, 5-11 февраля 2016)	30	Abstracts of the XXII World Congress on Clinical Pathology and Rehabilitation in Medicine (Dubai, UAE, February 5–11, 2016)	
Авторский указатель	84	Author Index	
Памяти Л.А. Труновой		To the Memory of Liliya Trunova	
Расписание циклов повышения квалификации врачей различных специальностей и медсестер на кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов (2016)		Chair of Allergology and Immunology, Russian University of Peoples' Friendship, Schedule of Postgraduate Education Courses (2016)	

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ИЗ ПРОШЛОГО В БУДУЩЕЕ

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

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Институт иммунофизиологии, Москва

³Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

Данная работа посвящена анализу последних достижений в области изучения иммунопатогенетических, патофизиологических и этиопатогенетических особенностей, лежащих в основе развития atopического дерматита (АД). В обзоре представлены современные методы лечения АД, среди которых особое место уделено аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Разработка руководящих принципов АСИТ для больных АД, а также расширенный клинический опыт с проведением рандомизированных исследований являются необходимыми. Показана перспектива использования комбинированной иммунотерапии, сочетающей АСИТ и иммуномодулирующие препараты, которая позволяет не только действовать на механизмы аллергического воспаления, но и восстанавливать иммунные повреждения, влияющие на длительность и тяжесть АД. Комбинированное применение АСИТ с иммуностимуляторами или другими биопрепаратами может революционизировать терапию лиц с аллергическими заболеваниями, обеспечивая более целенаправленное лечение в будущем. Включение АСИТ в комплексную программу терапии является обоснованным только при аллергической форме АД. Стратегия и тактика лечения больных АД в будущем будет базироваться на тщательном предварительном отборе пациентов с установлением конкретных иммунопатологических нарушений, определении потенциальных мишеней для лечения и индивидуальной комплексной программе, основанной на таргетной терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит, аллергенспецифическая иммунотерапия, подкожная/сублингвальная иммунотерапия, стратегия и тактика лечения, таргетная терапия.

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

УДК 616.5-002,616.5-008,616-08-039.34,616.37

Известно, что atopический дерматит (АД), как правило, возникает в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к atopическим болезням. Заболевание имеет рецидивирующее течение и сопровождается изнурительным зудом, что, как и в случае с бронхиальной астмой (БА) [27, 102], приводит к физической и психоэмоциональной дезадаптации пациента и его семьи [24, 106]. Приобретая хроническое течение с частыми рецидивами, болезнь сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет. Тяжелые формы АД резко снижают качество жизни больного и всей его семьи [2, 11–13, 42]. У 40–50% детей, страдающих АД, впоследствии развивается БА, поллиноз и/или аллергический ринит (АР). Патогенез АД является многофакторным, его развитие протекает на фоне разнообразных и взаимообусловленных иммунологических, психофизиологических, биохимических и других патологических процессов, из которых нарушение функции кожного барьера имеет важное значение [39, 47, 64, 76, 104]. Сочетанное влияние множества наследственных и внешних факторов определяет вероятность развития заболевания и тяжесть его течения [1, 4–10, 23].

В настоящее время обосновывается представление об atopии как о феномене, в развитии которого принимают участие как иммунные, включающие дисбаланс Th1/Th2 и повышение IgE, так и многочисленные неиммунные механизмы [2, 30, 69, 72, 80, 106]. К последним, в частности, относится повышение проницаемости кожи при АД, связанное с нарушением процесса кератинизации вследствие дефекта синтеза гена филагтрина (FLG) [24, 46, 53]. В многочисленных работах подчеркивается, что ослабление барьерной функции кожного покрова у пациентов с мутациями в гене FLG способствует повышенному проникновению аллергенов трансдермальным путем, следствием чего могут являться изменения показателей аллергического воспаления в коже, в частности цитокинов как основных регуляторов atopического процесса на местном уровне [3, 22, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 61, 79, 81, 99]. Было обнаружено, что Th2 цитокины ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-25, участвующие в аллергическом ответе, уменьшают содержание FLG в кератиноцитах *in vitro* [61]. *In vivo* значение этих результатов было подтверждено наблюдением, где у мышей с повышенной экспрессией STAT6, являющегося регулятором действия ИЛ-4 и ИЛ-13, отмечали запрет экспрес-

сии FLG через подавление дифференцировки кератиноцитов [74, 80, 94]. Разнообразные иммунные и воспалительные ответы, вероятно, модулируют экспрессию FLG и вносят вклад в дисфункцию барьера кожи. Исследования последних лет дают новый стимул к пониманию роли FLG и поиску других структурно-связанных белков в эпидермальной дифференцировке и барьерной функции кожи.

Установлено, что существует значимая связь между нарушениями в эпидермальном барьере и риском раннего развития АД, тяжелым и упорным течением заболевания [46]. Это вызвано взаимодействием поврежденного барьера кожи и аллергического воспаления, в котором доминирует Th2-тип иммунного ответа. Th2-лимфоциты вырабатывают цитокины, особенно ИЛ-4, ИЛ-5, и ИЛ-13, которые обнаруживаются как в пораженной, так и в непораженной коже в острую фазу воспаления. В хроническую фазу АД преобладают повышенные уровни ИФН γ и ИЛ-12, что характерно для Th0/Th1 доминирования [78]. В последнее время значительное внимание уделяется изучению роли различных хемокинов [78], дендритных клеток [103], кератиноцитов [33, 78, 110], Th9, Th17 и Th22 клеток [55, 79, 103] в патогенезе АД. Многочисленные исследования показали, что у пациентов с АД нарушения на уровне иммунной системы являются причиной повышенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям, которые усугубляют течение заболевания [25, 71, 111]. Чтобы избежать неконтролируемого роста микробов, организм человека вырабатывает антимикробные пептиды (АМП), такие как β -дефензины (HBD-2 и HBD-3), а также кахилецидин (hCAP18/LL-37) [24, 33], которые обладают прямой антимикробной активностью, с одной стороны, и вызывают множество противовоспалительных реакций (выброс цитокинов, хемотаксис, воспаление, ангиогенез и реэпителизация), с другой.

Атопический дерматит и аллергены

Этиопатогенетические основы АД до сих пор широко обсуждаются. Большинство авторов отмечают важную патогенетическую роль IgE-опосредованных механизмов гиперчувствительности по отношению ко многим пищевым, бытовым и/или аллергенам окружающей среды. Около 80% пациентов с АД сенсибилизированы против сезонных или круглогодичных аэроаллергенов, которые могут играть ключевую роль в запуске или сохранении кожных проявлений заболевания. Однако устранение пыльцевых аллергенов – аэроаллергенов (клещи домашней пыли, пыльца растений и трав) – является проблематичным.

Среди наиболее важных этиологических факторов развития АД, которые находятся в непосредственной близости от человека, – аллергены клещей домашней пыли (АКДП) и продукты их жизнедеятельности. Эти аллергены ответственны за развитие аллергических реакций при таких заболеваниях, как АР, БА и АД. Установлено, что около 5% населения чувствительно к АКДП. Благодаря высокой ферментативной активности, АКДП способны проникать через нарушенный эпидермальный барьер кожи пациентов с АД, получая доступ к иммунным клеткам. АКДП вызывают аллерги-

ческие реакции как немедленного, так и замедленного типов, которые способствуют ухудшению течения АД [29]. Для взрослых пациентов с АД было показано, что уменьшение воздействия АКДП в течение года улучшает некоторые клинические симптомы заболевания, но не оказывает влияния на активность заболевания. Это исследование подтвердило значимую роль АКДП в развитии и поддержании симптомов АД. Вместе с тем АКДП и другие аэроаллергены успешно используют в качестве потенциального профилактического и терапевтического варианта для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при лечении пациентов с АД [26, 29, 70, 82, 85].

Лечение атопического дерматита

Лечение АД является нелегкой задачей, поскольку особенно тяжелые, непрерывно-рецидивирующие формы заболевания являются устойчивыми как к системной, так и к наружной терапии.

На протяжении длительного времени лечение аллергических заболеваний (АЗ) было направлено, в основном, на устранение действия провоцирующих факторов и коррекцию развития патофизиологических механизмов. В большинстве случаев разработанные стандартные схемы применения различных групп препаратов позволяют контролировать состояние больных АД и купировать основные симптомы заболевания. Однако они не устраняют патогенетические механизмы аллергического воспаления, клинически недостаточно эффективны, высокочувствительны, нередко трудновыполнимы и могут приводить к развитию побочных реакций. Существует настоятельная необходимость в эффективных и безопасных методах лечения АД, которые давали бы возможность раннего вмешательства и длительного контроля над течением заболевания [105, 107, 108].

Успешный контроль АД требует комплексного подхода к терапии. Важную роль в лечении АД играет базисная терапия (БТ) с использованием эмолиентов, противовоспалительных, симптоматических и других средств. БТ при АД ориентирована на местное увлажняющее лечение и элиминацию специфических и неспецифических провоцирующих факторов. Противовоспалительное лечение, основанное на современных глюкокортикостероидах и ингибиторах кальциневрина, используется для управления заболеванием при обострениях, а в последнее время и в качестве упреждающей терапии в отдельных случаях. Кортикостероиды остаются оплотом терапии, но ингибиторы кальциневрина (Такролимус и Пимекролимус) являются предпочтительными при определенных локализациях. Системное противовоспалительное лечение – вариант для тяжелых резистентных случаев. Некоторые пациенты нуждаются в дополнительном противозудном лечении. Микробная колонизация и суперинфекция могут вызывать обострение заболевания и тем самым оправдать использование дополнительной антимикробной терапии. При тяжелом течении АД и резистентности к проводимой терапии рекомендовано применение системных иммуносупрессоров (Циклоспорина, Азатиоприна) и фототерапии [24]. Однако данные схемы терапии нередко оказываются не только неэффективными и не учитывающими индивидуальные особенности течения

заболевания, но и приводящими к развитию нежелательных явлений. Инновационные методы лечения включают использование барьерной терапии, новых антистафилококковых препаратов и иммуномодулирующих агентов (цитокины, хемокины, препараты, модулирующие ответ Т-клеток, анти-IgE терапия и др.), нетрадиционных противозудных агентов, пробиотиков. Аджьювантная терапия включает в себя УФ-излучение с длиной волны предпочтительно UVA1 или UVB 311 нм, фототерапию. Диетические рекомендации должны быть конкретными и назначаться только индивидуально при диагнозе пищевой аллергии [34, 37, 65, 75, 91–93, 95, 109]. В соответствии с международными согласительными документами терапия АД у детей на современном этапе базируется на элиминации причинно-значимых аллергенов, проведении системной фармакотерапии, наружной терапии, реализации образовательных программ для родителей.

Несмотря на то, что в течение длительного времени АД был исключен из списка показаний для АСИТ из-за предполагаемых побочных эффектов и нежелательных обострений симптомов заболевания, в настоящее время в системе комплексного лечения АД ей уделено особое место. АСИТ является единственным противоаллергическим лечением, действующим на все патогенетически значимые звенья аллергического воспаления и обладающим длительным профилактическим эффектом после завершения терапии. Благодаря АСИТ формируется снижение гиперчувствительности к аллергену, происходит угнетение признаков аллергического воспаления и перестройка иммунного ответа.

Первые обнадеживающие рандомизированные исследования с использованием подкожной АСИТ (ПКИТ) у детей и взрослых с АД появились еще в 70-х годах прошлого века [67]. За последние 20 лет было проведено достаточно много разрозненных открытых пилотных исследований в этом направлении. В них была подтверждена клиническая эффективность ПКИТ с аэроаллергенами (АКДП, аллергены пыльцы трав, березы, полыни) при длительном (от года до трех лет) лечении детей и взрослых с умеренным и тяжелым АД либо АД, протекающим на фоне АР и БА, где ПКИТ использовали в качестве дополнительного терапевтического подхода к БТ [21, 35]. Во всех работах были получены хорошие результаты, что позволило авторам считать ПКИТ весьма перспективным методом борьбы с воспалением кожи и действительно эффективным и безопасным альтернативным методом лечения больных АД, имеющим IgE-опосредованную аллергию к аэроаллергенам. Кроме того, в работах было показано, что использование ПКИТ приводило к значительному сокращению доз кортикостероида при БТ.

В последние годы, чтобы решить проблему побочных реакций, которые редки, но возможны при традиционной ПКИТ, в качестве более безопасной опции к ПКИТ была введена сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) [31, 77]. Лечение СЛИТ хорошо переносится, распространенные побочные эффекты являются локальными, в основном, это реакции в полости рта либо в желудочно-кишечном тракте. Системные реакции, связанные с кожей, дыхательными путями либо анафи-

лаксией, крайне редки [48–50]. Профиль безопасности и эффективность СЛИТ у детей с легкой и умеренной формами АД, индуцированного АКДП, указывали на то, что СЛИТ можно рассматривать как реальный вариант лечения больных с АЗ, включая АД [31, 32, 60, 86, 88–90]. К 2014 году доказательства эффективности СЛИТ для лечения различных АЗ основывались уже на результатах 77 клинических испытаний и 7 мета-анализов [88].

Современная стратегия лечения АД – это системный, комплексный подход к заболеванию, который включает наружную терапию (увлажнение кожи, топические противовоспалительные препараты), системную фармакотерапию (препараты, снимающие зуд кожи, антибактериальные), системную иммунотерапию (иммунодепрессанты и АСИТ), фототерапию.

Однако, исходя из современных представлений о патофизиологических механизмах развития АЗ, для решения неудовлетворенных потребностей при их лечении в настоящее время рассматривают две основные стратегии – это использование АСИТ, которая направлена на долгосрочную специфическую модуляцию иммунного ответа в сторону иммунной толерантности к причинно-значимым аллергенам [17, 19], и биологических модификаторов иммунного ответа для уменьшения патологических иммунных реакций. Комбинированные стратегии, использующие оба эти подхода, могут обеспечить успешное управление АЗ [14, 17, 35, 63] и АД, в частности. Комбинированное применение АСИТ с иммуномодулирующими или другими биопрепаратами может революционизировать терапию лиц с АЗ, обеспечивая более целенаправленную терапию в будущем [87].

В этой связи на первое место в лечении пациентов с АД выходит индивидуальная таргетная терапия, которая назначается по результатам предварительного обследования и выявленных иммунных и/или неиммунных нарушений [84]. Авторы предлагают распределить всех больных на группы по патогенетически значимому нарушению и в зависимости от этого назначать индивидуальную таргетную терапию. Данный подход обеспечивает возможность составления индивидуальной комплексной программы и позволяет определить тактику дальнейшего лечения АД, направленную на коррекцию выявленных нарушений.

Например, последние исследования в отношении роли ИЛ-31 [58] и агониста гистаминового рецептора 4 (H4R) [54] в патофизиологии зуда при АД открывают потенциально новые терапевтические цели в лечении АД у пациентов, страдающих от упорного зуда, не снимаемого антигистаминными препаратами. Феномен аутореактивности IgE к белкам человека при АД приводит к развитию хронических, тяжелых форм заболевания, и в данном случае пациентам может быть назначена иммунодепрессивная терапия, например, системная терапия Циклоспорином для подавления аутоиммунных реакций [20]. Согласно недавним исследованиям, пациентам с повышенным уровнем IgE в сыворотке крови, с тяжелым течением АД и сопутствующей БА может быть назначена анти-IgE терапия Омализумабом, который связывает свободный IgE и уменьшает тяжесть

заболевания [57]. Новое понимание функции и взаимодействия между клетками воспаления, их цитокинами и медиаторами, в конечном счете, может привести к разработке большего количества обоснованных подходов к лечению АД.

Немаловажное значение имеет определение иммунных нарушений, особенно у больных АД среднетяжелой и тяжелой формами, где высока вероятность присоединения вторичной инфекции. Этим больным также должна быть назначена индивидуальная комплексная программа терапии, адекватная выявленным нарушениям. Наш опыт применения комбинированного лечения детей 5–18 лет со среднетяжелой и тяжелой формами АД и сенсibilизацией к АКДП также показал положительные результаты [13, 43, 98]. В план лечения, кроме БТ и ПКИТ, дополнительно был включен препарат, обладающий иммуномодулирующим эффектом – ИМ [44, 45].

Поскольку у данной группы детей до лечения отмечали не только сдвиг в показателях Т-клеточного звена в сторону Th2, но и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, то для своих клинических исследований мы выбрали иммуномодулятор Ликопид, мишенью которого были отдельные звенья клеточного и гуморального иммунитета. В частности, Ликопид обладает способностью активизировать деятельность фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов – основного звена клеточного иммунитета), которые поглощают и растворяют внутри своих клеток возбудителей инфекций. Стимулирование В- и Т-лимфоцитов приводило к активизации остальных звеньев иммунитета, в частности, к выработке антител к различным возбудителям инфекции. Эти свойства Ликопида способствовали значительному уменьшению присоединения вторичной инфекции у детей со среднетяжелой и тяжелой формами АД, а также изменяли структуру обострений АД в сторону преобладания легких.

Выполненные исследования показали, что использование патогенетически обоснованной терапии способствует активации синтеза ИФН γ и уменьшению уровня сенсibilизации организма, торможению развития аллергического воспаления путем снижения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, стимулирующих секрецию IgE и участвующих в иммунных реакциях Th2 типа.

Использование комбинированной иммунотерапии (КИТ), сочетающей в себе использование ПКИТ и ИМ на фоне БТ, позволило проводить ПКИТ по ускоренной схеме и значительно повысить клиническую эффективность по сравнению с группой детей, где использовали только один метод лечения – БТ, – либо ПКИТ на фоне БТ. В группе детей с АД, получавших не менее трех лет КИТ, регистрировали значительное снижение индекса SCORAD, уменьшение числа обострений, объема БТ при отсутствии нарастания явлений АД и стационарной помощи, улучшение качества жизни, а также долгосрочный эффект от лечения (период наблюдения более 5 лет). Кроме того, КИТ была эффективна фармакоэкономически [40, 41].

Хотя исследования указывают на благотворное влияние АСИТ с конкретными аллергенами при лечении АД, этот метод пока еще не принят в качестве рутинной методологии, поскольку имеющиеся результаты имели дихотомический характер. Однако, по крайней мере, для пациентов с IgE-опосредованным АД на аэроаллергены, особенно у детей, АСИТ должна рассматриваться в качестве дополнительного превентивного метода, обеспечивающего защиту от развития атопии [96, 97]. Опубликованные недавно рандомизированные результаты совместного использования двух методов (ПКИТ и СЛИТ) у детей для лечения БА и АР [68] показали наилучшую эффективность по сравнению с использованием монометода (отдельно ПКИТ либо СЛИТ) или БТ. Новая интерпретация метода АСИТ оказалась наиболее перспективной, так как совмещала возможности обоих способов проведения иммунотерапии: ПКИТ быстро потенцировала толерогенность к причинно-значимым аллергенам на начальной стадии лечения, а СЛИТ в дальнейшем обеспечивала безопасность при длительном применении. Этот метод также заслуживает внимания и при проведении АСИТ больным АД, но, безусловно, необходимо проведение рандомизированных исследований, подтверждающих его эффективность.

Последние фундаментальные достижения иммунологии и аллергологии сделали стремительный прорыв в области раскрытия основных механизмов АСИТ, а также изучения иммунных и неиммунных механизмов развития АД (генетическая предрасположенность, дефекты кожного барьера, недостатки на уровне врожденного или адаптивного иммунитета, аутореактивность и т. д.), которые способны не только инициировать болезнь, но и влияют на ее длительность и тяжесть течения [46, 47, 62, 73, 84, 101, 103]. В связи с этим новые стратегии лечения АД должны предусматривать проведение комплексной иммунотерапии, включающей применение АСИТ и/или других биологически активных препаратов, способных вмешиваться в патофизиологические процессы, которые лежат в основе развития АД [14–19, 63]. Результаты первых попыток совместного применения обеих стратегий для больных АД, которые были описаны в данном обзоре, продемонстрировали их перспективность. Наши исследования [2, 11–13, 40, 43–45, 98, 100] также показали значительное преимущество такой тактики лечения с использованием комплексной иммунотерапии для детей. Предложенная в работе N. Novak и соавт. классификация подгрупп больных с АД позволяет особенно тщательно провести предварительный отбор пациентов с установлением в каждом случае конкретных нарушений и потенциальных мишеней для лечения АД, что открывает перспективы для разработки индивидуальных комплексных программ, включающих таргетную терапию [83].

Таким образом, индивидуальный подход к комплексному лечению АД с учетом выявленных патофизиологических нарушений может существенно повысить эффективность базисной терапии, на долгосрочную перспективу снизить риск развития тяжелого и хронического течения болезни и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

- Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джима 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.
- 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.
- Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. «Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите.» *Росс. аллергол. журнал* **1**: 3–14, 2015.
- Малашиха Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашиха Н.Ю. «Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция).» *Int. J. Immunorehabilitation* № **2**: 53, 1996.
- Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Жишкарцани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. «Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC.» *Астма* **6(1-2)**: 11, 2005.
- 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.
- Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № **10**: 5, 1998.
- Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе.» *Росс. физиол. эк. им. И.М. Сеченова* **91(8)**: 927, 2005.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № **1**: 14–22, 2008.
- Славянская Т.А., Деркач В.В. «Тяжелые формы атопического дерматита у детей: как избежать осложнений?» *Вест. последипл. мед. образования* **4**: 47–48, 2014.
- Славянская Т.А., Деркач В.В. «Современные подходы к управлению среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом у детей.» *Аллергология и иммунология* **16(2)**: 219, 2015.
- Славянская Т.А., Деркач В.В., Сангидорж Б. «Атопический дерматит у детей: комбинированная иммунотерапия осложненных форм заболевания.» *Росс. иммунол. журнал* **8(17)3**: 727–729, 2014.
- Akdis C.A. "Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance." *Nat. Med.* **18(5)**: 736–749, 2012.
- Akdis C.A., Akdis M. "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy." *J. Allergy Clin Immunol.* **127**: 18–27, 2011.
- Akdis C.A., Akdis M. "Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs." *J Clin Invest.* **124**: 4678–4680, 2014.
- Akdis C.A., Akdis M. "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens." *World Allergy Organization J.* **8(1)**: 17, 2015.
- 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.
- Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. "Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy." *Allergy Asthma Immunol. Res.* **3**: 11–20, 2011.
- Altrichter S., Kriehuber E., Moser J., Valenta R., Kopp T., Stingl G. "Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis." *J. Invest. Dermatol.* **128**: 2232–2239, 2008.
- Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Chung K.Y., Lee K.H. "Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J. Allergy Clin. Immunol.* **132(1)**: 110–117, 2013.
- Barnes K.C., Leung D.Y. "Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression." *J. Allergy Clin. Immunol.* **120**: 150–155, 2007.
- 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.
- Bieber T. "Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine." *Allergy* **67**: 1475–1482, 2012.
- Bokuniewicz M., Leung Dulvio., Bedford D. "Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications." *J. Allergy Clin. Immunol.* **125**: 4–13, 2010.
- Bouton C., Ducommun J. "Specific immunotherapy design questions." *Rev. Med. Suisse* **5(199)**: 832–836, 2009.
- Braido F., Slavyanskaya T., Sepiashvili R., Baiardini I., Canonica G.W. Ch. 28: "Psychological – co-morbid and co-existing." In: *Asthma: Co-Morbidities, Co-existing Conditions and Differential Diagnosis* (Eds.: R.F. Lockey, D.K. Ledford) (Oxford Press) 379–394, 2014.
- 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**: 1288–1296, 2013.
- Bussmann C., Böckenhoff A., Henke H., Werfel T., Novak N. "Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis?" *J. Allergy Clin. Immunol.* **118(6)**: 1292–1298, 2006.
- Kim B.E., Leung D.Y.M. "Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis." *Allergy Asthma Immunol. Res.* **4(1)**: 12–16, 2012.
- 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.C., Ledford D.K., Filho N.R., Valovirta E.J., Yusuf O.M., Zuberbier T., Akhanda W., Almarales R.C., Anstegui 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., Pridantji A., Puy R., Sarmiento L., Scadding G., Schmid-Grendelmeier P., Seberova E., Sepiashvili R., Solé D., Togias A., Tomino C., Toskala E., Van Beever H., Vieths S. "Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009." *Allergy* **64(Suppl 91)**: 1–59, 2009.
- Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., Baena-Cagnani C.E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderon 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.
- Carmi-Levy I., Homey B., Soumelis V. "A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis." *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **41(3)**: 245–253, 2011.
- Chase E.P., Armstrong A.W. "Advances in management of atopic dermatitis: new therapies and novel uses of existing treatments." *Semin. Cutan. Med. Surg.* **31(1)**: 17–24, 2012.

35. Compalati E., Rogkakou A., Passalacqua G., Canonica G.W. "Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review." *Curr. Opin. Allergy*, Moscow, Russia *Clin. Immunol.* **12(4)**: 427–433, 2012.
36. Darsow U., Forer I., Ring J. "Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema." *Curr. Allergy Asthma Rep.* **11(4)**: 277–183, 2011.
37. Darsow U., Lübke J., Taieb A., Seidenari S., Wollenberg A., Calza A.M., Giusti F., Ring J. "European Task Force on Atopic Dermatitis. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis." *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **19(3)**: 286–295, 2005.
38. Darsow U. "Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated." *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **12(6)**: 665–669, 2012.
39. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y., Ivanov A.I., Georas S.N., Cheadle C., Berger A.E., Zhang K., Vidyasagar S., Yoshida T., et al. "Tight junction defects in patients with atopic dermatitis." *J. Allergy Clin. Immunol.* **127**: 773–786, 2011.
40. Derkach V., Slavyanskaya T. "Comparative analysis of pharmacoeffectiveness of various programs of immunotropic therapy of children with atopic dermatitis." *Allergy, Asthma & Immunophysiology: from basic sciences to clinical management.* (Ed. R. Sepiashvili) (MEDIMOND Int. Proc.) p. 43–45, 2013.
41. Derkach V., Slavyanskaya T. "Cost-effectiveness of immunotropic therapy for children with atopic dermatitis." *World Allergy Organization J.* **6(1)**: 228, 2013.
42. Derkach V.V., Slavyanskaya T.A. "Severe atopic dermatitis and quality of life in children during background therapy." *J. Allergy Clin. Immunol.* **131(2) Supplement: AB35**: 129, 2013.
43. Derkach V., Slavyanskaya T. "Combined immunotherapy in children with atopic dermatitis: rationale for application." *Allergy, Asthma & Immunophysiology: from Genes to Clinical Management.* (Ed. R. Sepiashvili) (MEDIMOND Int. Proc.) p. 63–67, 2014.
44. Derkach V., Slavyanskaya T. "Comparative characteristic of effectiveness of immunotherapy of children with atopic dermatitis." *Allergy, Asthma & Immunophysiology: Recent Advances in understanding and Management.* (Ed. R. Sepiashvili) (MEDIMOND Int. Proc.) 45–49, 2015.
45. Derkach V., Slavyanskaya T. "Effectiveness of immunotherapy in children with atopic dermatitis." *Int. J. Immunorehab.* **17(1)**: 9–12, 2015.
46. Elias P.M. "Barrier repair trumps immunology in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis." *Drug Discovery Today: Dis Mech.* **5(1)**: 33–38, 2008.
47. Elias P.M. "Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis." *Ann. Dermatol.* **22(3)**: 245–254, 2010.
48. 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.
49. Epstein T.G., Liss G.M., Murphy-Berendts K., Bernstein D.I. "AAAAI 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.
50. Epstein T.G., Liss G.M., Murphy-Berendts K., Bernstein D.I. "AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008–2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions." *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2(2)**: 161–167, 2014.
51. Gendelman S.R., Lang D.M. "Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system." *Curr. Allergy Asthma Rep.* **15(2)**: 498, 2015.
52. Green C., Colquitt J.L., Kirby J., Davidson P. "Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs more frequent use." *Br. J. Dermatol.* **152(1)**: 130–141, 2005.
53. Gruber R., Elias P.M., Crumrine D., Lin T.K., Brandner J.M., Hachem J.P., Presland R.B., Fleckman P., Janecke A.R., Sandilands A., McLean W.H., Fritsch P.O., Mildner M., Tschachler E., Schmuth M. "Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function." *Am. J. Pathol.* **178**: 2252–2263, 2011.
54. Gschwandtner M., Schakel K., Werfel T., Gutzmer R. "Histamine H(4) receptor activation on human slan-dendritic cells down-regulates their pro-inflammatory capacity." *Immunology* **132**: 49–56, 2011.
55. Gutowska-Owsiak D., Schaupp A.L., Salimi M., Taylor S., Ogg G.S. "Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes." *Br. J. Dermatol.* **165**: 492–498, 2011.
56. Hata T.R., Gallo R. "Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis." *Semin. Cutan. Med. Surg.* **27**: 144–150, 2008.
57. Heil P.M., Maurer D., Klein B., Hultsch T., Stingl G. "Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebocontrolled and double blind pilot study." *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **8**: 990–998, 2010.
58. Henderson J., Northstone K., Lee S. P. "The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study." *J. Allergy Clin. Immunol.* **121**: 872–877, 2008.
59. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., Grant A.V., Boguniewicz M., DeBenedetto A., Schneider L., Beck L.A., Barnes K.C., Leung D.Y. "Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression." *Allergy Clin Immunol.* **124(3, Suppl 2)**: R7–R12, 2009.
60. Incorvaia C., Mauro M., Cappelletti T., Pravettoni C., Leo G., Riario-Sforza G.G. "New applications for sublingual immunotherapy in allergy." *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov.* **3(2)**: 113–117, 2009.
61. Irvine A.D., McLea W.H., Leung D.Y.M. "Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases." *N Engl. J. Med.* **365**: 1315–1327, 2011.
62. Jin H., Oyoshi M.K., Le Y., Bianchi T., Koduru S., Mathias C.B., Kumar L., Le Bras S., Young D., Collins M., Grusby M.J., Wenzel J., Bieber T., Boes M., Silberstein L.E., Oettgen H.C., Geha R.S. "IL-21R is essential for epicutaneous sensitization and allergic skin inflammation in humans and mice." *J. Clin. Invest.* **119**: 47–60, 2009.
63. 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.
64. Kanchongkittiphon W., Gaffin J.M., Phipatanakul W. "Child with atopic dermatitis." *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **114(1)**: 6–11, 2015.
65. Kanny G. "Atopic dermatitis in children and food allergy: combination or causality? Should avoidance diets be initiated?" *Ann. Dermatol. Venereol.* **132(1)**: 1S90–103, 2005.
66. Kasraie S., Niebuhr M., Werfel T. "Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with *Staphylococcal* exotoxins." *Allergy* **65**: 712–721, 2010.
67. Kaufman H.S., Roth H.L. "Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo controlled study." *Ann. Allergy* **32**: 321, 1974.
68. Keles S., Karakoc-Aydiner E., Ozen A., Izgi A.G., Tevetoglu A., Akkoc T., Bahceciler N.N., Barlan I. "A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes." *J. Allergy Clin. Immunol.* **128**: 808–815, 2011.
69. Kim B.E., Leung D.Y.M. "Epidermal barrier in atopic dermatitis." *Allergy Asthma Immunol. Res.* **4(1)**: 12–16, 2012.
70. Kim J., Lee S., Woo S.Y., Han Y., Lee J.H., Lee I.Y., Lim I.S., Choi E.S., Choi B.W., Cheong H.K., Lee S.I., Ahn K. "The indoor level of house dust mite allergen is associated with severity of

- atopic dermatitis in children." *J. Korean Med. Sci.* **28(1)**: 74–79, 2013.
71. Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., Nomicos E., Polley E.C., Komarow H.D. NISC Comparative Sequence Program, Murray P.R., Turner M.L., Segre J.A. "Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis." *Genome Res.* **22(5)**: 850–859, 2012.
72. Kuo I., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. "The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis." *J. Allergy Clin. Immunol.* **131**: 266–278, 2013.
73. Leung D.Y.M. "New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation." *Allergol. Int.* **62**: 151–161, 2013.
74. Leung D.Y.M., Ledford D.K. "Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications." *J. Allergy Clin. Immunol.* **125(1)**: 4–13, 2010.
75. 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.
76. Leung, D.Y.M., Eichenfield, L.F., Boguniewicz, M. "Atopic dermatitis (atopic eczema)." *Fitzpatrick's Dermatol. Gen. Med.* (7th ed. McGraw-Hill: New York) **1**: 146–158, 2008.
77. Mastrandrea F. "The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis." *Am. J. Clin. Dermatol.* **5(5)**: 281–294, 2004.
78. Masuoka M., Shiraishi H., Ohta Sh. "Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines." *J. Clin. Invest.* **122(7)**: 2590–2600, 2012.
79. McAleer M.A., Irvine A.D. "The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease." *J. Allergy Clin. Immunol.* **131**: 280–291, 2013.
80. Mobiusuddin M.S., Ramamoorthy P., Reynolds P.R., Curran-Everett D., Leung D.Y.M. "Increased compound heterozygous filaggrin mutations in severe atopic dermatitis in the United States." *J. Allergy Clin. Immunol. In Practice* **1(5)**: 534–536, 2013.
81. Morshed M., Yousefi S., Simon H.U., Simon D. "Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps." *Allergy* **67**: 1127–1137, 2012.
82. Nankervis H., Pynn E.V., Boyle R.J., Rushton L., Williams H.C., Hewson D.M., Platts-Mills T. "House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema." *Cochrane Database Syst. Rev.* **19(1)**: CD008426, 2015.
83. Novak N. "Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis." *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* **7**: 542–546, 2007.
84. Novak N., Simon D. "Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy." *Allergy* **66**: 830–839, 2011.
85. Pajno G.B., Caminiti L., Vita D., Barberio G., Salzano G., Lombardo F., Canonica G.W., Passalacqua G. "Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *J. Allergy Clin. Immunol.* **120(1)**: 164–170, 2007.
86. Pajno G.B., Peroni D.G., Barberio G., Boner A.L. "Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma and eczema." *Chem. Immunol. Allergy* **82**: 77–88, 2003.
87. Paller A.S. "Latest approaches to treating atopic dermatitis." *Chem. Immunol. Allergy* **96**: 132–140, 2012.
88. Passalacqua G. "Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials." *World Allergy Organ. J.* **7(1)**: 21, 2014.
89. 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.
90. Passalacqua G., Compalati E., Canonica G.W. "Sublingual immunotherapy: other indications." *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* **31(2)**: 279–287, 2011.
91. Plotz S.G., Ring J. "What's new in atopic eczema?" *Expert Opin. Emerg. Drugs* **15(2)**: 249–267, 2010.
92. 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., Szepietowski J.C., Taieb A., Werfel T., Wollenberg A., Darsow U. "Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I." *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **26(8)**: 1045–1060, 2012.
93. 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., Szepietowski J.C., Taieb A., Werfel T., Wollenberg A., Darsow U. "Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II." *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **26(9)**: 1176–1193, 2012.
94. Sandilands A., Smith F.J., Irvine A.D., McLean W.H. "Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis." *J. Invest. Dermatol.* **127**: 1282–1284, 2007.
95. Sidbury R., Tom W.L., Bergman J.N., Cooper K.D., Silverman R.A., Berger T.G., Chamlin S.L., Cohen D.E., Cordero K.M., Davis D.M., Feldman S.R., Hanifin J.M., Krol A., Margolis D.J., Paller A.S., Schwarzenberger K., Simpson E.L., Williams H.C., Elmetts C.A., Block J., Harrod C.G., Smith Begolka W., Eichenfield L.F. "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches." *J. Am. Acad. Dermatol.* **71(6)**: 1218–1233, 2014.
96. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Silny P. "Efficacy of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part I. Evaluation of clinical score." *Wiad Lek.* **58(1-2)**: 47–55, 2005.
97. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Silny P. "Efficacy of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis Part II. Evaluation of skin reactivity and concentration of serum antigen specific immunoglobulin E directed against selected airborne allergens." *Wiad Lek.* **58(3-4)**: 184–192, 2005.
98. Slavyanskaya T., Derkach V. "Allergen-specific immunotherapy, as a pathogenetically justified method of treatment of children with atopic dermatitis." *Allergy, Asthma & Immunopharmacology: from basic sciences to clinical management* (Ed. R. Sepiashvili) (MEDIMOND Int. Proc.) 39–41, 2013.
99. Slavyanskaya T.A., Derkach V.V. "Role of cytokine profile monitoring in children with atopic dermatitis." *J. Eur. Acad. Allergy Clin. Immunol.* **68(Suppl s97)**: R340, 2013.
100. Slavyanskaya T., Derkach V., Sangidordj B. "Atopic dermatitis in children: cost-effectiveness comparative estimation of various immunotropic therapy programmes." *Ann. Allergy, Asthma Immunol. Suppl.* **1, 113(5)**: A113, 2014.
101. Slavyanskaya T., Derkach V., Sepiashvili R. "Immunological and non-immunological pathogenetic mechanisms of development of complicated forms of atopic dermatitis (review)." *Georgian Med. News* **243**: 22–28, 2015.
102. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I. "Frustration as an important mechanism of psychosomatic disorders in bronchial asthma." *Allergy, Asthma & Immunopharmacology: from Genes to Clinical Management* (Ed. Revaz Sepiashvili) (MEDIMOND Int. Proc.) 5–8, 2014.
103. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H., Yuan W., Edward G., Homey B., Gilliet M., Ho S., Antonenko S., Lauerma A., Smith K., Gorman D., Zurawski S., Abrams J., Menon S., McClanahan T., de Waal-Malefyt R.D., Bazan F., Kastelein R.A., Liu Y.J. "Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP." *Nat. Immunol.* **3**: 673–680, 2002.
104. Sprecher E., Leung D.Y. "Atopic dermatitis: scratching through the complexity of barrier dysfunction." *J Allergy Clin. Immunol.* **132**: 1130–1131, 2013.

105. Tokura Y. "Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis." *J. Dermatol. Sci.* **58**: 1–7, 2010.
106. Tollefson M., Bruckner A.L. "Atopic dermatitis: skin-directed management." *Pediatrics* **134**: e1735–1744, 2014.
107. Wasserbauer N., Ballou M. "Atopic dermatitis." *Am. J. Med.* **122**: 121–125, 2009.
108. Watson W., Kapur S. "Atopic dermatitis." *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **7**(1): S4, 2011.
109. Wollenberg A., Ehmann L.M. "Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema." *Ann. Dermatol.* **24**(3): 253–260, 2012.
110. Yamanaka K., Mizutani H. "The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis." *Curr. Probl. Dermatol.* **41**: 80–92, 2011.
111. Zhang E., Tanaka T., Tajima M., Tsuboi R., Nishikawa A., Sugita T. "Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects." *Microbiol. Immunol.* **55**(9): 625–632, 2011.

Strategy in treatment of atopic dermatitis: from past to future

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

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²Institute of Immunophysiology, Moscow

³Pacific State Medical University, Vladivostok

This article analyses the latest achievements in the field of immunopathogenesis, pathophysiology and etiopathogenic features underlying the development of atopic dermatitis (AD). The review presents the modern methods in the treatment of AD, among which a special place is occupied by allergen-specific immunotherapy (SIT). Development of SIT guidelines for patients with AD, as well as the advanced clinical experience with carrying out randomized trials are necessary. We have shown the perspective of using the combination immunotherapy, which combines SIT and immunomodulator, allowing not only to act on the mechanisms of allergic inflammation, but also to restore the immune damage affecting the duration and severity of AD. The combined use of SIT with immunotropic or other biological products can revolutionize the treatment of people with allergies by providing more targeted therapies in the future. The inclusion of SIT in a comprehensive program of therapy is justified only with allergic form of AD. The Strategy and tactics of treatment of patients with AD will be based in future on careful pre-selection of patients with a specific immunopathophysiological violations, definition of the potential targets for the treatment of an individual and a comprehensive program based on targeted therapy.

Key words: atopic dermatitis, children, allergen-specific immunotherapy, subcutaneous/sublingual immunotherapy, strategy and tactics of treatment, target therapy.

Календарь конференций

1–4 июля 2016

Санкт-Петербург, Россия

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

◆
X СЪЕЗД АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ

◆
ВСЕМИРНАЯ ШКОЛА ПО АЛЛЕРГИИ



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



(7-495) 735-1414

Fax

(7-495) 735-1441

E-mail

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

Тезисы докладов принимаются
в режиме онлайн на сайте

WWW.ISIR.RU

до 15 мая 2016

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС И ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ

И.П. Балмасова, Р.И. Сепиашвили

Российский университет дружбы народов, Москва
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва
Институт иммунофизиологии, Москва

Статья содержит обзор литературы, посвященный цитомегаловирусам в процессе их взаимодействия с естественными киллерами как клетками врожденного иммунитета. В последние годы значительно расширились наши представления о биологии цитомегаловируса, способах его взаимодействия с чувствительными клетками организма-хозяина, способности оказывать влияние на отдельные стороны иммунного процесса, механизмах ухода из-под надзора иммунной системы. С другой стороны, появились совершенно новые факты, характеризующие функции естественных киллеров в процессе их взаимодействия с цитомегаловирусами и открывающие новые возможности для ранней диагностики вызываемых ими заболеваний и борьбы с патологическими состояниями, широко распространенными в современном мире.

Ключевые слова: цитомегаловирус (ЦМВ), естественные киллеры (ЕК), ЦМВ-регуляторные белки, рецепторы ЕК, специфичные к молекулам МНС-I.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.П. Балмасова
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
E-mail: iri.balm@mail.ru

УДК 616.9: 616-092.18

Цитомегаловирусная инфекция как актуальная проблема

Цитомегаловирус (ЦМВ) человека относится к семейству герпесвирусов (*Herpesviridae*), встречается повсеместно и принадлежит к категории широко распространенных вирусов. У взрослых людей ЦМВ может вызывать бессимптомную инфекцию, локальное поражение слюнных желез или генерализованный процесс. Вирус имеет сродство к ткани слюнных желез и, однажды попав в организм человека, пожизненно персистирует в нем, хотя возможность суперинфицирования для ЦМВ-инфекции не отрицается [33]. Актуальность проблемы ЦМВ-инфекции тесно связана с тем, что особенно тяжело она протекает у новорожденных и иммунокомпроментированных пациентов, нередко становясь причиной летального исхода. У иммунокомпроментированных взрослых людей проявления тяжелой ЦМВ-инфекции встречаются чаще, чем было принято считать раньше, им нередко сопутствуют поражения желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, лимфатических узлов, почек, головного мозга [1–7, 9, 11, 18, 31, 35, 44].

Медицинские аспекты изучения ЦМВ-инфекции высоко актуальны вследствие их взаимосвязи с такими социально значимыми проблемами, как патология беременности, врожденные инфекционные поражения, химиотерапия онкологических заболеваний, трансплан-

тация органов, ВИЧ-инфекция [38, 42]. Будучи оппортунистическим патогеном, ЦМВ человека поражает от 45 до 100% взрослого населения. Частота поражения зависит от возраста, расы, этнической принадлежности, пола и социально-экономического положения, заболевание чаще регистрируется в городах [21]. Развитие ЦМВ-инфекции нередко происходит под маской других заболеваний, что создает проблему прогнозирования и ранней диагностики этого заболевания, а отсутствие таковых неблагоприятно сказывается на здоровье пациентов и создает неоправданные финансовые издержки [35].

Актуальной является и фундаментальная составляющая исследования ЦМВ-инфекции у человека, поскольку она тесно связана с проблемой коэволюции вирусов и организма человека, в результате которой возникают новые стратегии приспособления организма-хозяина к эффективной вирусной репликации и распространению возбудителя. При этом ЦМВ, как никакой другой вирус, является отражением сложных систем модуляции протеома клеток человека [38].

Цитомегаловирус, особенности структуры и взаимодействия с клетками организма-хозяина

В классификации вирусов возбудитель ЦМВ-инфекции под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству β -her-

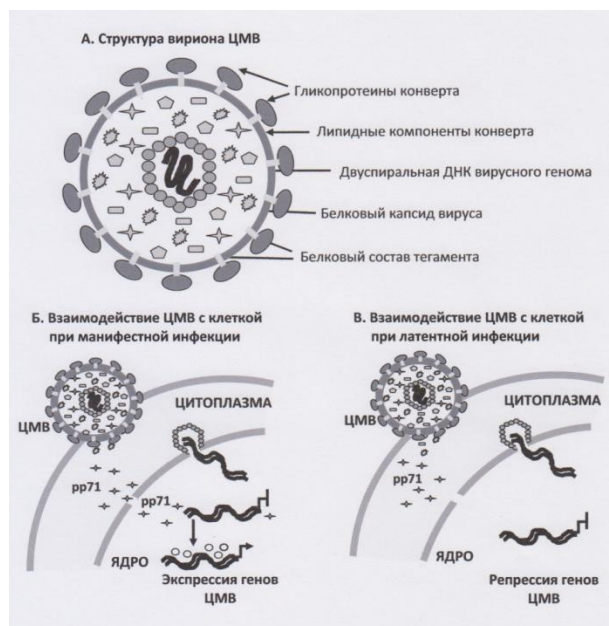


Рис. 1. Структура цитомегаловируса и особенности его взаимодействия с инфицированной клеткой.

pervirinae, роду *Cytomegalovirus*. Особенности цитомегаловируса (ЦМВ) состоят в крупном ДНК-геноме, невысокой цитопатогенности в культуре клеток, медленной репликации, низкой вирулентности. К числу особенностей ЦМВ относится и слабая чувствительность к действию интерферона [11].

Как показано на рисунке 1, в структуру ЦМВ входит самая крупная для герпесвирусов двуспиральная ДНК, упакованная в белки капсида. Вирион снаружи окружен липидным конвертом, в который встроены гликопротеины вируса, а между конвертом и капсидом располагаются белки тегамента с многочисленными регуляторными функциями [41]. Гликопротеины конверта обеспечивают взаимодействие ЦМВ с рецепторами таких клеток, как фибробласты, в которые вирус проникает путем слияния с клеточной мембраной [26], а также эпителиальные и эндотелиальные клетки, в которые вирус входит путем пиноцитоза [56]. Благодаря этому в цитоплазму клеток доставляются капсид и белки тегамента. Некоторые белки тегамента остаются в цитоплазме, а часть их вместе с вирусным геномом попадает в ядро клетки [37, 40]. Один из белков тегамента, по существу, определяет судьбу генома ЦМВ и ход развития инфекционного процесса. Речь идет о pp71 (рис. 1): если он остается в цитоплазме, то вирусный геном в ядре клетки попадает под воздействие репрессоров и становится «молчащим», а инфекция принимает латентное течение; если же pp71 попадает в ядро клетки сразу или вследствие суперинфекции, то он дерепрессирует вирусный геном, который начинает функционировать, что сопровождается развитием клеточного поражения и, соответственно, манифестным инфекционным процессом или реактивацией латентной инфекции [41]. Более того, pp71 нарушает в клетке внутриклеточный транспорт и экспрессию на поверхности клеток

молекул гистосовместимости I класса (продуктов МНС-I), которые причастны к презентации антигена и развитию адаптивного иммунного ответа на ЦМВ [63], хотя эту функцию могут выполнять и многие другие белки тегамента [41, 50]. Так, например, pp28 и pp150 участвуют в процессе самосборки вирионов [15, 57]; pUL-26 ответственен за вирусную репликацию [47]; pUS28 служит рецептором для хемокинов и благодаря этому конкурирует с клетками иммунной системы, ограничивая их подвижность [65]; pp65 является антагонистом развития врожденного и адаптивного иммунного ответа, в том числе через нарушение продукции интерферонов [12, 20].

Особенности иммунного ответа на цитомегаловирус и механизмы его ускользания от иммунного ответа

Позвоночные, включая человека, отвечают на ЦМВ с участием полного набора клеток иммунной системы: естественных киллеров (ЕК), В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов хелперной ($CD4^+$) и цитотоксической ($CD8^+$) субпопуляций. Острая и хроническая ЦМВ-инфекции контролируются антителами, ЕК, другими клетками врожденного иммунитета, Т-лимфоцитами. Названные компоненты иммунной системы либо непосредственно элиминируют вирусы и вирус-инфицированные клетки, либо продуцируют биоактивные молекулы прямого и непрямого воздействия на врожденную и адаптивную ветви иммунного ответа [54].

Иммунный ответ на цитомегаловирус начинает развиваться в месте его входных ворот – на слизистых оболочках. По мнению большинства исследователей, ведущая роль в адаптивном иммунном ответе при ЦМВ-инфекции принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам, а во врожденном – естественным киллерам (ЕК) [33, 34, 58].

Однако Т-клеточный ответ на ЦМВ, особенно при суперинфекции, значительно снижается, как и его специфичность [33]. В этой ситуации большее значение приобретают реакции врожденного иммунитета, которые при ЦМВ-инфекции реализуются с участием ЕК [34]. Было отмечено, что особенно тяжело ЦМВ-инфекция человека протекает на фоне дефицита именно ЕК [19]. Более того, работами A.R. McWhorter et al. [48] было показано, что особенностью воздействия ЦМВ на иммунную систему является полиспецифичность, поскольку при данном заболевании, как правило, имеет место коинфицирование большим количеством различных штаммов вируса. Именно в связи с этим феноменом можно предполагать повышение роли в иммунном ответе клеток врожденного иммунитета, то есть ЕК.

ЕК, как принято говорить, формируют первую линию защиты от вирусной экспансии, пока не сформировался специфический иммунный ответ. Однако вирусы в процессе эволюции развили способность создавать баланс этому грозному контролю со стороны ЕК [53].

Дело в том, что у вирусов имеется два основных механизма избегания иммунного ответа организма-хозяина: генерация большого числа генетических вариантов, снижающих качество иммунного ответа, и нали-

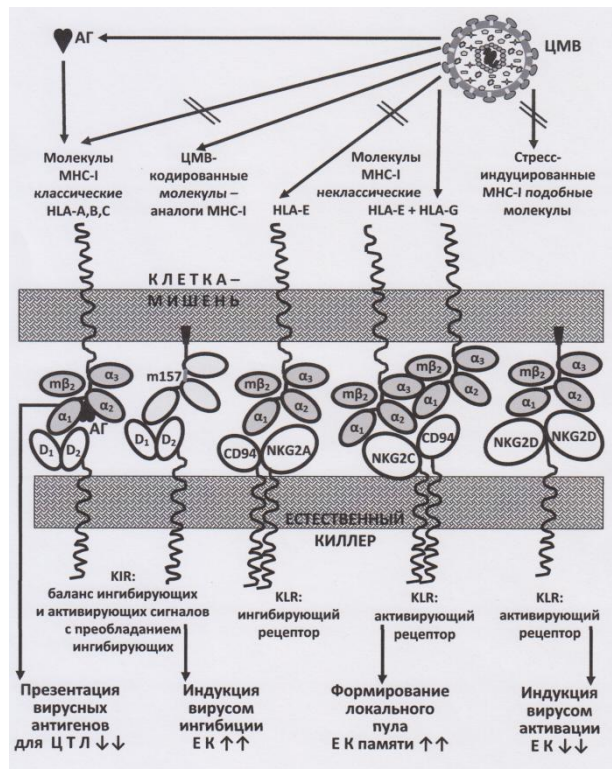


Рис. 2. Механизмы влияния цитомегаловируса на взаимодействие лигандов инфицированной клетки с рецепторами естественных киллеров.

чие большого генома, во втором случае рост генетического материала позволяет им получить дополнительные преимущества. В частности, ЦМВ имеет довольно большой геном, только треть которого необходима для обеспечения репродукции вируса. Остальные гены направлены на подавление распознавания инфицированных клеток естественными киллерами или нарушение процессинга вирусных антигенов и их презентации $CD8^+$ клеткам. С этой точки зрения в составе генома ЦМВ особый интерес представляют МНС-I подобные гены семейства m145 (m17, m145–158), кодирующие белки суперсемейства BLAST (m157) [13, 54].

Описаны и другие механизмы ускользания ЦМВ от ЕК-надзора. Так, например, установлено, что ЦМВ-персистенция сопровождается нахождением в организме одновременно многих штаммов вируса, при этом в организме резко возрастает содержание таких цитокинов, как ИФН α , ИЛ-12, ИЛ-15. С одной стороны, следствием этого «цитокинового шторма» является переход наивных ЕК в состояние активации, однако избыточная активация чревата перепрограммированием активированных ЕК в состояние анергии [59].

При этом ключевая роль ЕК в патогенезе цитомегаловирусной инфекции и их значительное влияние на характер инфекционного процесса, вызванного данным вирусом, сомнений ни у кого не вызывает.

Механизмы модуляции функций естественных киллеров при цитомегаловирусной инфекции

На самых ранних этапах инфекционного процесса в иммунном ответе хозяина доминируют процессы активации ЕК с последующим цитолизом инфицированных клеток. Активация ЕК регулируется балансом сигналов от ингибирующих и активирующих рецепторов этих клеток. Лигандами для таких рецепторов служат молекулярные продукты МНС-I, а сами рецепторы представлены двумя семействами: лектинов С-типа (KLR: NKG2D, CD94/NKG2) и иммуноглобулинов (KIR) [8, 10, 51, 52, 60]. Ингибирующие рецепторы семейства иммуноглобулинов и, в меньшей степени, активирующие рецепторы этого семейства белков взаимодействуют с классическими молекулами гистосовместимости I класса (HLA-A, B, C), независимо от характера презентируемого ими антигена, а молекулы семейства лектинов – преимущественно с неклассическими молекулами этого же класса – HLA-E, HLA-G и др. [8, 10]. Особое значение при ЦМВ-инфекции придают активирующим лектиновым рецепторам ЕК – NKG2D [54].

Дело в том, что в инфицированных ЦМВ клетках инициируется ответ стрессового характера, который проявляется продукцией особого спектра молекул, включающих MICA или MICB у человека [16, 28, 32, 61] или RAE-1 (α , β , γ , δ , ϵ), MULT-1, H60 у мышей [17, 22, 23, 25, 30]. Эти МНС-I подобные стресс-индуцированные молекулы служат лигандами для рецептора NKG2D, ассоциированного с адаптерной молекулой – DAP10 [64]. В результате запускается одна из возможных программ функционирования ЕК – цитолиз инфицированных клеток или продукция цитокинов, регулирующих развитие адаптивного иммунного ответа на вирус [54].

Именно этот ключевой противовирусный механизм для ранних стадий инфицирования и нарушается цитомегаловирусом, как это показано на рисунке 2.

ЦМВ экспрессирует гены семейства m145 с продукцией m152, m145, m155 гликопротеинов, а также m138, которые не только подавляют поверхностную экспрессию классических молекул МНС-I [43, 46], но и MICA, MICB как лигандов NKG2D, что приводит к падению ЕК-активации, как это детально описано на мышиных моделях ЦМВ-инфекции [14, 43]. Падение экспрессии классических МНС-I молекул снижает поток ингибирующих сигналов у этих клеток; начинают превалировать активирующие сигналы [36, 39]. Однако активирующие рецепторы к молекулам МНС-I не столь специфичны, как ингибирующие, и «ошибочно» вступают во взаимодействие с m157 ЦМВ, который блокирует их функцию. Способность активирующих рецепторов воспринимать такой сигнал имеет генетическую основу и определяет чувствительность или устойчивость человека к ЦМВ-инфекции [54].

Реализуются и другие механизмы влияния ЦМВ на функции ЕК, приводящие, наоборот, к активации этих клеток. Дело в том, что, помимо NKG2D, большое значение для проявления функциональной активности этих клеток имеют и другие лектиновые рецепторы ЕК – ингибирующий CD94/NKG2A и активирующий CD94/NKG2C [8, 10]. Лигандом для этих рецепторов

служит неклассическая молекула гистосовместимости I класса – HLA-E, которая активно экспрессируется клетками, пораженными ЦМВ и другими патогенами, и потенциально может вызывать как ингибирующий, так и активирующий эффекты со стороны ЕК. Было установлено, что активирующий рецептор NKG2C, в отличие от ингибирующего NKG2A, взаимодействует не просто с HLA-E, а с комплексом HLA-E⁺HLA-G, а HLA-G, в свою очередь, экспрессируется клетками под влиянием ЦМВ-белков. Иными словами, клетка, инфицированная ЦМВ, обладает способностью активировать ЕК с участием рецептора NKG2C, что проявляется дегрануляцией этих клеток и, соответственно, цитолизом пораженной вирусом мишени [45].

Наконец, в последние годы описан феномен формирования особого пула ЕК под воздействием ЦМВ – ЕК памяти. Эти клетки характеризуются высоким уровнем экспрессии активирующих рецепторов CD94/NKG2C, вследствие чего формируются долгоживущие ЦМВ-специфичные ЕК с очень высокой цитолитической активностью и уникальным фенотипом – CD56dim/CD16⁺/CD57⁺/NKG2C⁺/ИФН γ ⁺⁺ [55]. До настоящего времени оставался неясным вопрос о возможной локализации пула ЕК-памяти в организме человека и его роли в развитии инфекционного процесса.

С этой точки зрения следует обратиться к сведениям, интерес к которым вытекает из того обстоятельства, что ЦМВ обладает тропизмом к ацинарным эпителиальным клеткам слюнных желез и персистирует в этом органе несколько недель после окончания первичной инфекции [62]. В связи с этим слюнные железы представляют собой главный сайт вирусной репликации, при этом ЦМВ значительно снижают секрецию слюны независимо от величины вирусной нагрузки. Оказалось, что ни Т-лимфоциты, ни циркулирующие моноциты/макрофаги не влияют на эту секреторную дисфункцию. Последняя появляется еще до развития воспаления желез; предполагается, что она инициируется растворимыми медиаторами, индуцированными ЦМВ и нарушающими функции ацинарных клеток [24]. В этом контексте особого внимания заслуживают появившиеся в последние годы данные о существовании особой категории ЕК, формирующейся в слюнных железах и несущей хоминговый рецептор CD57. Эти ЕК имеют интегриновый профиль резидентных лимфоцитов и экспрессируют молекулы TRAIL, что играет важную роль в

цитоллизе клеток-мишеней. Считают, что данная разновидность лимфоцитов врожденного иммунитета формируется из циркулирующей популяции под влиянием орган-специфических факторов [27].

В работе M.S. Tessemer et al. [53] было показано, что данная ЕК-популяция не имеет тимического происхождения и не является производной лимфоидных органов. Слюнные железы способствуют дифференцировке этого пула ЕК в отсутствие ЦМВ [27]. В то же время в ходе ЦМВ-инфекции ЕК слюнных желез активно продуцируют ИФН γ и способны к дегрануляции, они не регулируются с участием ЕКТ или регуляторных Т-клеток, поскольку последние отсутствуют в слюнных железах. Эта категория ЕК не исчезает из слюнных желез даже в случае завершения системной ЦМВ-инфекции [62]. Существует версия, что при ЦМВ-инфекции описанная категория ЕК защищает организм от ацинарной атрофии и нарушений секреции под влиянием низких доз вируса [24], а длительное присутствие ЦМВ в слюнных железах может быть частично обусловлено наличием функционально дефицитных ЕК клеток и невозможностью их восполнения за счет ЕК других лимфоидных органов [62]. Фенотип этих клеток во многом соответствует фенотипу ЕК-памяти, присутствие которых в организме ЦМВ-инфицированных субъектов уже ни у кого сомнений не вызывает [29, 49].

Заключая данный обзор, необходимо подчеркнуть, что большинство представленных сведений о механизмах взаимодействия цитомегаловирусов с иммунной системой организма-хозяина в целом, и ЕК как лимфоцитами врожденного иммунного ответа, в частности, были получены в экспериментальных условиях. Что же происходит с популяцией ЕК в условиях реальной ЦМВ-инфекции человека и как это влияет на исход инфекционного процесса, пока совершенно неясно. Неизвестными остаются факторы, влияющие на процесс формирования резидентного пула ЕК слюнных желез и их функционального состояния («памяти» в условиях различных проявлений ЦМВ-инфекции. В то же время решение многих из этих вопросов позволило бы прогнозировать форму ЦМВ-инфекции, ее возможные исходы, разрабатывать новые принципы ранней диагностики, а в дальнейшем, возможно, и принципов клеточной иммунотерапии такой чрезвычайно распространенной патологии, как ЦМВ-инфекция.

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 лабораторных животных.» *Аллергология и иммунология* **13(4)**: 314–320, 2012.
2. Малашиха Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашиха Н.Ю. «Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция).» *Int. J. Immunorehabilitation* **№ 2**: 53, 1996.
3. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джагшариани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. «Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC.» *Астма* **6(1-2)**: 11, 2005.
4. 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.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* **№ 10**: 5, 1998.
6. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
7. 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.

8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-I.» *Иммунология* **27(1)**: 46–51, 2006.
9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
10. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Физиология естественных киллеров.» (М: Медицина-Здоровье) 2005.
11. Шахгильдян В.И. «Цитомегаловирусная инфекция. Инфекционные болезни.» Национальное руководство. (Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова) (М.: ГЭОТАР-Медиа) с. 784–796, 2009.
12. Abate D.A., Watanabe S., Mocarski E.S. “Major human cytomegalovirus structural protein pp65 (ppUL83) prevents interferon response factor 3 activation in the interferon response.” *J. Virol.* **78(20)**: 10995–11006, 2004.
13. Altschul S.F., Madden T.L., Schaffer A.A., Zhang J., Zhang Z., Miller W., Lipman D.J. “Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs.” *Nucleic Acids Res.* **25(17)**: 3389–3402, 1997.
14. Arapovic J., Lenac T., Antulov R., Polic B., Ruzsics Z., Carayannopoulos L.N., Koszinowski U.H., Krmpotic A., Jonjic S. “Differential susceptibility of RAE-1 isoforms to mouse cytomegalovirus.” *J. Virol.* **83** (16): 8198–8207, 2009.
15. AuCoin D.P., Smith G.B., Meiering C.D., Mocarski E.S. «Betaherpesvirus-conserved cytomegalovirus tegument protein ppUL32 (pp150) controls cytoplasmic events during virion maturation.» *J. Virol.* **80(16)**: 8199–8210, 2006.
16. Bahram S. “MIC genes: from genetics to biology.” *Adv. Immunol.* **76**: 1–60, 2000.
17. Bakker A.B.(1), Hoek R.M., Cerwenka A., Blom B., Lucian L., McNeil T., Murray R., Phillips L.H., Sedgwick J.D., Lanier L.L. “DAP12-deficient mice fail to develop autoimmunity due to impaired antigen priming.” *Immunity* **13(3)**: 345–353, 2000.
18. 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.
19. Boeckh M., Murphy W.J., Peggs K.S. “Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies.” *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21(2)**: 19–24, 2015.
20. Browne E.P., Shenk T. “Human cytomegalovirus UL83-coded pp65 virion protein inhibits antiviral gene expression in infected cells.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100(20)**: 11439–11444, 2003.
21. Cannon M.J., Schmid D.S., Hyde T.B. “Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection.” *Rev. Med. Virol.* **20(4)**: 202–213, 2010.
22. Carayannopoulos L.N., Naidenko O.V., Fremont D.H., Yokoyama W.M. “Cutting edge: murine UL16-binding protein-like transcript 1: a newly described transcript encoding a high-affinity ligand for murine NKG2D.” *J. Immunol.* **B 4079–4083**, 2002.
23. Carayannopoulos L.N., Naidenko O.V., Kinder J., Ho E.L., Fremont D.H., Yokoyama W.M. “Ligands for murine NKG2D display heterogeneous binding behavior.” *Eur. J. Immunol.* **32(3)**: 597–605, 2002.
24. Carroll V.A., Lundgren A., Wei H., Sainz S., Tung K.S., Brown M.G. “Natural killer cells regulate murine cytomegalovirus-induced sialadenitis and salivary gland disease.” *J. Virol.* **86(4)**: 2132–2142, 2012.
25. Cerwenka A., Bakker A.B., McClanahan T., Wagner J., Wu J., Phillips J.H., Lanier L.L. “Retinoic acid early inducible genes define a ligand family for the activating NKG2D receptor in mice.” *Immunity* **12(6)**: 721–727, 2000.
26. Compton T., Nepomuceno R.R., Nowlin D.M. “Human cytomegalovirus penetrates host cells by pH-independent fusion at the cell surface.” *Virology* **191(1)**: 387–395, 1992.
27. Cortez V.S., Fuchs A., Cella M., Gilfillan S., Colonna M. “Cutting edge: Salivary gland NK cells develop independently of Nfil3 in steady-state.” *J. Immunol.* **192(10)**: 4487–4491, 2014.
28. Cosman D., Müllberg J., Sutherland C.L., Chin W., Armitage R., Fanslow W., Kubin M., Chalupny N.J. “ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor.” *Immunity* **14(2)**: 123–133, 2001.
29. Della Chiesa M., Muccio L., Moretta A. «CMV induces rapid NK cell maturation in HSCT recipients.» *Immunol. Lett.* **155(1-2)**: 11–13, 2013.
30. Diefenbach A., Jamieson A.M., Liu S.D., Shastri N., Raulet D.H. “Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages.” *Nat. Immunol.* **1(2)**: 119–126, 2000.
31. do Carmo A.M., Santos F.M., Ortiz-Agostinho C.L., Nishitokukado I., Frota C.S., Gomes F.U., Leite A.Z., Pannuti C.S., Boas L.S., Teixeira M.G., Sipahi A.M. “Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity.” *PLoS One* **9(11)**: e111574, 2014.
32. Dunn C., Chalupny N.J., Sutherland C.L., Dosch S., Sivakumar P.V., Johnson D.C., Cosman D. “Human cytomegalovirus glycoprotein UL16 causes intracellular sequestration of NKG2D ligands, protecting against natural killer cell cytotoxicity.” *J. Exp. Med.* **197(11)**: 1427–1439, 2003.
33. Duppach J., Francois S., Joedicke J.J., Dittmer U., Kraft A.R. “Expanded regulatory T cells in chronically friend retrovirus-infected mice suppress immunity to a murine cytomegalovirus superinfection.” *J. Virol.* **88(23)**: 13892–13896, 2014.
34. Goldberger T., Mandelboim O. “The use of microRNA by human viruses: lessons from NK cells and HCMV infection.” *Semin. Immunopathol.* **36(6)**: 659–674, 2014.
35. Griffiths P., Lumley S. “Cytomegalovirus.” *Curr. Opin. Infect. Dis.* **27(6)**: 554–559, 2014.
36. Held W., Raulet D.H. “Ly49A transgenic mice provide evidence for a major histocompatibility complex-dependent education process in natural killer cell development.” *J. Exp. Med.* **185(12)**: 2079–2088, 1997.
37. Isaacson M.K., Juckem L.K., Compton T. “Virus entry and innate immune activation.” *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **325**: 85–100, 2008.
38. Jean Beltran P.M., Cristea I.M. “The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics.” *Expert Rev. Proteomics* **11(6)**: 697–711, 2014.
39. Jonsson A.H., Yang L., Kim S., Taffner S.M., Yokoyama W.M. “Effects of MHC class I alleles on licensing of Ly49A⁺ NK cells.” *J. Immunol.* **184(7)**: 3424–3432, 2010.
40. Kalejta R.F. “Functions of human cytomegalovirus tegument proteins prior to immediate early gene expression.” *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **325**: 101–116, 2008.
41. Kalejta R.F. “Tegument proteins of human cytomegalovirus.” *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **72(2)**: 249–265, 2008.
42. Koc B., Bircan H.Y., Altaner S., Cinar O., Ozelik U., Yavuz A., Kemik O. “Massive alimentary tract bleeding due to cytomegalovirus infection in an elderly patient.” *Infect. Dis. Rep.* **6(3)**: 5512, 2014.
43. Krmpotic A., Busch D.H., Bubić I., Gebhardt F., Hengel H., Hasan M., Scalzo A.A., Koszinowski U.H., Jonjic S. “MCMV glycoprotein gp40 confers virus resistance to CD8 T cells and NK cells *in vivo*.” *Nat. Immunol.* **3(6)**: 529–535, 2002.
44. Lancini D., Faddy H.M., Flower R., Hogan C. “Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults.” *Med. J. Aust.* **201(10)**: 578–580, 2014.
45. Lauterbach N., Wieten L., Popeijus H.E., Voorter C.E., Tilanus M.G. “HLA-E regulates the NKG2C⁺ natural killer cell function through presentation of a restricted peptide repertoire.” *Hum. Immunol.* pii: S0198-8859(15)00440-1, 2015.

46. Lodoen M., Ogasawara K., Hamerman J.A., Arase H., Houchins J.P., Mocarski E.S., Lanier L.L. "NKG2D-mediated natural killer cell protection against cytomegalovirus is impaired by viral gp40 modulation of retinoic acid early inducible 1 gene molecules." *J. Exp. Med.* **197(10)**: 1245–1253, 2003.
47. Mathers C., Spencer C.M., Munger J. "Distinct domains within the human cytomegalovirus U(L)26 protein are important for wildtype viral replication and virion stability." *PLoS One* **9(2)**: e88101, 2014.
48. McWhorter A.R., Smith L.M., Masters L.L., Chan B., Shellam G.R., Redwood A.J. "Natural killer cell dependent within-host competition arises during multiple MCMV infection: consequences for viral transmission and evolution." *PLoS Pathog.* **9(1)**: e1003111, 2013.
49. Min-Oo G., Lanier L.L. "Cytomegalovirus generates long-lived antigen-specific NK cells with diminished bystander activation to heterologous infection." *J. Exp. Med.* **211(13)**: 2669–2680, 2014.
50. Mocarski E.S. "Immune escape and exploitation strategies of cytomegaloviruses: impact on and imitation of the major histocompatibility system." *Cell Microbiol.* **6(8)**: 707–717, 2004.
51. Natarajan K., Dimasi N., Wang J., Margulies D.H., Mariuzza R.A. "MHC class I recognition by Ly49 natural killer cell receptors." *Mol. Immunol.* **38(14)**: 1023–1027, 2002.
52. Natarajan K., Dimasi N., Wang J., Mariuzza R.A., Margulies D.H. "Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self, nonself discrimination." *Ann. Rev. Immunol.* **20**: 853–885, 2002.
53. Orange J.S., Fasset M.S., Koopman L.A., Boyson J.E., Strominger J.L. "Viral evasion of natural killer cells." *Nat. Immunol.* **3(11)**: 1006–1012, 2002.
54. Revilleza M.J., Wang R., Mans J., Hong M., Natarajan K., Margulies D.H. "How the virus outsmarts the host: function and structure of cytomegalovirus MHC-I-like molecules in the evasion of natural killer cell surveillance." *J. Biomed. Biotechnol.* 2011: 724607, 2011.
55. Rölle A., Pollmann J., Ewen E.M., Le V.T., Halenius A., Hengel H., Cerwenka A. "IL-12-producing monocytes and HLA-E control HCMV-driven NKG2C⁺ NK cell expansion." *J. Clin. Invest.* **124(12)**: 5305–5316, 2014.
56. Ryckman B.J., Jarvis M.A., Drummond D.D., Nelson J.A., Johnson D.C. "Human cytomegalovirus entry into epithelial and endothelial cells depends on genes UL128 to UL150 and occurs by endocytosis and low-pH fusion." *J. Virol.* **80(2)**: 710–722, 2006.
57. Silva M.C., Yu Q.C., Enquist L., Shenk T. "Human cytomegalovirus UL99-encoded pp28 is required for the cytoplasmic envelopment of tegument-associated capsids." *J. Virol.* **77(19)**: 10594–10605, 2003.
58. Suarez-Ramirez J.E., Tarrio M.L., Kim K., Demers D.A., Biron C.A. "CD8 T Cells in Innate Immune Responses: Using STAT4-Dependent but Antigen-Independent Pathways to Gamma Interferon during Viral Infection." *MBio* **5(5)**: e01978-14, 2014.
59. Sun J.C., Lanier L.L. "Tolerance of NK cells encountering their viral ligand during development." *Exp. Med.* **205(8)**: 1819–1828, 2008.
60. Sun J.C., Lanier L.L. "The natural selection of herpesviruses and virus-specific NK cell receptors." *Viruses* **1(3)**: 362, 2009.
61. Sutherland C.L., Jan Chalupny N., Cosman D. "The UL16-binding proteins, a novel family of MHC class I-related ligands for NKG2D, activate natural killer cell functions." *Immunol. Rev.* **181**: 185–192, 2001.
62. Tessmer M.S., Reilly E.C., Brossay L. "Salivary gland NK cells are phenotypically and functionally unique." *PLoS Pathog.* **7(1)**: e1001254, 2011.
63. Trgovcich J., Cebulla C., Zimmerman P., Sedmak D.D. "Human cytomegalovirus protein pp71 disrupts major histocompatibility complex class I cell surface expression." *J. Virol.* **80(2)**: 951–963, 2006.
64. Upshaw J.L., Arneson L.N., Schoon R.A., Dick C.J., Billadeau D.D., Leibson P.J. "NKG2D-mediated signaling requires a DAP10-bound Grb2-Vav1 intermediate and phosphatidylinositol-3-kinase in human natural killer cells." *Nat. Immunol.* **7(5)**: 524–532, 2006.
65. Vomazke J., Nelson J.A., Streblow D.N. "Human Cytomegalovirus US28: a functionally selective chemokine binding receptor." *Infect. Disord. Drug Targets* **9(5)**: 548–556, 2009.

Cytomegaloviruses and natural killer cells: new approaches to the problem

I.P. Balmasova, R.I. Sepiashvili

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Institute of Immunophysiology, Moscow

The article contains a review of the literature devoted to cytomegaloviruses during their interaction with natural killer cells as innate immune system cells. In recent years our understanding of the biology of Cytomegalovirus, the modalities of its interaction with sensitive host cells, the ability to influence on the immune processes, the mechanisms of escape from the immune system supervision have greatly expanded. On the other hand, new facts that characterize the function of natural killer cells in the process of their interaction with the cytomegaloviruses appeared and opened new possibilities for early diagnosis of these diseases and for control of these pathological conditions, widespread in the modern world.

Key words: cytomegalovirus(CMV), natural killer cells (NK cells), CMV regulatory proteins, specific to MHC-I NK receptors.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ: СЕГОДНЯШНЯЯ РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

И.В. Нестерова

Российский университет дружбы народов, Москва

Рассмотрено современное состояние иммуномодулирующей терапии направленного (таргетного) действия, эффективно используемой при проведении иммуномодулирующей терапии вторичных иммунодефицитов, при условии воздействия иммуномодулирующего препарата на известный рецептор, например, Ликопида (глюкозаминилмурамидпептид, действующий через NOD2, или Виферона (интерферон $\alpha 2b$) – через рецептор к ИФН α . Приводятся современные данные о препаратах таргетного действия – моноклональных антителах (монАТ), используемых в настоящее время при аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваниях, разрабатываемых в настоящее время как в России, так и за рубежом. Описаны позитивные и негативные эффекты терапии биологическими препаратами, а также методы предотвращения и профилактики побочных эффектов. Высказано мнение, что во избежание ошибок и осложнений, терапию монАТ в будущем должны проводить клинические иммунологи в содружестве со специалистами других областей медицины под контролем состояния иммунной системы и интерферонового статуса.

Ключевые слова: иммуномодулирующая терапия, таргетная терапия, терапия направленного действия, моноклональные антитела.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.В. Нестерова
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
117513 Москва, ул. Островитянова, 4
E-mail: inesterova1@yandex.ru

УДК 616-092-097; 57.083.3

В настоящее время в России существует огромное количество как отечественных, так и зарубежных иммуностропных препаратов, обладающих различным спектром воздействий на иммунную систему. При этом некоторыми авторами подчеркивается неспецифичность их влияний на функционирование иммунной системы (ИС) и системы интерферонов (ИФН) [1, 2, 8, 14]. Действительно, сегодняшняя реальность такова, что несмотря на достаточно большой перечень иммуностропных препаратов, существующих в России, число иммуномодулирующих препаратов, являющихся реально таргетными (от англ. *target* – цель), то есть точно воздействующими на клетки ИС через определенные рецепторы, восстанавливающими или блокирующими различные гуморальные факторы ИС, не так велико, как хотелось бы [2–7, 9–13, 17].

Иммуностропная терапия, используемая в настоящее время для лечения различных иммунозависимых заболеваний, может носить позитивный (заместительная, модулирующая, корригирующая) и супрессивный характер. Иммуноотерапия, обладающая позитивным влиянием, как правило, используется для лечения лиц с первичными (ПИД) и вторичными иммунодефицитами (ВИД), в первую очередь, ассоциированными с инфекционным синдромом. В лечении ПИД в большинстве случаев используется заместительная терапия: внутривенные иммуноглобулины, интерфероны, интерлейкины. При тяжелых проявлениях инфекционного синдрома при ВИД на первых этапах лечения также возможно использование заместительной иммуноотерапии.

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 инфекционным синдромом, представленным рецидивирующими гнойными инфекциями кожи и/или подкожно-жировой клетчатки, при сепсисе у новорожденных и взрослых, при повторных острых респираторных инфекциях и при хронических герпетических инфекциях у детей и взрослых, ассоциированных с дефектами функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), нами отмечена позитивная клиника-иммунологическая динамика на фоне использования глюкозаминилмурамидпептида (ликопида), действующего через внутриклеточные NOD2 рецепторы. При ВИД с вирусным инфекционным синдромом (повторные острые респираторные вирусные инфекции, рецидивирующий и упорно-рецидивирующий оронозофациальный и генитальный герпес, папиллома-вирусная инфекция, в том числе и высокого онкогенного риска), ассоциированным с дефектами в системе интерферонов (преобладающее в 90,0–100,0% случаев нарушение индуцированной продукции ИФН α), позитивный клиника-иммунологический эффект отмечается при использовании рекомбинантного ИФН $\alpha 2b$ (виферон), действующего через IFNAR – рецептор к ИФН α .

В то же время для коррекции гиперпродукции провоспалительных цитокинов в лечении аутоиммунных заболеваний все чаще используют моноклональные антитела (монАТ), блокирующие активность причин-

нозначимых цитокинов (анти-ФНО (инфликсимаб), анти-ИЛ6 и т. д.), рецепторный антагонист ИЛ1 β (анакинра), монАТ против ИЛ-17, ИФН γ , патогенетически значимых клеток ИС – Т-лимфоцитов хелперов и В-лимфоцитов, синтезирующих аутоантитела.

При тяжелых формах атопической IgE-зависимой бронхиальной астмы, атопического дерматита, хронической крапивницы, в основном за рубежом, реже в России используют препараты монАТ, блокирующих IgE (омализумаб), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13.

В онкогематологии применяют ритуксимаб – анти-CD20 монАТ при лечении В-клеточных лимфом, монАТ, блокирующих Т-клеточный рецептор при Т-клеточных лейкозах и т. д. Таким образом, уже сегодня имеется достаточно широкий арсенал иммуотропных препаратов, обладающих точечным направленным (таргетным) действием, хорошо зарекомендовавших себя в клинике.

В мире ведутся активные разработки по созданию большого количества монАТ, действие которых направлено на патогенетически значимые цитокины и молекулы при рассеянном склерозе, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, неспецифическом язвенном колите, диабете I типа, эпитопах вирусов (ВИЧ, риновирус) и бактерий (кишечная палочка, стафилококк), против амилоида при болезни Альцгеймера и т. д. [16, 18].

В будущем видится перспективным использование новых иммуномодулирующих препаратов, созданных и в нашей стране. Поскольку уже сейчас ведутся разработки новых иммуномодулирующих препаратов направленного действия, рекомбинантных цитокинов и интерферонов, МДП для лечения ПИД и ВИД, антицитоклиновых препаратов – монАТ, рецепторных антагонистов для лечения аллергических и аутоиммунных процессов, а также монАТ против эпитопах различных опухолевых клеток, сосудистых ростовых эндотелиальных факторов, ДНК и дендритных вакцин для борьбы с опухолями и т. д.

Так, в ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» уже созданы: вакцина против СПИДа, иммуномодулирующий препарат Полимурамил, которые прошли стадию клинических испытаний, разработаны противоастматический препарат, блокирующий продукцию ИЛ-4 (siIL4-89-153/LTR), и препарат ИПФ III, действие которого направлено на активацию ISG (ИФН-стимулирующих генов), которые прошли стадию доклинических испытаний. На кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов совместно с Институтом иммунофизиологии ведется разработка дендритной вакцины для пациентов с раком мочевого пузыря. В ФГУП «ГосНИИ особо чистых препаратов ФМБА России» созданы Эритропозтин (Эпокрин), интерлейкин-1 β человека (Беталейкин), интерферон α -2b человека (Интерфераль), рецепторный антагонист интерлейкина-1 человека (Ралейкин), фермент супероксиддисмутаза, рекомбинантные вакцины, гуманизированные генно-инженерные моноклональные антитела (МАТ против IgE человека – для лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и ряда других проявлений аллергии, МАТ против ФНО, ИЛ-6, ИЛ-17 человека – для

лечения различных аутоиммунных заболеваний, в т. ч. псориаза). В НИИ фундаментальной и клинической иммунологии СО РАН активно работают над созданием персонифицированных дендритных вакцин для лечения различных онкологических заболеваний.

Терапия биологическими препаратами – монАТ используется в различных областях современной медицины. Она критична для лечения опухолевых заболеваний (рак груди, меланома, колоректальный рак и т. д.), ведения пациентов с трансплантированными органами и тканями, для предотвращения реакции отторжения трансплантата, конечно же, для лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, некоторые васкулиты. Использование монАТ позволяет селективно воздействовать на клетки ИС и цитокины, играющие значимую роль в иммунопатогенезе этих заболеваний, и достигать специфических терапевтических эффектов [15].

Как правило, эти биологические препараты не вызывают глобальной иммуносупрессии, хотя и способны оказывать негативные эффекты на иммунные функции у некоторых индивидуумов, что компрометирует организм больного и может приводить к возникновению ВИД и присоединению серьезных инфекций. Некоторые хронические заболевания могут активироваться под их влиянием, например, хронический вирусный гепатит, или туберкулез. Пациенты, угрожаемые по реактивации хронических инфекционных заболеваний, могут быть заранее провакцинированы. В случае предполагаемого возникновения осложнений при проведении терапии монАТ необходимо использовать режимы профилактики и проводить антибактериальную или противовирусную терапию, либо проводить заместительную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами при возникновении гипогаммаглобулинемии [15].

С нашей точки зрения, будущее принадлежит персонифицированной иммуномодулирующей терапии направленного точечного (таргетного) действия, и проведение ее должны будут осуществлять только высокопрофессиональные клинические иммунологи. Именно при таких условиях интеграции клинической иммунологии с клинической медициной станет возможным безопасное и эффективное использование персонифицированной иммуномодулирующей терапии таргетного действия 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. Такой осторожный персонифицированный таргетный подход к лечению иммунодефицитов, иммунозависимых, аллергических, аутоиммунных, онкологических и некоторых неврологических (например, болезнь Альцгеймера) заболеваний с выявлением и коррекцией иммунного ответа в зависимости от выявленных нарушений функционирования ИС (дефицит или увеличение количества и гиперактивация иммунокомпетентных клеток, дефицит или гиперпродукция ключевых цитокинов) является безопасным и перспективным.

Литература

1. Воробьев А.А. «Иммуномодуляторы; принципы классификации и стратегия применения в медицине.» *Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* №4: 93–97, 2002.
2. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. «Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине.» *Аллергология и иммунология* 23(3): 18-28, 2000.
3. 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.
4. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* № 10: 5, 1998.
5. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитология на рубеже веков.» *Int. J. Immunorehabilitation* 2(1): 5, 2000.
6. Сепиашвили Р.И. «Иммуотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* 2(1): 39, 2001.
7. Сепиашвили Р.И. «Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике.» *Аллергология и иммунология* 3(3): 325, 2002.
8. Сепиашвили Р.И. «Основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике.» *Аллергология и иммунология* 23(1): 70–74, 2015.
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. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
11. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы.» *Int. J. Immunorehabilitation* №11: 5, 1999.
12. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. «Роль цитокинов в иммуннопатологии.» *Аллергология и иммунология* 5(1): 42, 2004.
13. 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.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. «Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения.» *Клиническая медицина* 8: 7–13, 1996.
15. Ballow M., Fleisher T. “Secondary immunodeficiency induced by drugs and biologic therapies.” *UpToDate*, 2015.
16. Castro M.G., Baker G. J., Lowenstein PR. “Blocking Immunosuppressive checkpoints for glioma therapy: the more the merrier!” *Clin. Cancer Res.* 20(20): 5147–5149, 2014.
17. 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.
18. Kirkham B.W., Kavanaugh A., Reich K. “Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis.” *Immunology* 141(2): 133–142, 2014.

Target immunomodulating therapy: modern reality and prospects

I.V. Nesterova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Today in Russia there is a huge amount, both domestic and foreign immunomodulatory drugs with different spectrum of effects on the immune and interferon system (IS and IFN), which using to treat a variety of immune disorders and may be positive and suppressive in nature. Immunotherapy with a positive influences, typically used to treat individuals with primary (PID) and secondary immunodeficiencies (SID). The replacement immunotherapy by intravenous immunoglobulins, interferons, different cytokines is used for treatment of PID and SID. The target immunomodulatory therapy in SID can directly corrects defects of IS or IFN system, acting through specific receptors. In the treatment of autoimmune diseases and cancer are increasingly using monoclonal antibody (mAb) and receptor antagonist that block different cytokines, in severe forms of IgE-dependent asthma - mAb, blocking IgE, IL4, IL13, for treatment of B-cell lymphomas – anti-CD20 mAb, T-cell leukemia - mAb blocking the TCR. Thus, today there is a fairly wide arsenal of immune preparations having a point directed action and proven in the clinic. At present, abroad and in Russia, scientists are working to develop new immunomodulatory drugs with target action. In the future, it will be possible to use only individual target immunomodulatory drugs with direct actions on defective points.

Key words: immunomodulating therapy, targeted therapy, monoclonal antibodies.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Институт иммунофизиологии, Москва

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

Выбор оптимального комплексного метода лечения различных клинических форм рака мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой. В обзоре представлены результаты научных и клинических исследований, системных и мета-анализов, доступные для анализа в мировых профильных журналах и поисковых компьютерных системах, демонстрирующие современные достижения в лечении РМП. Показана необходимость сочетанного применения в комплексной терапии РМП различных методов, включающих хирургическое и фотодинамическое лечение, а также неспецифическую иммунотерапию противотуберкулезной вакциной Кальметте–Герена (БЦЖ), либо БЦЖ в сочетании с интерлейкинами или Toll-подобными рецепторами. Выявлена значимость таргетной терапии опухоли, направленной на основные патогенетические механизмы развития опухолевого процесса, и возможность ее проведения с другими видами лечения. Указано, что в последнее время пристальное внимание ученых мира обращено на поиск новых подходов к специфической иммунотерапии и созданию противоопухолевых вакцин, предназначенных для специфической стимуляции клеточного звена иммунитета. В этом направлении весьма перспективной является разработка персонифицированных клеточных противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток и дальнейшее их использование при терапии РМП. Тем не менее, недостаточная результативность полученных данных, умеренный уровень доказательной базы о клинической эффективности предлагаемых методов при РМП, а также небольшое количество опубликованных работ требуют проведения дальнейших исследований по оптимизации схем лечения при разных формах РМП и установления их достоверной значимости.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, фотодинамическая терапия, иммунотерапия, вакцинотерапия.

Адрес для корреспонденции: С.В. Сальникова
Институт иммунофизиологии, 117513 Москва, ул. Островитянова, 4
E-mail: drsalnikova@mail.ru

УДК 616.62-006, 616.006.6, 616.62-089, 615.371

Рак мочевого пузыря (РМП) довольно часто встречается в практике уролога и онколога. Причины возникновения опухолей мочевого пузыря изучены недостаточно. По данным ВОЗ за 2013 год заболеваемость РМП составляет 3% от заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями [41]. Ежегодно в мире регистрируются более 150 000 новых случаев этого заболевания. По частоте развития онкологических заболеваний в России в 2014 году РМП занимал 7-е место у мужчин и 17-е место – у женщин. Соотношение распространенности РМП у мужчин и женщин составляет, в среднем, 3:1. Заболеваемость РМП во всем мире и в России имеет тенденцию к постоянному росту.

За последние 10 лет этот показатель увеличился на 16,3% среди мужчин и 14,3% – среди женщин. Согласно отчету о состоянии онкологической помощи населению России [30], в 2014 году заболеваемость РМП с 2004 по 2014 год увеличилась с 44 до 65,7 случаев на 100 000 населения соответственно. В 2014 году выявлено 14 446 случаев заболевания РМП без учета летальности, кото-

рая составила 17,5%. В последние годы отмечена положительная тенденция в структуре заболеваемости, связанная с улучшением диагностической и лечебной помощи населению. Так, если в 2000 году на долю больных I и II стадиями РМП приходилось 41,4%, в 2010 – 61,3%, то в 2014 году уже диагностировали 71,3% случаев, в III и IV стадиях – в 26%; в 2,7% случаев стадия заболевания не была установлена.

По гистологической структуре РМП чаще всего представлен переходно-клеточным (90–95%), плоскоклеточным раком (3–5%) и аденокарциномой (0,5–3%) [22]. Переходно-клеточный рак характеризуется различной степенью инвазии и злокачественности. Развитие РМП происходит на фоне генерализованной метаплазии всего уротелия. Этим объясняется тенденция к появлению множественных опухолей и их рецидивированию после резекции. Клетки переходно-клеточного рака также могут мигрировать и имплантироваться в другие участки уротелия [13]. В настоящее время чаще всего применяется классификация опухоли 2009 года по

TNM (Tumor Node Metastasis) [1]. Для поверхностной формы РМП наиболее актуальна классификация 2004 года по степени потенциала злокачественности [1]. Не теряет своей значимости классификация 1973 года по степени дифференцировки опухоли (G1 – высокодифференцированная, G2 – умеренно дифференцированная и G3 – низкодифференцированная) [33]. Считают, что инвазивный рак почти всегда имеет высокую степень злокачественности и оценивается по степени инвазии в стенку мочевого пузыря и окружающие ткани. Местная инвазия РМП, в основном, происходит по одному из трех путей: 60% опухолей распространяется в нижележащие слои стенки мочевого пузыря широким фронтом (en bloc), 25% – дает отростки, а 10% растут в стороны под неизменной слизистой оболочкой [20–22]. Злокачественные клетки уротелия попадают в лимфатические и кровеносные сосуды после прорастания базальной мембраны слизистого и мышечного слоев.

Для лечения РМП на современном этапе используют: хирургический метод, лучевую терапию, химиотерапию внутрипузырную или системную, лучевую терапию местную или системную, иммунотерапию либо сочетание этих методов. Успехи, достигнутые за последние годы при изучении применения различных иммуномодулирующих препаратов в клинической медицине [5, 17, 23, 25, 28, 29, 31, 32, 38], в том числе и при лечении онкологических больных, позволили разработать современные методы иммунотерапии РМП.

Основным методом радикального лечения РМП остается хирургический [16, 18, 20, 21]. Все виды радикальных операций можно разделить на органосохраняющие и органорезецирующие. К первым относят трансуретральную (ТУР) и трансвезикальную резекцию мочевого пузыря, ко вторым – цистэктомию с различными видами деривации мочи.

ТУР мочевого пузыря является на сегодняшний день важнейшим диагностическим инструментом и эффективным стандартным средством для лечения поверхностного РМП. Однако при данном лечении в 50–90% случаев отмечают рецидив заболевания [48], из которых 45% приходится на первый год после хирургического вмешательства. При этом процесс рецидивирования у значительной части пациентов происходит без системного прогрессирования, в других случаях отмечают трансформацию заболевания в мышечно-инвазивную форму [52]. Это связано с нерадикальностью удаления опухоли, мультифокальностью опухолевого процесса, а также с возможностью имплантации опухолевых клеток во время операции [10].

Для лечения больных инвазивными формами (T2–T4) чаще всего используют **радикальную цистэктомию**, которая является «золотым стандартом» [16]. Однако радикальная цистэктомия – это сложно выполняемая, калечащая и тяжело переносимая операция, существенно снижающая качество жизни больного на фоне его социальной дезадаптации вследствие утраты мочевого пузыря и, зачастую, самостоятельного мочеиспускания, большого риска развития осложнений. Радикальные операции у онкоурологических больных часто сопровождаются осложнениями, достигая 11–70% в раннем послеоперационном периоде и 12–24% в позд-

нем. Послеоперационная летальность достигает 27% [16].

Для повышения результатов диагностики, общей и безрецидивной выживаемости РМП в настоящее время хирургическое лечение дополняют фотодинамической терапией (ФДТ) и диагностикой, лучевой и химиотерапией (адьювантной или неадьювантной, внутрипузырной или системной) или иммунотерапией [11, 14, 15, 27].

Попытки улучшения диагностики РМП привели к разработке нового метода **ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ФДД)** [6]. Этот метод позволяет выявить опухоль мочевого пузыря, не видимую при стандартной цистоскопии. Методы фотодинамики основаны на способности ряда лекарственных препаратов (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в опухолевой ткани, а затем, при взаимодействии с излучением света определенной длины волны (633 нм), инициировать (в зависимости от длины волны и мощности излучения) два варианта ответа. Первый ответ – это флуоресценция при испускании кванта света в результате перехода молекулы фотосенсибилизатора с одного энергетического уровня на другой; второй ответ – это повреждение и/или разрушение структур опухоли за счет запуска в присутствии кислорода цепи фотохимических реакций и связанных с этим повышением образования радикалов. Технология основана на химической реакции, катализатором которой является кислород, а активатором энергии – лазерное излучение и фотосенсибилизатор [6, 27, 36]. Столь высокий интерес к ФДД при РМП обусловлен неудовлетворительными результатами традиционных методов обследования и лечения, а также высокой частотой рецидивов [19]. За последние десятилетия ФДТ занимает все более прочные позиции в лечении больных, страдающих злокачественными новообразованиями и некоторыми другими заболеваниями [8]. В лечении поверхностного РМП ФДТ используют после ТУР мочевого пузыря в качестве адьювантной терапии [6].

Внутрипузырная химиотерапия (ХТ) и внутрипузырная иммунотерапия (ИТ) являются основными методами профилактики рецидивов при поверхностном РМП. Оптимальный препарат для внутримочевыводящего лечения РМП должен сочетать два основных качества: высокую противоопухолевую активность по отношению к уротелиальному РМП и низкую системную и местную токсичность. В настоящее время к наиболее изученным препаратам для внутрипузырной химиотерапии относятся: Эпирубицин, Доксорубицин, Митомицин С.

Мета-анализ семи рандомизированных исследований (1476 больных с медианой наблюдения 3,4 года) показал, что введение химиопрепаратов однократно непосредственно после ТУР, снижает количество больных с рецидивами на 12% (с 48,4 до 36,7%), а вероятность развития самого рецидива – до 39% [52]. Мета-анализ данных, полученных при сравнении внутрипузырной ХТ и только ТУР у больных с промежуточным прогнозом, показал, что ХТ снижает количество рецидивов, но не прогрессирование заболевания [18, 19]. Однако использованные для внутрипузырной ХТ пре-

параты не вполне соответствовали требованиям и имели ряд недостатков [46].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что, несмотря на современные методы диагностики и соблюдение рекомендуемых тактик лечения, прогрессирование и рецидивирование при РМП остается актуальной проблемой.

С целью снижения риска рецидивирования и прогрессирования поверхностного РМП после ТУР чаще всего применяют **внутрипузырную ИТ противотуберкулезной вакциной Кальметте–Герена (БЦЖ)** [7, 40]. Ряд авторов показали эффективность внутрипузырной БЦЖ терапии, которая позволяет добиться безрецидивного течения у 58–80% больных [27, 35, 37, 49]. Точные механизмы противоопухолевого действия БЦЖ-ИТ при РМП до конца не изучены, однако о стимулирующем влиянии БЦЖ на иммунную систему известно давно. В ответ на микобактериальную стимуляцию клетки уротелия выделяют цитокины, включая интерлейкины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ГМ-КСФ, ФНО α , ИФН γ . После инстилляции БЦЖ развивается сложный каскад провоспалительных реакций, в которых принимают участие нейтрофилы, моноциты, секретирующие характерные цитокины и хемокины. Последующее эффективное уничтожение клеток РМП зависит от функции цитотоксических Т-лимфоцитов, и особенно NK-клеток, которые, по-видимому, являются основными клетками иммунной системы, уничтожающими клетки РМП при БЦЖ-ИТ [35, 37, 39, 51].

Группой ученых проведен мета-анализ исследований, включающих 2749 пациентов с высоким риском развития рецидива, где было продемонстрировано, что вакцина БЦЖ имеет статистически достоверное превосходство над Митомицином С (ММС) в отношении снижения частоты рецидивов опухоли. После 26 месяцев медианы наблюдения было выявлено, что при поддерживающей терапии ММС частоту рецидивов заболевания отмечали в 46,4% случаев, в то время как после лечения вакциной БЦЖ – в 38,6% [27]. К.Н. Сафиулин с соавт. в 2001 году показали, что в органосохранной тактике лечения больных с неблагоприятным прогнозом необходимо проводить не менее двух курсов поддерживающей ИТ вакциной БЦЖ [27]. При этом установлено достоверное снижение количества рецидивов до 11,8% в течение 5 лет наблюдения. Однако следует отметить, что уровень токсичности лечения остается высоким. Среди побочных эффектов отмечали раздражение мочевого пузыря и гриппоподобное состояние у больного. Несмотря на позитивный клинический эффект БЦЖ-ИТ при РМП, а также снижение частоты прогрессирования и рецидивирования опухоли, возможные серьезные побочные эффекты и токсичность создают определенные ограничения для ее использования в практическом здравоохранении [24].

В связи с этим для улучшения результатов активной неспецифической ИТ БЦЖ вакциной и уменьшения ее токсического эффекта предпринимаются попытки **совместного внутрипузырного введения БЦЖ и интерлейкинов либо моноклональных антител к ним**. Так, в литературе имеются данные о совместном использовании при РМП БЦЖ и ИФН α -2b; БЦЖ и ИЛ-2

(эффективность лечения составила 15%); БЦЖ с моноклональными антителами к ИЛ-10 (анти-ИЛ-10R1), при котором отмечена скорость регрессии опухоли 22% по сравнению с 6% в группе, получавшей только БЦЖ [45]. Продолжаются исследования с использованием рекомбинантной БЦЖ вакцины. В последнее время проводят клинические исследования, в которых для лечения РМП используют **БЦЖ в сочетании с различными представителями семейства TOLL-подобных рецепторов (TLRs) (TLR7 и TLR9) и TRAIL**. TLRs экспрессируются уротелиальными клетками и, как полагают, играют важную роль в активации врожденной и адаптивной иммунной реакции [54]. TLR7 и TLR9 локализованы во внутриклеточных мембранных компартментах (эндосомах), что изолирует эти рецепторы от возможного контакта с эндогенными нуклеиновыми кислотами. TLR7 и TLR9 специфичны к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения. Взаимодействие TLR7 с одноцепочечной РНК вируса приводит к усилению синтеза ИФН α и провоспалительных цитокинов. TLR9 взаимодействует с ДНК вирусов и бактерий. Было показано, что сочетанное применение БЦЖ и TLR2, TLR4, TLR9 способствует уменьшению количества рецидивов [54]. В опытах на животных был продемонстрирован противоопухолевый эффект TLR7 и агонистов TLR2, TLR4, TLR9. На сегодняшний день только TLR7 и TLR9 агонисты были протестированы в клинических исследованиях [54].

Желание улучшить результаты лечения заставляет ученых искать новые направления в лечении столь сложного и грозного заболевания, как РМП. Одним из наиболее перспективных направлений является **ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛИ**, направленная на основные патогенетические механизмы развития опухолевого процесса.

На современном этапе учеными показана значимость таргетной терапии с использованием: AdCMV-TP53, rVV-Tk-53, ONYX-015, PRIMA-1, Ad-Rb94, Flavopirido и др. [44, 55]. Для лечения инвазивного, метастатического РМП с этой целью применяют новые препараты, влияющие на ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, рецептор эпидермального фактора роста, лиганд-1 белка программируемой смерти PD-L1 (Programmed death-ligand 1) [45, 54]. ИТ препаратами может проводиться как в моно режиме, так и в сочетании с химиопрепаратами. Авелумаб – MSB0010718C (полностью гуманизированный моноклональный антитело анти-PD-L1) показал эффективность в лечении метастатического РМП до 50%, а препарат MPDL3280A – более 50%. Последний препарат называют «прорывом в медицине». Установлено, что препарат Эндостатин при внутрипузырном введении замедлял рост опухоли, а его комбинированное использование с Цисплатином и Гемцитабином оказывало положительный эффект при метастатическом РМП [55]. В настоящее время продолжают исследования по использованию препаратов Бевацизумаба и Сунитиниба (ингибитор роста опухоли и ангиогенеза), Цетуксимаба (ингибитор рецептора эпидермального фактора роста), Бортезомиба (PS-341) в сочетании с Гемцитабином (ингибитор секреции проангиогенных факторов матрицы металлопротеиназы-9, ИЛ-8 и фак-

тора роста эндотелия сосудов). Для лечения метастатического РМП проходят клинические испытания такие препараты, как: 5-азациитидин (5-аза-СО), 5-аза-2'-деоксицитидин (5-аза-СГЖ), Цебуларин (ингибитор метилирования ДНК) [44, 45].

Достижения молекулярной биологии, фундаментальной и клинической иммунологии, углубленное понимание механизмов развития и прогрессии опухоли, взаимоотношений между иммунной системой и опухолью, обусловили реальные перспективы для поиска и создания новых, эффективных путей терапии опухолей [12, 42, 54]. В последнее время накапливается все больше фактов, свидетельствующих о том, что иммунная система, при определенных условиях, не только не способна полноценно подавлять опухолевый рост, но, в ряде случаев, может стимулировать опухолевую прогрессию [26]. Иммунный ответ при развитии опухоли нарушается как на этапе презентации антигена, так и на этапе реализации эффекторной функции. В связи с этим разработка методов лечения онкологических больных, основанная на иммунопатологических особенностях заболевания, является актуальным направлением современной клинической онкологии [46].

Следует отметить, что в последнее время пристальное внимание ученых мира обращено на поиск новых подходов к специфической ИТ и создание **ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВЫХ ВАКЦИН**, предназначенных для специфической стимуляции клеточного звена иммунитета, главным образом, Т-цитотоксических лимфоцитов, которые, в свою очередь, разрушают опухолевые клетки с помощью рецептор-опосредованных взаимодействий, продукции цитолитических гранзимов и перфоринов. Для того чтобы распознать и разрушить опухоль, цитотоксическим лимфоцитам необходима предварительная активация с помощью антигенпрезентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки (ДК).

ДК, специализированные АПК, играют важную роль в инициации, программировании и регулировании специфических противоопухолевых иммунных реакций [30], они первыми подвергаются атаке со стороны опухоли и принимают участие в «высокопрофессиональной» презентации низкоиммуногенных опухолеассоциированных антигенов (ОАА) [2–4]. ИТ опухоли с использованием ДК представляется весьма перспективным направлением [54]. ДК являются объектом широкого круга исследований, основная цель которых — создание клеточных вакцин, способных корректировать иммунный ответ у больных со злокачественными новообразованиями [2–4]. Виды **ДЕНДРИТНЫХ ВАКЦИН** раз-

личают по типу клеток предшественников, способу культивирования клеток и нагружаемым антигенам. Общим для них является схема создания вакцины — созревание ДК и нагрузка опухолевым антигеном происходят вне организма пациента [2, 4]. К настоящему времени завершены многочисленные исследования и/или проходят II фазу клинических испытаний вакцины на основе аутологичных ДК [2, 4, 26]. Однако для РМП вакцины на основе ДК еще не созданы, хотя исследования в этом направлении уже начались.

Ввиду восприимчивости опухоли к ИТ в последнее время в литературе появляются исследования, посвященные разработке противоопухолевых вакцин при РМП на основе раковотестикулярного антигена (NY-ESO-1) [43]; синтетического пептида (Сурвивина) или его сочетания с ИФН γ ДК с дополненной их блокадой В7-H1(PD-L1)-костимулирующей молекулы, а также их включению в протоколы лечения больных уротелиальной карциномой с оценкой клинической эффективности [47, 49, 53, 55]. Однако эти исследования носят единичный характер, находятся на стадии разработки и не имеют широкого клинического применения.

Таким образом, несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении РМП, остается еще много нерешенных проблем. Проведенный анализ данных литературы позволил показать не только новые перспективные направления в онкологии, но и определить методы лечения РМП, применение которых позволяет достоверно уменьшить процесс рецидивирования и прогрессирования заболевания, а также повысить качество жизни больного. Достижения фундаментальной иммунологии, объединение усилий клинических иммунологов и онкологов, а также создание такого направления, как онкоиммунология, позволили ученым выйти на другой, качественно новый уровень знаний, позволяющий создать инновационные методы лечения опухоли, среди которых особое место занимает таргетная терапия и специфическая ИТ, включая противоопухолевые вакцины. Тем не менее, недостаточная результативность полученных данных, умеренный уровень доказательств клинической эффективности предлагаемых методов при РМП, а также небольшое количество опубликованных работ, требуют проведения дальнейших исследований по оптимизации схем лечения при разных формах РМП и установлении их достоверной значимости. В этом направлении нам представляется весьма перспективной разработка персонализированных клеточных противоопухолевых вакцин на основе ДК и дальнейшее их использование при РМП.

Литература

1. Антонова О.В. «Рак мочевого пузыря TaT1 (без инвазии в мышечный слой)» (Пер. с англ. под ред. Карякина О.Б.) (М.) 5–8, 2011.
2. Балдуева И.А., Моисеенко В.М., Хансон К.П. «Система дендритных клеток и её роль в регуляции функциональной активности Т и В-лимфоцитов человека.» *Вопр. онкологии* **45(5)**: 473–783, 1999.
3. Балдуева И.А. «Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных солидными опухолями.» *Дисс... д-ра мед. наук.* (СПб), 2008.
4. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Данилов А.О., Проценко С.А., Петрова Т.Ю., Улейская Г.И., Щёкина Л.А., Семёнова А.И., Михайличенко Т.Д., Телетаева Г.М., Жабина А.С., Волков Н.В., Комаров Ю.И. «Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адьювантом у больных с меланомой кожи.» *Вопр. онкологии* **58(2)**: 212–221, 2012.
5. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джмак С.С., Сепиашвили Р.И. «Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность сво-

- боднорадикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных.» *Аллергология и иммунология* **13(4)**: 314–320, 2012.
6. Быстров А.А. «Фотодинамическая терапия в профилактике рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря.» Дисс... канд. мед. наук (М.) 2006.
7. Волков Д.Ю., Ключихин О.З., Ключихина Т.О. «Применение вакцины БЦЖ для профилактики рецидивов опухоли мочевого пузыря.» *Матер. 4-ой Всеросс. науч. конф. с участием стран СНГ* (М.): с. 52–53, 2001.
8. Гельфонд М.Л. «Фотодинамическая терапия в онкологии.» *Практ. онкология* **8(4)**: 204–210, 2007.
9. Данильченко Д.И., Герхард С., Юнг К., Кёниг Ф., Вальдман А., Аль-Шукри С., Лёнинг Ш.А. «Влияние активности опухолевого процесса на уровень матрикс-металлопротеиназ 2 и 9 в моче при раке мочевого пузыря.» *Экспериментальная онкология* **24(3)**: 87–89, 2002.
10. Каган О.Ф., Горелов С.И. «Необходимость проведения повторной ТУР-биопсии в раннем послеоперационном периоде у больных раком мочевого пузыря.» *Вест. С-Пет. университета Сер. 11 (прил. к вып.): 201–208*, 2008.
11. Камалов А.А., Токарев Ф.В., Никушина А.А. «Результаты лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря, получавших ВССЭ-иммунотерапию.» *Матер. 4-ой Всеросс. науч. конф. с участием стран СНГ* (М.): с. 60–61, 2001.
12. Киселев О.И., Бендзко П.Г., Школьников Л.Л., Хансон К.П., Киселев В.И. «Виральные и опухолевые антигены, их использование в конструировании противораковых вакцин.» *Мед. акад. журнал* **2(1)**: 19–33, 2002.
13. Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.В., Агапова Л.С. «Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолеусупрессирующих и онкогенных активностей.» *Онкогематология* **1(1)**: 2–9, 2008.
14. Красновский А.А. «Синглетный молекулярный кислород и первичные механизмы фотодинамического действия оптического излучения.» *Итоги науки и техники. Сер. современ. проблемы лазерной физики* (ВНИТИ) **3**: 63–135, 1990.
15. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В., Гориловский М.Л., Соколов А.Е., Самсонов Ю.В., Акматов Н.А. «Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря.» *Урология* **4**: 3–8, 2003.
16. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. «Лечение поверхностного рака мочевого пузыря.» *Матер. 5-ой Росс. онкол. конф.* (М.): 16–17, 2001.
17. Малашиха Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашиха Н.Ю. «Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция).» *Int. J. Immunorehabilitation* **№ 2**: 53, 1996.
18. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С. «Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы.» *Онкоурология* **1**: 6–14, 2010.
19. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Бойков Н.А., Поминальная В.М., Соломатников И.А. «Отдаленные результаты трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря единым блоком.» *Онкоурология* **1**: 41–49, 2015.
20. Матвеев Б.П. «Клиническая онкоурология» (Под ред. Матвеева Б.П.) (М.: Вердана) 2003.
21. Матвеев Б.П. «Рак мочевого пузыря» (М.: Вердана) 2003.
22. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. «Рак мочевого пузыря» (М.: Вердана) 243 с., 2001.
23. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкаршани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. «Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC.» *Астма* **6(1-2)**: 11, 2005.
24. Молчанов О.Е., Карелин М.И., Жаринов Г.М. «Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 в онкологии.» *Цитокины и воспаление* **1(3)**: 38–47, 2002.
25. 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.
26. Нехаева Т.Л. «Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток.» Дисс... канд. мед. наук. (СПб.) 2014.
27. Сафиулин К.Н., Карякин О.Б. «Отдаленные результаты иммунотерапии вакциной БЦЖ «Имунор» рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря.» *Матер. 4-ой Всеросс. науч. конф. с участием стран СНГ* (М.): 80–81, 2001.
28. Сепиашвили Р.И. «Иммунореабилитация: определение и современная концепция.» *Int. J. Immunorehabilitation* **№ 10**: 5, 1998.
29. Сепиашвили Р.И. «Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы.» *Аллергология и иммунология* **2(1)**: 39, 2001.
30. Сепиашвили Р.И. «Физиология иммунной системы» (М.: Медицина-Здоровье): 327 с., 2015.
31. 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.
32. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* **№ 1**: 14–22, 2008.
33. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К. «TNM: Классификация злокачественных опухолей» (Пер. с англ., под ред. Блинова Н.Н.) 6-е изд. (СПб: Эскулап): 244 с., 2003.
34. «Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году» (Под ред. А.Д. Каприна, Старинского В.В., Петровой Г.В.) (М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) 236 с., 2015.
35. Фигурин К.М. «Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря.» *Онкоурология* **№1**: 3–11, 2012.
36. Ярилин А.А. «Патология иммунной системы.» *Основы иммунологии* (М.: Медицина): с. 440–486, 1999.
37. Askeland E.J., Newton M.R., O'Donnell M.A., Yi Luo. "Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond." *Adv. In Urology* **20(12)**: 13, 2012.
38. 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.
39. Brandau S., Riemensberger J., Jacobsen M., Kemp D., Zhao W., Zhao X., Jocham D., Ratliff T.L., Böhle A. "NK cells are essential for effective BCG immunotherapy." *Int. J. Cancer* **92**: 697–702, 2001.
40. Brausi M., Witjes J.A., Lamm D., Persad R., Palou J., Colombel M., Buckley R., Soloway M., Akaza H., Böhle A. "A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the international bladder cancer group." *J. Urology* **186(6)**: 2158–2167, 2011.
41. 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." *Eur. Urology* **63(2)**: 234–241, 2013.
42. Chen M.F., Lin P.-Y., Wu C.F., Chen W.C., Wu C.T. "IL-6 expression regulates tumor genicity and correlates with prognosis in bladder cancer." *PLoS One* **8(4)**: 61901, 2013.
43. Dyrskjat L., Zeiger K., Lildal T.K., Reinert T., Gruselle O., Coche T., Borre M., Ørntoft T. F. "Expression of MAGE-A3, NY-ESO-

- 1, LAGE-1 and PRAME in urothelial carcinoma." *Brit. J. Cancer* **107(1)**: 116–122, 2012.
44. Fassan M., Trabulsi E.J., Gomella L.G., Baffa R. "Targeted therapies in the management of metastatic bladder cancer." *Biologics* **1(4)**: 393–406, 2007.
45. Fuge O., Vasdev N., Allchorne P., Green J.S. "Immunotherapy for bladder cancer." *J. Res. Rep. Urol.* **7**: 65–79, 2015.
46. Gnjatic S., Nishikawa H., Jungbluth A.A., Güre A.O., Ritter G., Jäger E., Knuth A., Chen Y.T., Old L.J. "NY-ESO-1: review of an immunogenic tumor antigen." *Adv. Cancer Res.* **95**: 1–30, 2008.
47. Holmang S., Johansson S.L. "Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow up cystoscopy and subsequent recurrence and progression." *J. Urol.* **167(4)**: 1634–1637, 2002.
48. Kitamura H., Tsukamoto T. "Immunotherapy for urothelial carcinoma: Current status and perspectives." *Cancers (Basel)* **3(3)**: 3055–3072, 2011.
49. Singh A.K., Arya R.K., Trivedi A.K., Sanyal S., Baral R., Dormond O., Briscoe D.M., Datta D. "Chemokine receptor trio: CXCR3, CXCR4 and CXCR7 crosstalk via CXCL11 and CXCL12." *Cytokine Growth Factor Rev.* **24(1)**: 41–49, 2013.
50. Suttman H., Riemensberger J., Bentien G., Schmaltz D., Stockle M., Jocham D., Bohle A., Brandau S. "Neutrophil granulocytes are required for effective Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer and orchestrate local immune responses." *Cancer Res.* **66(7)**: 8250, 2006.
51. Sylvester R.J., Van der Meijden A.P.M., Oosterlinck W., Witjes J.A., Bouffieux C., Denis L., Newling D.W.W., Kurth K. "Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials." *Eur. Urology* **49(3)**: 466–477, 2006.
52. Tanaka T., Kitamura H., Inoue R., Nishida S., Takahashi-Takaya A., Kawami S., Torigoe T., Hirohashi Y., Tsukamoto T., Sato N., Masumori N. "Potential survival benefit of anti-apoptosis protein: survivin-derived peptide vaccine with and without interferon alpha therapy for patients with advanced or recurrent urothelial cancer – results from phase I clinical trials." *Clin. Develop. Immun.* 1–9, 2013.
53. Van der Meijden A.P.M., Sylvester R.J., Oosterlinck W., Hoeltl W., Bono A.V. "Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European organisation for research and treatment of cancer genito-urinary group phase III trial." *Eur. Urology* **44(4)**: 429–434, 2003.
54. Wang S., Wang Y., Liu J., Shao S., Li X., Gao J., Niu H., Wang X. "Silencing B7-h1 enhances the anti-tumor effect of bladder cancer antigen-loaded dendritic cell vaccine in vitro." *Oncotargets and Therapy* **7**: 1389–1396, 2014.
55. Zachos I., Konstantinopoulos P.A., Tzortzis V., Gravas S., Karatzas A., Karamouzis M.V., Melekos M., Papavassiliou A.G. "Systemic therapy of metastatic bladder cancer in the molecular era: current status and future promise." *Expert Opinion on Investigational Drugs* **19(7)**: 875–887, 2010.

Innovation techniques in bladder cancer treatment

S.V. Sal'nikova², T.A. Slavyanskaya^{1,2}, I.A. Balduева³, N.A. Avdonkina¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia

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

The choice of an optimal combined method to treat different clinical forms of bladder cancer (BC) is a vital problem in modern medicine. This review summarizes results of scientific and clinical research, systematic and meta-analysis, which were available for analysis in world profile literature and searching computer systems, which demonstrate modern achievements in BC treatment. The article also shows achievements of combined use of BC treatment methods, such as surgical, photodynamic and nonspecific immunotherapy BCG, or BCG in combination with interleukins or Toll-receptors. The importance of target therapy of cancer masses, directed at basic pathogenetic mechanism of cancer process development, and opportunity of its combination with other treatment methods were revealed. We have pointed out, that recently the precise attention of scientists from all over the world is ruled to search new approaches to choose specific immunotherapy and to create antitumor vaccines for specific stimulation of cell links in the immune system. Perspective direction seems to be the development of personalized cell antitumor vaccines, based on dendritic cells, and their use in BC treatment. Nevertheless, insufficient results of the data obtained, poor level of evidence of these methods, used to treat BC, and poor literature review, require further research to optimize treatment schemes in different forms of BC and to establish their reliable significance.

Key words: bladder cancer, transurethral resection, photodynamic therapy, immunotherapy, vaccine therapy.

АДАПТИРОВАННЫЕ ОДНОДОМЕННЫЕ АНТИТЕЛА ДЛЯ ИННОВАЦИОННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ

С.В. Тиллиб

Институт биологии гена, Москва

Однодоменные антитела («наноантитела», «нанотела») – рекомбинантные производные однодоменных антиген-узнающих переменных фрагментов особых антител, состоящих лишь из гомодимера укороченных тяжелых цепей и присутствующих (наряду с традиционными антителами) в природе у представителей семейства Верблюдовых и у некоторых видов хрящевых рыб. Наноантитела являются перспективным новым инструментом иммунобиотехнологии. Важной стадией работы по их получению и использованию является способ генно-инженерной модификации («форматирования») первично отбираемых однодоменных антител с целью адаптации и оптимизации для решения конкретных исследовательских и прикладных задач. Недавним разработкам нашей лаборатории именно в этом направлении, в частности, способам параллельной тримеризации или гетеродимеризации наноантител, уделено основное внимание в данном сообщении.

Ключевые слова: однодоменное антитело, форматирование и адаптация антитела.

Адрес для корреспонденции: Доктор биологических наук С.В. Тиллиб
Лаборатория молекулярных биотехнологий Института биологии гена РАН
119334 Москва, ул. Вавилова, д. 34/5
E-mail: tillib@genebiology.ru; sergei.tillib@gmail.com

УДК 57.083.3:620.3; 573.6:577.21

Лаборатория молекулярных биотехнологий Института биологии гена РАН обладает многолетним уникальным опытом работы по развитию и применению очень перспективной технологии генерирования особых миниатюрных моноклональных однодоменных антител («наноантител»). Наноантителами, или нанотелами (Nanobody®), называют однодоменные антиген-узнающие переменные фрагменты особых антител, состоящих лишь из гомодимера укороченных тяжелых цепей при полном отсутствии легких цепей и присутствующих (наряду с традиционными антителами) в природе в норме у представителей семейства Верблюдовых и у некоторых видов хрящевых рыб. По сравнению с традиционными антителами, наноантитела имеют ряд структурных особенностей и, как следствие, потенциальных преимуществ: меньший размер (2×4 нм, 12–15 кДа) способствует лучшему их проникновению внутрь биологических тканей и простоте всевозможных манипуляций на уровне белка; они могут узнавать принципиально новые эпитопы (небольшие щели и выемки, активные центры ферментов, комбинированные пространственные эпитопы), скрытые для обычных антител; обладают хорошей растворимостью и необычно высокой устойчивостью к значительным колебаниям температуры и pH; могут быть эффективно генерированы, отобраны, модифицированы (в том числе и гуманизированы) и экономично наработаны (в бактериях или дрожжах). Разработана очень эффективная технология получения однодоменных антител с заданной эффективностью. Она, как правило, базируется на иммунизации антигенным материалом лабораторного животного из семейства Верблюдовых, последующего клонирования

из лимфоцитов крови кДНК-последовательностей, кодирующих весь репертуар переменных доменов (наноантител) особых антител иммунизированного животного, и на селекции методом фагового дисплея клонов наноантител с заданной специфичностью [1–5].

Очень важной стадией работы по получению и использованию однодоменных антител является способ генно-инженерной модификации («форматирования») первично отбираемых однодоменных антител с целью их адаптации и оптимизации для решения конкретных исследовательских и прикладных задач. Недавним разработкам нашей лаборатории именно в этом направлении будет уделено основное внимание в данном сообщении.

Методы форматирования однодоменных антител используются, в частности, для следующих целей:

- увеличить время жизни (циркуляции) этих антител в крови лабораторного животного (или пациента); это может достигаться путем ди- или олигомеризации первичного антитела, а также путем присоединения к антителу другого белка (например, сывороточного альбумина) или небелковых молекул (например, пегилирование), увеличивающих размер антитела;
- добавить эффекторную функцию к исходно исключительно антиген-связывающей функции однодоменного антитела; для этого используют, например, генно-инженерное присоединение к нему константных участков классических антител или других белков, обладающих определенными эффекторными функциями;
- увеличить биологическую активность и экспериментальную аффинность (авидность) исходного моновалентного антитела путем его ди- или олигомеризации;

Таблица 1

Дополнительные аминокислотные последовательности, присоединяемые при форматировании к С-концу последовательности исходно получаемого однодоменного антитела

<i>Суть модификации (названия присоединяемых участков)</i>	<i>Присоединяемая аминокислотная последовательность на С-конец исходно отобранного однодоменного антитела (наноантитела)</i>
(1) HA-tag и His-tag (HH)	grypydvpdyasgrgs <u>hhhhh*</u>
(2) линкер (h)-HH	<u>epkipapqpkpapqpapqpkpepes</u> grypydvpdyasgrgs <u>hhhhh*</u>
(3) h-тримеризующийся домен (ILZ)-HH	epkipapqpkpqppqpqpkpkpepe <u>qrmkqiedkieeilskiyhienciarikklvger</u> sgrypvdvpdyasgrgs <u>hhhhh</u>
(4) h-RE-HH h-ER-HH (RE и ER – гетеродимеризуются)	<u>epkipapqpkpqppqpqpkpkpeleiaaflrqnrntalrtaevaelegvqrlnenqvetryvgpl</u> sgrypdvdpdyasgrgs <u>hhhhh</u> <u>epkipapqpkpqppqpqpkpkpepeieiaaflrentaletvaelqrvgqlrnrvsgyrtryvgl</u> sgrypdvdpdyasgrgs <u>hhhhh</u>

- расширить специфичность антитела от одного до двух и более мишеней за счет образования комбинированных многокомпонентных и многовалентных молекул/комплексов на основе исходных моновалентных однодоменных антител с различной специфичностью.

В нашей лаборатории на протяжении нескольких последних лет ведутся активные работы в указанных и других подобных направлениях по форматированию исходно отбираемых однодоменных антител [5–12]. Уже в наших ранних экспериментах было установлено, что добавление определенных дополнительных аминокислотных последовательностей (доменов) может заметно повлиять на свойства антитела (в плане его наработки и очистки) и может заметно повысить эффективность работы наноантитела, например, в методе иммуноферментного анализа (ИФА). Позднее нам удалось разработать способы модификации наноантител, обеспечивающих приобретение ими новых полезных свойств, таких, как их эффективная параллельная тримеризация [10], гетеродимеризация с соответственно подготовленными партнерными белками или компонентами более сложных структур [11], а также способы соединения наноантител с последовательностями флуоресцентных белков для создания конструкций, экспрессирующих бифункциональные молекулярные зонды, детектирующие заданный антиген в том числе и в живых клетках или организмах [7].

Некоторые принципиальные варианты аминокислотных последовательностей, присоединяемых к С-концу исходно отбираемого (методом фагового дисплея) и затем модифицируемого наноантитела, представлены в таблице 1. В первом варианте к исходному наноантителу добавляются гемагглютинин (НА)-таг, позволяющий детектировать наноантитело с помощью коммерческих антител к этому пептиду, и последовательность из шести остатков гистидина (His-таг), позволяющая эффективно очищать содержащий ее белок с помощью металл-хелатной аффинной хроматографии на Ni-NTA-агарозе. Эти пептиды, локализующиеся на самом конце модифицированного наноантитела, также входят в состав других используемых нами вариантов форматирования. Иногда, с целью удалить нежелательный участок (His-таг) из состава уже очищенного белка, мы встраиваем между НА-тагом и His-тагом сайт узнавания высокоспецифической протеазы (TEV, не показано).

В представленном в таблице 1 втором варианте форматирования наноантитела два концевых тага отде-

яются от собственно антиген-связывающего домена протяженным линейным линкерным участком (h), ведущим свое происхождение от верхней части наиболее длинного шарнирного участка особых верблужьих антител. В таком варианте модифицированное наноантитело, как правило, заметно эффективнее, чем в первом случае, работает в ИФА. Возможно, это связано с уменьшением нежелательной интерференции ранее сближенных, а теперь более отдаленно расположенных относительно друг друга участков модифицированного наноантитела, и лучшей доступностью НА-тага для узнавания вторичными антителами. Следует также отметить, что используемый линкерный линейный участок содержит четыре удобно расположенных и хорошо доступных аминокислотных остатка лизина. По этим остаткам очень удобно проводить химические реакции пришивки других молекул, таких как коммерчески доступные флуоресцентные краски (для получения зондов), другие функциональные белки (например, пероксидаза), удобно иммобилизовать наноантитело на BrCN-Сепарозе. Одним из наиболее перспективных методов использования однодоменных наноантител является создание на их основе новых иммуносорбентов, позволяющих эффективно извлекать определенные антигены (белки, клетки) из сложных смесей и обладающих повышенной специфичностью, высокой аффинностью, стабильностью и возможностью многократного использования. В нашей лаборатории была многократно продемонстрирована возможность получения и использования высокоспецифических наноантител, позволяющих эффективно разделять даже очень высоко гомологичные белки [12].

Особо хочется выделить метод форматирования, представленный в таблице 1 под номером 3. Исходно отбираемые моновалентные однодоменные антитела чаще всего обладают высокой специфичностью, но недостаточно сильными биологическими активностями. С целью существенно повысить эти активности мы предложили новый тип форматирования однодоменных антител, который заключается в добавлении особого домена («isoleucine zipper», ILZ), отделяемого от антиген-узнающего домена протяженным линкерным участком. Ранее было показано, что используемый ILZ способствует формированию тримерных параллельных конформаций полипептидами, его содержащими. После такого весьма эффективного форматирования вирус-нейтрализующие активности исходно отобранных анти-

тел были многократно усилены. Мы надеемся, что описанный подход в соединении с селекцией антител, узнающих консервативные эпитопы, сможет привести к генерированию антивирусных препаратов, защищающих от широкого спектра штаммов вируса гриппа [10].

Наконец, четвертый, указанный в таблице 1 тип форматирования двух различных наноантител или других белков может использоваться с целью их гетеродимеризации, или специфического присоединения заданного наноантитела к модифицированному поверхностному белку более сложной структуры, например псевдоаденовирусной наночастицы. Каждый из двух указанных 43-аминокислотных доменов (RE и ER) не способен гомодимеризоваться даже при низких температурах (от 6°C и выше), но при этом способен к эффективной гетеродимеризации при физиологических условиях с образованием стабильной структуры «лейциновой молнии» (ER/RE), которая имеет температуру плавления 73°C и константу диссоциации $K_d = 1,3 \times 10^{-11}$ М [13]. С использованием этого варианта форматирования поверхностного белка псевдоаденовирусной конструкции и ранее нами полученного наноантитела, специфически

связывающегося с карциноэмбриональным антигеном на поверхности раковой клетки, удастся получить псевдоаденовирус, содержащий на поверхности направляющее наноантитело, что приводит к большей мишень-специфической эффективности заражения полученной конструкцией опухолевых клеток, содержащих на поверхности узнаваемый наноантителом антиген [11].

Были рассмотрены лишь некоторые примеры возможных модификаций (адаптаций) исходно получаемых однодоменных антител (наноантител). Очевидно, что подобные адаптации принципиально важны для оптимального использования наноантител и их производных при решении конкретных биологических задач. Однодоменные антитела очень удобны для проведения всевозможных модификаций и создания на их основе разнообразных многомодульных конструкций. Они, очевидно, обладают большим потенциалом использования в иммунобиотехнологии и медицине.

Автор выражает благодарность за финансовую поддержку Российскому научному фонду, грант № 15-14-00081.

Литература

1. Гарас М.Н., Тиллиб С.В., Зубкова О.В., Рогожин В.Н., Иванова Т.И., Васильев Л.А., Логунов Д.Ю., Шмаров М.М., Тутыкина И.Л., Есмагамбетов И.Б., Грибова И.Ю., Банделюк А.С., Народицкий Б.С., Гинцбург А.Л. «Конструирование аденовектора с модифицированным р1X, способного эффективно связываться с наноантителами, для мишень-специфической доставки генов.» *Acta Naturae* **6**: 102–113, 2014.
2. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. «Иммунные синапсы: от теории к клинической практике.» *Молекулярная медицина* № 1: 14–22, 2008.
3. Тиллиб С.В. «Верблюжьи наноантитела» – эффективный инструмент для исследований, диагностики и терапии.» *Молекулярная биология* **45**: 77–85, 2011.
4. Тиллиб С.В., Вятчанин А.С., Муилдерманс С. «Молекулярный анализ структуры особых антител *Camelus bactrianus*, состоящих только из тяжелых цепей.» *Биохимия* **79**: 1687–1697, 2014.
5. Тиллиб С.В., Иванова Т.И., Васильев Л.А. «Фингерпринтный анализ селекции «наноантител» методом фагового дисплея с использованием двух вариантов фагов-помощников.» *Acta Naturae* **2**: 100–108, 2010.
6. 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* **59**(6): 50–57, 2013.
7. Greenberg, A.S., Avila, D., Hughes, M., Hughes, A., McKinney, E.C., Flajnik, M.F. “A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks.” *Nature* **374**: 168–173, 1995.
8. Hamers-Casterman, C., Atarhouch, T., Muyldermans, S., Robinson, G., Hamers, C., Bajjana Songa, E., Bendahman, N., Hamers, R. “Naturally occurring antibodies devoid of light chains.” *Nature* **363**: 446–448, 1993.
9. Moll J.R., Ruviniv S.B., Pastan I., Vinson C. “Designed heterodimerizing leucine zippers with a range of pIs and stabilities up to 10(–15M).” *Protein Sci.* **10**: 649–655, 2001.
10. Muyldermans S. “Nanobodies: natural single-domain antibodies.” *Ann. Rev. Biochem.* **82**: 775–797, 2013.
11. Rothbauer U., Zolghadr K., Tillib S., Nowak D., Schermelleh L., Gahl A., Backmann N., Conrath K., Muyldermans S., Cardoso M.C., Leonhardt H. “Targeting and tracing antigens in live cells with fluorescent nanobodies.” *Nat Methods* **3**: 887–889, 2006.
12. Tillib S., Ivanova T., Vasilev L., Rutovskaya M., Saakyan S., Gribova I., Tutykina I., Sedova E., Lysenko A., Shmarov M., Logunov D., Naroditsky B., Gintsburg A. “Formatted single-domain antibodies can protect mice against infection with influenza virus (H5N2).” *Antiviral Res.* **97**: 245–254, 2013.
13. Tillib S.V., Privezentseva M.E., Ivanova T.I., Vasilev L.F., Efimov G.A., Gurskiy Ya.G., Georgiev G.P., Goldman I.L., Sadchikova E.R. “Single-domain antibody-based ligands for immunoaffinity separation of recombinant human lactoferrin from the goat lactoferrin of transgenic goat milk.” *J Chromatogr. B* **949**: 48–57, 2014.

Adapted single domain antibodies for innovated biotechnologies

S.V. Tillib

Institute of Gene Biology, Moscow, Russia

Single domain antibodies (‘nanoantibodies’, ‘nanobodies’) – recombinant derivatives of unusual heavy chain-only antibodies that naturally exist (in addition to classical types of antibodies) in blood of Camelidae family animals and in some chondrichthyan fishes. Nanoantibodies are a new promising tool for immunobiotechnology. A very important stage of work on their production and use is a method of genetic engineering modifications (‘formatting’) of primarily selected single domain antibodies to adapt and optimize them for specific research and applications. Recent developments in our laboratory in this direction, in particular, methods for parallel trimerization or heterodimerization of nanoantibodies, are in the focus of this report.

Key words: single domain antibody, formatting and adaptation of antibody

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДКОЖНОЙ И СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

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

¹Российский университет дружбы народов, Москва; ²Институт иммунофизиологии, Москва;

³Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Аллерген-специфической иммунотерапии (СИТ) более 100 лет, она является единственным патогенетическим методом для IgE-опосредованных аллергических заболеваний. Использование СИТ при атопическом дерматите (АД) неоднозначно и обычно не применяются в качестве терапии первой линии, поэтому младенцам или малышам с положительным семейным анамнезом АД СИТ должна рассматриваться как кандидат для вторичной профилактики АД. Проведенные за последние 30 лет по всему миру множественные как открытые, пилотные, так и двойные, слепые, плацебо-контролируемые испытания, данные обзора системных и мета-анализов, позволили выявить условия, при которых СИТ может быть эффективна при АД. Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ), введенная в клиническую практику в качестве более безопасной опции подкожной иммунотерапии (ПКИТ), представляет собой значительный шаг вперед и особенно подходит для педиатрических больных. Оба метода СИТ могут быть клинически эффективны при: IgE-опосредованном АД и АД, сочетающемся с респираторной аллергией (АР и БА); при АД с сенсibilизацией к моноаллергенам/аэроаллергенам (аллергенам клеща домашней пыли, пыльце трав и растений). Для СИТ определены эффективные и неэффективные дозы для многих антигенов (для СЛИТ – только в виде таблеток); установлена оптимальная продолжительность терапии (3–5 лет) и подтвержден стойкий эффект после прекращения СИТ; показан ее профилактический эффект от новой сенсibilизации и прогрессирования респираторной аллергии. Позитивным для ПКИТ являются: ее эффективность при сенсibilизации к смеси аэроаллергенов, а также, возможно, ее лучшая клиническая эффективность, по крайней мере, в первый год лечения (требует дальнейших исследований и доказательств). К неудовлетворенным потребностям ПКИТ относятся: возможность вызывать системные реакции и неудобство в применении (необходимы специальные условия: подготовленный специалист, оборудованные кабинеты и проведение в амбулаторно-поликлинических условиях, наблюдение за пациентом). Положительным при использовании СЛИТ у детей является: улучшенная безопасность по сравнению с ПКИТ; удобство в применении по сравнению с ПКИТ, при котором не требуются специальных условий. К неудовлетворенным потребностям СЛИТ относятся: отсутствие данных по эффективности к смеси неродственных аэроаллергенов и сравнительной эффективности с ПКИТ на первом году лечения; дозы и эффективность СЛИТ в виде капель. В педиатрической аллергологии остаются актуальными следующие важные вопросы: недостаточная безопасность и эффективность; недостаточный профиль риск/польза; частота побочных эффектов; отсутствие общих стандартных аллергенов и доз для СИТ; приверженность к лечению; затруднение в проведении крупномасштабных, двойных, плацебо-контролируемых, слепых, рандомизированных клинических испытаний на детях; минимальный возраст ребенка для проведения СИТ; критерии отбора детей для участия в рандомизированных исследованиях; фармако-экономические аспекты (высокие затраты на СИТ); правовые и этические вопросы.

Таким образом, имеются очень ограниченные данные относительно использования СИТ при АД у детей, что диктует необходимость проведения дополнительных крупномасштабных рандомизированных клинических испытаний с современными аллергенами и стандартными протоколами, результаты которых не только помогут определить кратковременную и долгосрочную защиту от АД. Кроме того, использование СИТ должно быть оправдано и проводиться под наблюдением высококвалифицированного врача, независимо от пути введения аллергенов.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА К ФАКТОРАМ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

В.Н. Федосеева, Ю.А. Рахманин

НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, Москва, Россия

Своевременная оценка риска и ущербов здоровью населения, а главное, управление рисками при воздействии на организм человека различных факторов (химических, физических, биологических, алиментарных) является одной из наиболее важных задач гигиенической науки на современном этапе развития [Онищенко Г.Г., Рахманин Ю.А., Новиков С.М. и соавт., 2002]. Выявление наиболее значимых факторов окружающей среды, приводящих к формированию иммунопатологий, разработка способов профилактики этих состояний – одна из важнейших проблем современной медицины на стадии разработки методологии управления риском ущерба здоровью человека в условиях неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды на организм. В основе аллергических реакций лежит гиперреактивность организма на воздействие экологически значимых факторов окружающей среды (ФОС), формирование гиперчувствительности к ФОС и методология оценки этих состояний как риска развития аллергопатологий – болезней XXI века, которые в условиях развития цивилизации ставят перед человечеством проблему разработки глобальной стратегии, направленной на борьбу с аллергией. В работе рассмотрены основные аллергоопасные факторы окружающей среды и современные методы идентификации их аллергенных свойств.

Решение проблемы профилактики аллергических заболеваний тесно связано с ведущими проблемами гигиены окружающей среды по снижению уровней загрязнения атмосферного воздуха, воды, жилища, продуктов питания веществами, являющимися причиной формирования гиперреактивности организма человека к ФОС. Снижение показателей распространенности аллергических заболеваний (поллинозов, бронхиальной астмы, аллергодерматозов и др.) – важная задача медицины XXI века. Однако проблема профилактики указанных состояний весьма многогранна и не ограничивается только оценкой уровней аллергоопасных факторов в каждом регионе.

Доказано, что при формировании гиперчувствительности большое значение имеет наследственная предрасположенность человека к аллергии. При этом наследуется не само заболевание, а предрасположенность к возникновению аллергопатологий. Важным фактором, стимулирующим развитие аллергии, является воздействие на организм неблагоприятной экологической ситуации. Наследование идет по полигенному типу. Вопросы идентификации генов, ответственных за развитие аллергии, интенсивно изучаются, однако в настоящее время эта проблема не решена окончательно. Такое положение существенно осложняет прогноз возникновения и развития аллергических болезней. С этих позиций лица с «позитивным наследственным анамнезом» с детства должны быть обследованы аллергологами неоднократно. Аллергомониторинг состояния ребенка должен осуществляться при наличии атопических заболеваний у одного или обоих родителей. В случае своевременной диагностики аллергостатуса, до возникновения клинических проявлений аллергического заболевания у человека ему может быть проведена целенаправленная иммунокоррекция на ранних стадиях развития болезни. Гиперчувствительность к ФОС до проявления симптомов аллергического заболевания рассматривается как фактор риска развития болезни. Реализация гиперчувствительности в аллергический ответ на воздействие ФОС, как известно, во многом зависит от социальных, климатических условий, в которых проживает человек, типа питания, приема медикаментов и др. В рамках оптимизации условий жизни человека и постоянного слежения за показателями его здоровья осуществление аллергомониторинга у детей с отягощенной наследственностью снижает риск формирования гиперчувствительности в организме к ФОС и с этих позиций риск последующего развития аллергопатологии является управляемым.

В различных регионах мира и в нашей стране возникают так называемые аллергоопасные ситуации, связанные со скоплением на той или иной территории растительных, промышленных, бытовых аллергенов. Распространенность течения этих болезней с особой остротой ставит вопрос о необходимости анализа аллергоопасной экологической ситуации в каждом конкретном регионе. Аллергические заболевания охватывают до 10% населения земного шара (бронхиальная астма, поллинозы, аллергодерматозы, лекарственная аллергия, анафилактический шок на укусы насекомых, отек Квинке при пищевой аллергии и др.). Причем имеются значительные (от 1 до 50% и более) колебания этой величины в разных регионах и среди отдельных групп населения. В результате контакта с аллергеном происходит процесс сенсибилизации организма к аллергенному фактору, формируется состояние гиперчувствительности, а при последующих контактах с причиннозначимым аллергенным фактором окружающей среды возникает «аллергический прорыв» и формирование болезни.

В связи с этим изучение механизмов формирования гиперреактивности, возникновения гиперчувствительности, сенсибилизации на воздействие ФОС, разработка критериев донозологической диагностики этих состояний – важный этап на пути создания надежной системы управления рисками при воздействии на организм человека различных химических, физических, биологических, алиментарных факторов.

В настоящее время учение об аллергии – одно из наиболее бурно развивающихся направлений современной медицины. Условия развития цивилизации ставят перед человечеством проблему разработки глобальной стратегии, направленной на борьбу с аллергией.

КОМПЛЕКС БАРНАЗА–БАРСТАР ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ

С.М. Деев

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

Тераностика – дисциплина, которая объединяет диагностику заболевания и персонализированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью, возникла в последнее десятилетие как новая стратегия в медицине в ответ на колоссальный прогресс в исследовании молекулярных механизмов заболеваний, совершенствовании приборов и агентов для имиджинга и технологии создания новых (нано)материалов. В докладе суммированы результаты работ лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН за последние годы по созданию универсальной модульной платформы для конструирования супрамолекулярных агентов для тераностики на примере мультифункциональных гибридных агентов для визуализации и уничтожения раковых клеток. Основное внимание уделено применению адаптерной белковой системы барназа-барстар для получения адресных мультифункциональных гибридных структур на основе высокоспецифичных пептидов и мини-антител в качестве нацеливающих модулей и рекомбинантных белков и/или наночастиц различной природы (квантовые точки, нанозолото, магнитные частицы, наноалмазы, апконвертирующие нанофосфоры, полимерные наночастицы) в качестве модулей, обеспечивающих визуализацию и различные виды повреждающего воздействия на раковые клетки. Рассмотрены перспективы создания селективных и высокоэффективных соединений для тераностики.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 14-24-00106).

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ И БИОИМИДЖИНГА

С.М. Деев^{1,2}, Е.Н. Лебеденко¹, Е.А. Соколова^{1,2}, О.А. Стрёмовский¹, Т.А. Здобнова^{1,2}, И.В. Балалаева², А.В. Звягин^{1,2}

¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Развитие таргетной терапии онкологических заболеваний потребовало создания принципиально новых препаратов, специфически взаимодействующих с молекулами-мишенями, экспрессирующимися в трансформированных клетках, но не представленными в нормальных тканях. Одним из наиболее значимых с клинической точки зрения

опухолевых маркеров и успешно апробированной мишенью таргетной терапии является трансмембранный клеточный рецептор HER2, играющий важную роль в злокачественном перерождении клеток эпителиального происхождения. Необходимо отметить, что HER2-направленная таргетная терапия применяется при раке молочной железы и метастатическом раке желудка, тогда как исследования ее эффективности в отношении HER2-гиперэкспрессирующих опухолей других локализаций не завершены. В частности, в случае рака яичника частота обнаружения гиперэкспрессии рецептора HER2 достигает 66% случаев, однако ни один из HER2-специфичных препаратов не получил разрешения на клиническое использование при данном диагнозе.

Нами впервые получена линия клеток аденокарциномы яичника человека, гиперэкспрессирующая рецептор HER2 и флуоресцирующая в дальней красной области спектра. Линия SKOV-kat предназначена для последующего получения экспериментальных моделей HER2-гиперэкспрессирующего рака яичника человека, призванных, в свою очередь, оптимизировать и удешевить процедуру доклинической стадии тестирования препаратов для лечения данного заболевания. В докладе представлены результаты исследований *in vivo* эффективности действия сконструированных нами бифункциональных рекомбинантных иммунотоксиканов, предназначенных для таргетной терапии опухолей, экспрессирующих онкомаркер HER2. Они получены на основе направляющих полипептидов: анти-HER2-антитела формата scFv - 4D5scFv и белка неиммуноглобулиновой природы - DARPIn₉29, а также псевдомонадного экзотоксина А. Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (проект RFMEFI57814X0051).

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ МИКРОБНОГО КОМПЛЕКСА ИММУННОЙ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ ПУТЕМ НАПРАВЛЕННОГО ВСТРАИВАНИЯ В НЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МОДУЛЕЙ

А.А. Шульга, Е.В. Коновалова, Е.Дж. Ву*, С.М. Деев

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;

*Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology (KRIBB), Functional Genomic Research Center

Инструментарий на основе интерферирующего комплекса системы типа 2 (белок Cas9 плюс слитная РНК, обеспечивающая узнавание нуклеотидного субстрата) широко используется в различных организмах для направленной инженерии хромосомных последовательностей, регуляции работы генов и др. В настоящее время проблема изменения функциональности Crispr/Cas решается за счет ковалентного присоединения к его белковым компонентам различных функциональных блоков белковой природы, например, активаторов или же репрессоров транскрипции. Очевидным недостатком такого рода подхода является отсутствие гибкости в построении комплексов различной функциональности. Значительные усилия прикладываются для создания гибридной конструкции, способной выполнять только узкоспециализированную задачу. Применение аффинных тегов позволяет реализовать модульный принцип построения Crispr/Cas комплекса, что сильно упрощает задачу изменения его функциональности. Однажды проведенная работа по введению тега в один из белковых компонентов Crispr/Cas системы позволяет в дальнейшем присоединять к нему любой из функциональных блоков, снабженных парным тегом. В данной работе идея модульного построения интерферирующего комплекса Crispr/Cas была реализована на примере регуляции активности репортерного гена люциферазы в клетках млекопитающих. Crispr/Cas комплекс, лишенный нуклеазной активности, был перепрограммирован на узнавание промотора репортерного гена. В качестве фактора транскрипции выступал лиганд-связывающий домен эстрагенового рецептора (LBD). Crispr/Cas и LBD были снабжены аффинными теггами, специфически взаимодействующими друг с другом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение о предоставлении субсидии № 14.613.21.0033; уникальный идентификатор научных исследований (проекта) RFMEFI61315X0033).

ФИТОМИНЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ТИМОДЕПРЕССИН В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ. ЦИТОКИНОВЫЙ ПАТТЕРН

Е.Е. Козулин, Е.А. Козулин Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Под наблюдением в течение года находилось 96 больных атопическим дерматитом в возрасте 10–16 лет в фазе ремиссии. У 75 человек (основная группа) проводились реабилитационные мероприятия: спрей тимодепрессина (0,25) назально 1 раз в 2 недели, ванны с торфопелоидным экстрактом ежедневно. У 21 пациента (группа сравнения) таких мероприятий не было. Назначались рутинные кремы. Комплекс реабилитационных мероприятий оказал благотворное действие. Первые рецидивы констатированы через 9–10 месяцев у 21 (35,7%) больных. Рецидивы были в митигированной форме и купировались антигистаминными препаратами и такролимусом. В группе сравнения рецидивы отмечены у 16 (76,1%) пациентов. Интенсивность обострения у 4-х больных потребовало госпитализации. Исходные показатели содержания 12 интерлейкинов, ФНОα и ИФНγ в крови пациентов в целом находились в пределах контроля здоровых. Реабилитационные мероприятия способствовали их сохранению, примерно, в тех же границах, что свидетельствует о тенденции к иммунологической толерантности. В сравнительной группе отмечено увеличение концентрации ИЛ-1β (пг/мл): 5,2±0,6, контроль 2,9±0,5; ИЛ-2 (пг/мл): 2,4±2,1, контроль 17,2±1,4; ИЛ-5 (пг/мл): 9,9±0,7, контроль 6,0±0,5; ИЛ-8 (пг/мл): 56,4±3,2, контроль 38,4±2,7; ИЛ-10 (пг/мл): 7,9±0,6, контроль 4,8±0,4; ИЛ-12 (пг/мл): 6,8±0,7, контроль 3,6±0,4; ИЛ-17 (пг/мл): 10,9±0,8, контроль 6,8±0,6; ФНОα (пг/мл): 14,2±1,1, контроль 9,1±0,8; и снижение ИФНα (пг/мл): 5,2±0,3, контроль 8,1±0,4. Это указывало на начинающуюся бифазную Т-клеточную поляризацию, характерную для атопического дерматита.

Таким образом, предлагаемый метод реабилитации больных атопическим дерматитом эффективен и расширяет зону контроля за минимальным персистирующим иммунным воспалением.

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА КАК ОСНОВА НЕУДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

В.Э. Медведев¹, В.А. Виссарионов², В.И. Фролова¹, Т.А. Славянская¹

¹Российский университет дружбы народов; ²Институт красоты, Москва, Россия

Междисциплинарный врачебный подход является наиболее перспективным при решении целого ряда медицинских проблем. Известны исследования, в которых преимущественно оценивали соматические и психолого-психиатрические корреляции, обуславливающие обращение к врачам больных с врожденными или приобретенными дефектами внешности. С учетом противоречивости данных литературы о структуре психопатологических расстройств, протекающих с явлениями недовольства собственной внешностью, а также частых конфликтных ситуаций, связанных с неудовлетворенностью результатами лечения, изучение психической патологии у пациентов без явных изменений внешности, обращающихся за помощью к специалистам эстетической медицины, является актуальной проблемой. Целью работы явилось изучение структуры психопатологических расстройств у пациентов без явных дефектов внешности, как основы неудовлетворенности результатами проведения оперативных и неоперативных эстетических вмешательств.

В исследовании приняли участие 281 пациент от 18 до 75 лет без явных дефектов внешности: 227 женщин (средний возраст 35,8±4,9 лет) и 54 мужчины (средний возраст 30,9±5,7 лет), обратившихся в клинику косметологии и пластической хирургии в связи с недовольством своей внешностью. Пациентов обследовали комплексно с использованием медицинской документации, лабораторных, клинко-инструментальных, клинко-психопатологических и катamnестических методов исследования. В группу отбора не вошли пациенты: с клинически значимыми, объективно уродующими, инвалидизирующими и нарушающими функционирование дефектами внешности; страдающие химическими зависимостями; с тяжелыми или декомпенсированными соматоневрологическими заболеваниями.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии феномена недовольства собственной внешностью при отсутствии косметических дефектов, обусловленного широким спектром гетерогенных (как клинко-синдромальной, так и нозологической принадлежности) психических расстройств. Среди них было установлено пять основных групп пациентов, имеющих расстройства депрессивного, дисморфофобического, тревожно-фобического, обсессивно-компульсивного и бредового характера. Дисморфофобия выявлена у 26%, тревожно-фобические расстройства – 23,1%, обсессивно-компульсивное расстройство – у 11%, депрессия – 32%, бредовые расстройства различной фабулы – у 7,5% пациентов. Выявленные психопатологические синдромы реализовались в рамках динамики расстройства личности, шизофрении, аффективных (биполярного аффективного расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства и др.) и органических (смешанных) расстройств.

Выявленные психопатологические симптомокомплексы могут не только являться причиной недовольства пациента собственной внешностью, определять его обращение к пластическому хирургу/косметологу, но и осложнять течение послеоперационного периода, повышать риск неудовлетворенности результатами терапии. Принятие решения о возможности и объеме оперативного или косметологического вмешательства должно основываться не только на учете физического, но и психиатрического статуса пациента (его психический анамнез, установление причин возникновения недовольства внешностью и мотивов обращения к специалисту эстетической медицины).

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.Г. Лобанова, Е.П. Калинина, Ю.К. Денисенко, Т.И. Виткина

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание. Несмотря на многообразие этиологических факторов и путей развития астмы, конечные этапы реализуются через одни и те же системы лейкоцитарных, нейрогенных и эпителиальных медиаторов. Важную роль в процессах регуляции иммунного ответа играют субпопуляции Т-хелперов. Недавно идентифицированы новые эффекторные Т-лимфоциты (Th17), продуцирующие ИЛ-17А, ИЛ-21. Эти клетки образуются из «наивных» CD4⁺ Т-клеток под влиянием ИЛ-6 и ТФР- β через STAT3-ROR γ t путь, и запускают нейтрофильный фенотип иммунного ответа, утяжеляющий течение БА. Целью исследования явилась оценка цитокиновых профилей Th1, Th2 и Th17 типов иммунного ответа при контролируемом и частично контролируемом течении БА. Под наблюдением находилось 67 больных с БА, из них 61% составили женщины. У 47 пациентов БА имела частично контролируемое течение заболевания, у 20 обследуемых – контролируемое течение. В группе больных с контролируемым течением БА у 20% обследуемых в сыворотке крови наблюдалось угнетение продукции ИФН γ и повышение цитокинов ФНО α , ИЛ-4, что свидетельствует о сохранении воспалительного процесса за счет активации Th2 типа иммунного ответа. У 80% больных с контролируемым течением и у 55% больных с частично контролируемой БА выявлено повышение цитокинов ИЛ-2, ФНО α , ИЛ-4 (Th2) и незначительное увеличение ИФН γ (Th1), что указывает на смешанный Th1 и Th2 тип иммунного ответа. У 45% больных с частично контролируемым течением БА определялся высокий уровень содержания ИЛ-17А (Th17) на фоне повышенных значений ИЛ-4 (Th2) и ИЛ-6, снижения продукции цитокинов Th1-типа (ИФН γ), что свидетельствует об активном включении механизмов как Th2 так и Th17 ответа.

Таким образом, течение воспалительного процесса при БА зависит от соотношения Th1/Th2 или Th2/Th17 типов иммунного ответа.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОЗИЦИИ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

Изучены основные спирографические параметры вентиляционной функции легких (ВФЛ) в динамике гестационного периода у 63 больных БА в зависимости от уровня контроля БА. При этом больные были распределены на следующие группы: 21 больной с контролируемой БА (I группа), 21 – с частично контролируемой (II группа), 21 – с неконтролируемой БА (III группа), группа сравнения – 20 беременных без бронхолегочной патологии (IV группа). При анализе показателей ВФЛ у больных БА на протяжении I, II и III триместров беременности, наименьшие различия с группой сравнения выявлены у пациенток с контролируемой БА (I группа). В данной группе больных в I триместре беременности от IV группы отличались только ПОС и МОС₇₅ ($p < 0,05$). Во II триместре беременности, при отсутствии достоверных различий в показателях легочных объемов, снижались ПОС – на 15,3%, МОС₂₅ – на 14%, МОС₅₀ – на 11,9%, МОС₇₅ – 18,3%, отличаясь от группы сравнения ($p < 0,001$). В III триместре беременности отмечалось уменьшение относительно группы сравнения всех скоростных показателей. В группе больных с частично контролируемой БА в I триместре беременности имелись отличия от группы сравнения следующих показателей: ОФВ₁, ПОС, МОС₂₅ – 75%, с наименьшими их значениями в III триместре со снижением ОФВ₁ – на 22,8%, ПОС – на 23,6%, МОС₂₅ – на 28,3%, МОС₅₀ – 34,2%, МОС₇₅ – 29,8%. При неконтролируемом течении БА отмечалось достоверное снижение всех показателей спирограммы, наиболее значимое в III триместре беременности: уменьшение ЖЕЛ на 26,7%, ОФВ₁ – на 28,9%, ПОС – на 49,3%, МОС₂₅ – на 51%, МОС₅₀ – 55,2%, МОС₇₅ – 51%, достигавшее существенных различий с группой сравнения ($p < 0,001$). При межгрупповом анализе показателей ВФЛ (в I, II и III триместрах) выявлены достоверные различия между всеми показателями I и III групп ($p < 0,001$); между показателями II и III групп – в I триместре беременности – ОФВ₁, ПОС, МОС_{25–75}, и преимущественным большинством показателей во II и III триместрах. Следует отметить, что у больных БА с выявленными нарушениями показателей ВФЛ возрастала частота осложнений беременности. Так, по сравнению с I группой, у пациенток II–III групп чаще развивалась хроническая плацентарная недостаточность, ХВУГ, внутриутробная инфекция, что свидетельствует об ухудшении условий для развития плода при наличии нарушений ВФЛ.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО И ОКСИДАНТНОГО С СТАТУСА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

И.И. Антипова, Т.Н. Зарипова *НИИ курортологии и физиотерапии, Томск, Россия*

Цель работы – изучение влияния комплексной пелоидотерапии на показатели иммунного и оксидантного статуса у больных бронхиальной астмой (БА) с коморбидной патологией (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью – ГЭРБ, артериальной гипертонией – АГ, аллергическим ринитом – АР). Проведено обследование и лечение 172 больных БА, из них у 53 (30,8%) пациентов диагностировалась БА в сочетании с ГЭРБ, у 76 (44,18%) – БА в сочетании с АГ, у 43 (25%) – БА в сочетании с АР. Средний возраст обследованных составил $48,11 \pm 10,92$ лет, средняя давность БА – $11,35 \pm 9,16$ лет, частота обострений за год – $2,56 \pm 0,12$ раз. Контролируемая БА (критерии GINA 2014) определялась у 29,65% ($n=51$) больных, частично контролируемая – у 47,09% ($n=81$), неконтролируемая у 17,44% ($n=30$). У большей части больных БА (59,5%) наблюдалась угнетение Т-клеточного звена иммунитета, как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺, неспецифическое звено характеризовалось фагоцитарной дисфункцией. Пациентам на фоне базисной медикаментозной терапии БА, назначалась физиопелоидотерапия с учетом сочетанной патологии, цель которой оказание лечебного воздействия на основные звенья патогенеза обоих заболеваний, коррекции коморбидных состояний. После проведенного лечения было отмечено статистически значимое увеличение процентного содержания Т-хелперной и Т-супрессорной-субпопуляций лимфоцитов, что сопровождалось повышением значений иммунорегуляторного индекса ($p=0,012$), биоцидности нейтрофилов ($p < 0,001$), снижением исходно повышенного содержания в крови IgA ($p < 0,016$), IgG ($p < 0,001$), лизоцима ($p < 0,04$), ЦИК ($p < 0,017$), оксидантной активности нейтрофилов ($p < 0,01$). Со стороны системы ПОЛ–АОС отмечено уменьшение исходно повышенного уровня малонового диальдегида до нормальных значений при уменьшении уровня исходно повышенного церулоплазмينا ($p < 0,001$), снижение избыточной активности внеклеточной каталазы ($p < 0,021$). Таким образом, проведенный анализ динамики средних значений иммунологических показателей и системы ПОЛ–АОС с учетом исходного уровня отражает как противовоспалительный, так и иммуномодулирующий эффект проводимой физиопелоидотерапии, что способствует повышению эффективности восстановительного лечения больных БА с коморбидной патологией.

СОСТОЯНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

О.Б. Приходько, А.С. Зенкина *Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия*

Актуальность исследования связана с неуклонным ростом числа больных бронхиальной астмой (БА), отмечаемым во всем мире. Целью работы явилось определение взаимосвязи нарушений вентиляционной функции легких (ВФЛ) у больных БА в периоде гестации с клиническим течением заболевания, с его уровнем контроля. Изучены клиничко-функциональные особенности течения бронхиальной астмы у 82 пациенток в динамике беременности с неконтролируемым течением заболевания по критериям GINA, 2014. I группу составили 68 пациенток с БА, у кото-

рых выявлен обструктивный тип нарушений ВФЛ (умеренной и значительной степени выраженности) по спирограмме, II группу – 18 пациенток с БА со смешанными (обструктивными и рестриктивными) нарушениями ВФЛ. Распределение больных БА в зависимости от тяжести заболевания выглядело следующим образом: в I группе – с БА легкой степени тяжести (БАЛТ) – 20 (29,4%), с БА среднетяжелого течения (БАСТ) – 36 (52,9%), с БА тяжелого течения (БАТТ) – 12 (17,7%), во II группе – с БАЛТ – 2 (11,4%), с БАСТ – 8 (44,4%), с БАТТ – 8 (44,4%). С аллергической формой БА в I группе было 40 (62,5%) пациенток, во II – 10 (55,5%), с неаллергической – в I группе – 7 (10,9%), во II – 2 (11,1%), со смешанной – в I группе – 17 (26,5%), во II – 6 (33,3%). То есть, среди пациенток со смешанным типом нарушений ВФЛ отмечен больший процент тяжелого течения, с неаллергической и смешанной клиническими формами бронхиальной астмы. При морфологическом анализе плацент в исследуемых группах плацентарная недостаточность выявлялась со следующей частотой: в стадии компенсации – в I группе – в 76,6% случаев, в II группе – в 50%; в стадии субкомпенсации – в I группе – в 9,4%, в II группе – в 22,2%; стадия декомпенсации отмечалась только во II группе – в 5,6%. Патологическая незрелость плаценты в 8,3% – в I группе и в 16,7% – во II группе. Острая плацентарная недостаточность – в 10,9% в I группе и в 22,2% – во II группе. Таким образом, при неконтролируемом течении бронхиальной астмы у беременных прослеживается взаимосвязь нарушений ВФЛ (особенно, при смешанном типе) с циркуляторными нарушениями и воспалительными процессами в плаценте, что приводит к формированию ее «незрелости», развитию плацентарной недостаточности у данного контингента больных, что ухудшает перинатальные исходы.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

О.Б. Приходько, А.С. Зенкина, Т.А. Савинова, С.А. Горячева, Е.И. Смородина, И.В. Кострова

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

В связи с неуклонным ростом заболеваемости бронхиальной астмой (БА), отмечаемым во всем мире, в том числе, и среди беременных пациенток, представляет интерес изучение особенностей клинического течения БА как в гестационном, так и в послеродовом периоде. Проведено наблюдение 108 больных БА в динамике беременности и в послеродовом периоде, на протяжении от 1 месяца до 3-х лет. Динамика течения БА в гестационном периоде выглядела следующим образом: утяжеление симптомов наблюдалось у 48,1% больных, чаще при неаллергической и смешанной БА, без существенной динамики – у 35,2%, улучшение – у 16,7%, в основном, при легкой аллергической БА. Предикторами отсутствия контроля были: тяжесть течения БА, наличие аллергического ринита, хронических заболеваний ЛОР-органов, ОРВИ. Проанализированы особенности течения БА у 22 пациенток при повторных беременностях и родах, которые, в среднем, происходили через 5,2±1,4 лет. При этом легкое течение БА было у 12 из них, среднетяжелое – у 8, тяжелое – у 2. Оценивая динамику течения заболевания во время повторных беременностей (улучшение, ухудшение, без перемен), следует отметить сохранение ее на прежнем уровне у 17 (77,3%) пациенток, утяжеление симптомов при последующих беременностях – у 3, улучшение – у 2 больных с легкой БА. В первые 7 суток после родов обострение БА наблюдалось у 5 (4,6%) больных, в течение последующих 2–4-х недель – у 35 (32,4%), через 2–4 месяца – у 25 (23,1%), через 6 месяцев – у 16 (14,8%). У 12 (11,1%) пациенток симптомы БА возобновились через один год после родов. При этом у 36 (33,3%) больных отмечено улучшение состояния после родов, у 45 (41,7%) – без изменений. Улучшение было, в основном, у больных с частичным или полным контролем БА во время беременности. Только 9 (8,3%) пациенток с утяжелением симптомов БА в период гестации указывали на улучшение самочувствия в послеродовом периоде. Ухудшение течения БА после родов выявлено у 27 (25,0%) больных со среднетяжелой и тяжелой БА. Утяжеление течения БА после родов чаще наблюдалось у пациенток с обострением в I половине беременности и нарушением показателей функции внешнего дыхания, чему способствовало прекращение или снижение дозы контролирующих препаратов в связи с лактацией, при этом, ухудшение течения заболевания чаще отмечалось при неаллергической БА.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНАХ КУРСКОЙ МАГНИТНОЙ АНОМАЛИИ

А.Н. Шелухина, П.В. Калущий, Е.Н. Конопля

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель: оценить эффективность применения иммуномодуляторов при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Курской магнитной аномалии (КМА). В работе представлены данные обследования и лечения 56 больных ХОБЛ II–III стадии в возрасте 35–50 лет, постоянно проживающих более на территории г. Железногорска Курской области. Содержание ФНО, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФγ, IgG, IgM в плазме крови проводилась с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. У пациентов с ХОБЛ, проживающих на территории Железногорска, в плазме крови повышен уровень ФНОα, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-4 и ИНФγ. В плазме крови больных ХОБЛ имеет место повышение концентрации IgM и IgG, без изменения уровня IgA. У пациентов Железногорска использование стандартного лечения (цефалоспорины III поколения, амброксол, беродуал, симбикорт и эуфиллин) позволило также корригировать уровень ИЛ-4, ИНФγ, IgM и концентрацию ФНОα. Использование ликопида (1 мг 1 раз в сутки внутрь 14 дней) снижает уровень ФНОα, ИЛ-8, ИЛ-10, но не до уровня нормы. Применения имунофана (50 мкг внутримышечно через 48 часа №5) у больных ХОБЛ снижает до уровня нормы концентрацию

ИЛ-8 и ИНФ γ и повышает уровень ИЛ-10 и ФНО α . Использование ликопида нормализует концентрацию IgM, а применение имунофана нормализует концентрацию изученных классов иммуноглобулинов. Таким образом, в лечении пациентов ХОБЛ, проживающих в условиях КМА, с целью коррекции иммунных нарушений рекомендовать использование имунофана.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ («OVERLAP»-СИНДРОМ)

С.А. Прибылов, Н.Н. Прибылова, О.Ю. Махова, Т.А. Барбашина

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель исследования: оценить эндотелиальную дисфункцию, уровень провоспалительных цитокинов и эффективность терапии синдрома перекреста астма–ХОБЛ. Обследовано 25 больных ХОБЛ III ст. (тип C) и 35 больных overlap-синдромом. Исследование ЭТ-1 и цитокинов проводили методом ИФА с использованием наборов реактивов Biomedica. Эндотелий-зависимую дилатацию (ЭЗВД) определяли с помощью функциональных проб по Celermajer и соавт. (1992 г.) Уровни интерлейкинов были повышены у больных ХОБЛ с ХЛС: 121,8 $\pm$ 65,8 и 178,9 $\pm$ 52,4 пг/мл для ИЛ-1 α и ИЛ-6 соответственно. Максимальный уровень демонстрировался у больных при сочетании ХОБЛ и БА: ИЛ-1 α до 207,7 $\pm$ 36,8 и ИЛ-6 до 211,1 $\pm$ 65,4 пг/мл. концентрация ЭТ-1 у этих больных превышала в 5 раз нормальные значения (1,65 $\pm$ 0,03 фмоль/мл, $p < 0,01$), а в группе с ХОБЛ – в 3 раза (1,12 $\pm$ 0,02 фмоль/мл). У больных с overlap-синдромом с преобладанием БА назначение «тройной» базисной терапии (ИГКС+БАДД+М-холинолитик – спиро-ва, респимат) давал лучший прирост ПСВ, чем удвоение дозы ИГКС. При наличии обострения ХОБЛ лучший эффект достигался при уменьшении доз ИГКС и дополнительной терапии антибиотиками (β -лактамы, фторхинолоны), что приводило к уменьшению проявлений ЭД и концентрации провоспалительных интерлейкинов. При развитии синдрома перекреста системная воспалительная активация преобладает, что требует интенсификации персонализированной терапии, у этой, достаточно большой когорты больных в зависимости от преобладания симптомов БА или ХОБЛ.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

Известно, что оксидативный стресс играет одну из основных ролей в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поскольку бронхолегочная система, в этом отношении, является наиболее уязвимой, вследствие повышенной возможности протекания свободнорадикальных реакций в легких. Цель исследования: оценить состояние клеточного иммунитета у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во взаимосвязи с показателями оксидантно-антиоксидантной системы. Обследовано 30 больных с обострением ХОБЛ II стадии (среднетяжелое течение) в возрасте от 50 до 60 лет. Изучены основные параметры клеточного иммунитета (CD3 $^{+}$ лимфоциты, CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-лимфоциты) с помощью МАК к их поверхностным дифференцированным антигенам методом непрямой иммунофлюоресценции. О состоянии оксидантно-антиоксидантной системы судили по уровню содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), гидроперекисных липидов (ГПЛ), диеновых конъюгат (ДК) и ферментов антиоксидантной системы – церулоплазмينا (ЦП), витамина Е, исследование которых проводилось по общепринятым методикам. Здоровые лица были представлены 30 некурящими добровольцами, сопоставимых по половому составу и возрасту, не имеющих в анамнезе острых и хронических заболеваний дыхательной системы. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании клинико-инструментальных методов обследования, согласно стандартам по диагностике и лечению больных ХОБЛ (GOLD, 2012). Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета Statistica 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В группе больных выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с фенотипом CD3 $^{+}$ ($p < 0,05$) и CD4 $^{+}$ ($p < 0,01$) и уровня витамина Е ($p < 0,01$), а также существенное повышение уровней МДА ($p < 0,05$), ГПЛ ($p < 0,01$) и ДК ($p < 0,01$). ИП в группе больных был выше в 1,7 раза ($p < 0,01$). Установлено, что интенсификация процессов липопероксидации и истощение ферментов антиоксидантной системы способствуют угнетению клеточного иммунитета. Об этом свидетельствует полученная отрицательная взаимосвязь между ДК и CD3 $^{+}$ лимфоцитами ($r = -0,52$; $p < 0,05$) и между CD3 $^{+}$ CD4 $^{+}$ лимфоцитами и МДА ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

ТЯЖЕЛАЯ МИАСТЕНИЯ: ХРОНИЧЕСКИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ТЕЧЕНИЕ

В.И. Соколова, А.Г. Санадзе, Д.А. Сычев, Л.И. Заволовская, М.Б. Бабарина *Российская медицинская академия последипломного образования, Национальный экспертный центр, Москва*

Анализируются результаты наблюдений 23 больных с генерализованной формой миастении (Мт). Из них 6 мужчин; в возрасте от 54 до 81 года и 17 женщин от 22 до 90 лет. Все пациенты (Мт) получали холинергические препараты, ГКС, иммуносупрессивные, человеческие в/в иммуноглобулины и др. Оценка эффективности применяемых методов разноречива. Течение Мт осложнялось сопутствующими заболеваниями: обращает внимание, у четырех пациентов на фоне приема ГКС выявлен лекарственный (глюкокортикоидный) остеопороз, подтвержденный

данными остеоденситометрии. У двоих из них при рентгенографии позвоночника в боковой проекции обнаружены компрессионные переломы Th 8, 9, 11 и S 1, 2 позвонков. Показанием для рентгенографии явились боли в спине, выраженный грудной кифоз, низкая МПК (минеральная плотность кости) по Т-критерию менее -2,5. После проведения лабораторного обследования, исключающего другие заболевания, приводящие к развитию вторичного остеопороза, всем пациентам рекомендовано рациональное питание с достаточным употреблением кальция и белка, ежедневный прием кальция 1200–1500 мг в комбинации с 800–1000 МЕ витамина D, противоостеопоротические препараты (алендронат, ризендронат, золендроновая кислота), у 2 – тиреотоксикоз, у 4 – гипертензия, у 5 – тимэктомия. В процессе обследования под маской (Мт) выявлен рак легкого и сахарный диабет и еще у одной больной на фоне (Мт) диагностирована БА. Из анамнеза установлено, что 7 пациентов (3 мужчины, 4 женщины) перенесли пневмонию с деструкцией легочной ткани. Эта группа больных получала иммуносупрессивные препараты (циклоsporин). Все больные с Мт жаловались на затрудненный выдох, малопродуктивный кашель, одышку, быструю утомляемость. При физикальном исследовании по всем легочным полям – сухие, рассеянные хрипы, ЧДД – 18 в покое. Данные ФВД показали снижение ЖЕЛ от 60 до 65% и более, ОФВ₁ < 60% от должных величин. Одновременно снижены и скоростные показатели (МОС₇₅₋₅₀₋₂₅: 35% – 45% – 50% соответственно). Снижение ЖЕЛ и данные клиники позволяет предположить смешанный вариант нарушения вентиляционной функции легких с преобладанием обструкции над рестрикцией. Лекарственная проба (сальбутамол) свидетельствовала о неэффективности, что указывает об отсутствии обратимости рестрикции дыхательных путей. Результаты КТ: картина характеризуется повышенной прозрачностью легочных полей и диффузными интерстициальными изменениями. Корни легких расширены, стенки бронхов утолщены и извиты. Итак, клинко-инструментальные исследования больных с Мт позволяет говорить о рестриктивно-обструктивных изменениях легких, которые на определенном этапе трансформируются в ХОБЛ. Какие механизмы запускают бронхоконстрикцию, в литературных источниках не обсуждается. С целью коррекции использовались топические бронхолитики и ИГКС через небулайзер (беродуал, ипратропий бромид, будесонид, пульмикорт и др.) в некоторых клинических случаях назначался в малых дозах человеческий внутривенный иммуноглобулин (октагам, интракт и др.)

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОГРАММ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

А.Т. Кенжебаева, Д.Р. Аспетов, Б.Х. Жуматова

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, Алматы, Казахстан

Проведено исследование проб, поступивших от 162 амбулаторных больных с заболеваниями дыхательных путей в 2015 г. Структура больных с заболеваниями верхних дыхательных путей представлена: хроническими тонзиллитами в стадии обострения (54,7%), ринофарингитами (43,4%), трахеобронхитами (1,9%). У лиц с заболеваниями нижних дыхательных путей, у которых исследована мокрота, были диагнозы: хронический бронхит (50%), острый бронхит затяжного течения (29%), внебольничная пневмония (21%). От больных с заболеваниями верхних дыхательных путей пробы (мазки из зева, носа) поступали чаще, чем пробы нижних дыхательных путей (мокрота). Среди обратившихся в лабораторию, преобладали дети дошкольного возраста, составившие 56,2±3,8% и 27,8±3,5% – взрослые старше 19 лет. Выявлена этиологическая неоднородность микрофлоры: превалирование грамположительных микроорганизмов. Грамотрицательные бактерии (*Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) составили 5,6%. Ведущая роль в возникновении патологического или обострении хронического процесса принадлежала стафилококкам – *S. haemolyticus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*.

В возникновении воспалительных заболеваний органов дыхания принимали участие, как монокультуры, так и ассоциации микроорганизмов. Чаще отмечались ассоциации стафилококков, стрептококков с дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Установлено, что выделенные штаммы, в том числе стафилококк, оказались чувствительными к цефалоспорином 3 поколения, фторхинолонам, некоторым аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин). Определение антибиотикограммы в первые сутки заболевания имеет решающее значение в выборе эффективных антибактериальных препаратов для лечения больных. Целесообразно использовать широкий спектр препаратов при изучении антибиотикограмм у взрослых и у детей с заболеваниями органов дыхания.

При выборе препарата, особенно в педиатрической практике, нужно учитывать не только чувствительность, но и форму введения антибиотика. Основным путем введения препаратов у детей должен быть пероральный, как наименее травматичный (в виде сиропов, суспензий, таблеток).

ЛЕЧЕНИЕ РИНОСИНУСОГЕННЫХ ОРБИТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

М.О. Бустонов, М.И. Махмудназаров, К.Н. Азизов, А.А. Мазабшоев

Медцентр Авиценна, Москва, Россия

Хронический риносинусит – распространенное заболевание, занимающее второе место среди ЛОР патологии. Нами обследовано 25 пациентов с риносинусогенными орбитальными осложнениями (РОО) грибково-бактериального генеза. Возраст пациентов от 18 до 51 года (женщины – 15 чел., мужчины – 10 чел.). Микологическое обследование выявляло у 2/3 пациентов грибы рода *Mucor* и меньше *Aspergillus spp.* и *Candida spp.* в ассоциациях с микробами *Staphylococcus aureus*, и *Streptococcus pyogenes*. Клинические признаки РОО проявлялись: отеком, инфильтрацией и гиперемией – у 100%; проптозис – 70%; гнойные выделения из носа – 60%; ограничение подвижности глазного яблока – 40%; снижение зрения, диплопия – в 20% случаях. Вовлеченные в воспалительный

процесс пазухи распределялись: этмоидит – 32%; фронтит – 20%; гайморит – 16%; этмоидит + фронтит + гайморит – 16%; этмоидит + фронтит – 8%; этмоидит + гайморит – в 8% случаях. Регистрировался дефицит относительного и абсолютного количества СД3+ и СД4+ клеток. Иммуноглобулины А и М были снижены. Повышение иммуноглобулина G и ЦИК отмечалось у 70% больных в сравнении с показателями здоровых людей. Хирургическое лечение – общепринятые радикальные эндоназальные эндоскопические операции. Учитывая явления сепсиса, консервативная терапия включала: антибиотики – респираторные фторхинолоны, внутривенно раствор метрогила; дезинтоксикацию с использованием метода форсированного диуреза; антикоагулянтов; кортикостероидов, топических стероидов местно; восстановление реологии крови и снятия феномена слайджирования. Делался акцент на основные принципы стратегии и тактики иммуномодулирующей терапии [Р.И. Сепиашвили 2000, 2003, 2004]; рациональный подбор антимикотиков; коррекцию собственной микробиоты кишечника, в результате чего достигали высокую эффективность лечения и благоприятный прогноз заболевания.

ПРИНЦИПЫ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ДИСSEМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

М.М. Тусупбекова, Р.А. Бакенова, Л.М. Стабаева, Р.Ж. Ныгызбаева

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Диссемицированные поражения легких представляют гетерогенную группу заболеваний бронхолегочной системы. К ним относятся первичные идиопатические интерстициальные заболевания легких (ИИЗЛ) и вторичные – при инфекционных, аутоиммунных, онкологических и профессиональных заболеваниях. Отсутствие официальных статистических данных ИИЗЛ о частоте и структуре заболеваемости не позволяют объективно оценить эпидемиологическую ситуацию и комплекс проводимых лечебно-диагностических мероприятий. Клинические проявления на ранних стадиях редких форм диссемицированных поражений легкого представляет диагностические трудности, часто выявляются случайно или в финале болезни при формировании легочной недостаточности. Объединяющим их признаком является рентгенологический синдром в виде двусторонней диссеминации. Ошибочное назначение антибиотикотерапии часто приводит к побочным эффектам, усугубляет прогноз и снижает качества жизни пациентов. Ограниченные диагностические возможности региональных клиник не позволяют диагностировать эту группу патологии своевременно. Дифференциальная диагностика должна проводиться сходными гранулематозными заболеваниями как диссемицированная форма туберкулеза, саркоидоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит, внутрисосудистая склерозирующая бронхоальвеолярная опухоль или же вторичные метастатические процессы легкого на основе анализа клиники, эпидемиологии заболевания, факторов риска, вида трудовой деятельности, оценки результатов современных методов лучевой диагностики и морфологического обоснования.

Внедрение компьютерной томографии высокого разрешения в диагностический процесс в комплексе с видеоторакобиопсией с целью морфологической верификации дает возможность ранней диагностики диссемицированных поражений легкого, что имеет практическое значение в выборе адекватной патогенетической терапии и исключает диагностические ошибки, что говорит о необходимости разработки современных методологических подходов по оказанию высокоспециализированной медицинской помощи.

ОЦЕНКА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ВИДЕОТОРАКОБИОПСИИ В ДИАГНОСТИКЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕЙ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ОПУХОЛИ

Р.А. Бакенова, М.М. Тусупбекова, Л.М. Стабаева, Г.Н. Иманбаева

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Среди редких форм интерстициальных диссемицированных поражений легкого трудность диагностики представляет внутрисосудистая склерозирующая бронхоальвеолярная опухоль, чаще диагностируемая случайно, что обосновано отсутствием патогномичных клинических признаков. Клиническое наблюдение: на рентгенограмме легочной рисунок сгущенный, сетчато-деформированный в прикорневых отделах. По всем легочным полям множество интенсивных округлых теней, в нижних они более сгущены, слева сливаются в конгломераты. Стенки бронхов уплотнены. КТ – на серии томограмм умеренное утолщение интерстиция, на фоне которого определяются множественные полиморфные очаги и патологические образования, расположенные хаотично, имеющие связь с артериальными сосудами, часть с плотными образованиями. Корни уплотнены, малоструктурны. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен, калибр сегментарных бронхов расширен, стенки утолщены. Органы средостения без особенностей. Лимфатические узлы умеренно увеличены. Морфология торокобиопсии: наряду сохранившейся структурой ткани легкого обнаруживаются бесструктурные образования, представленные соединительнотканной тканью с явлением гиалиноза, встречаются очаги петрификации, однотипные образования и пузырькообразные структуры заполняют просветы альвеол и бронхиол, выявляются замурованные деформированные бронхиолы с метаплазией эпителия, множественные очаги ангиоматоза, сосуды приобретают причудливые очертания, некоторые заполнены «хилёзным» содержимым, обнаруживаются артерио-венозные анастомозы. В субплевральной зоне на фоне фиброза отмечена пролиферация сосудов разного калибра. Стенка легочной артерии неравномерно утолщена, мышечный слой гипертрофирован. На основе КТ-высокого разрешения и данных патоморфологии выставлен клинический диагноз: склерозирующая бронхоальвеолярная опухоль. Внедрение компьютерной томографии высокого разрешения дает возможности дифференциальной диагностики редких форм гранулематозных поражений лёгкого с проведением прицельной видеоторакобиопсии с целью морфологической верификации.

РОЛЬ ГЕНОВ CC16 И IL-4 В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Е.Н. Селиверстова, О.А. Башкина, З.М. Гапархоева

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Высокая распространенность бронхиальной астмы у детей и значительные трудности в дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции, определяют необходимость разработки эффективных методов диагностики с учетом генетической предрасположенности каждого больного. На современном этапе изучены некоторые гены, ответственные за ключевые звенья иммуногенеза и предрасполагающие к развитию данной бронхолегочной патологии у взрослых, но сведений о результатах подобных исследований генетической предрасположенности к бронхиальной астме в детской популяции практически нет. Нами проведено комплексное обследование, включавшее определение некоторых цитокинов (интерлейкин 4, 8) и генов, ответственных за формирование иммунного ответа (ген интерлейкина 4) и продукцию основного компонента бронхиальной жидкости (СС 16) в трех группах детей (больных рецидивирующим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой и условно здоровых). Выбор генов для исследования был обусловлен их функцией, в частности участием в кодировании синтеза интерлейкина-4, противовоспалительного цитокина, который активирует гуморальный иммунитет, контролирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток и Т-хелперов, а также продукцию IgE (ген IL4), и в кодировании секреторного белка клеток Клара и вещества, похожего на один из компонентов сурфактанта легких (ген CC16). Проведен корреляционный анализ полученных результатов исследования, позволивший получить информацию о возможной патогенетической роли модификаций генов IL4 и CC16 в патогенезе заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции (обструктивный бронхит и бронхиальная астма) в детском возрасте, что позволит улучшить дифференциальную диагностику этих заболеваний у детей, и уточнить прогнозирование развития БА.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ БРОНХОВ И ПОЛИМОРФИЗМА I50V ГЕНА IL-4RA ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

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

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Цель: выявить ассоциацию генетического полиморфизма I50V IL-4RA и функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой. Объекты исследования были представлены двумя группами детей: пациенты с бронхиальной астмой атопической формы различной степени тяжести, количеством 86 человек. Мальчики – 64%, девочки – 36%. Верификация диагноза осуществлялась согласно национальной программе по лечению и профилактики бронхиальной астмы. Группа здоровых пациентов представлена 90 условно здоровыми детьми. Возраст детей: включали пациентов от 6 до 17 лет. Группы здоровых и больных детей были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$). Генотипирование производилось методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции производства ООО «Сибэнзим» (Новосибирск). Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью диагностического комплекса "Валента". Результаты и обсуждение: при анализе частот аллелей по генетическому полиморфизму I50V IL-4RA выявлено практически равночастотное распределение по аллелю i – 48,2% и v – 51,8% у детей с астмой. В группе здоровых детей 47,7% и 52,3% соответственно. При анализе распределения аллелей в зависимости от выраженности обструктивных нарушений, а именно показателя ОФВ₁, не выявлено достоверных различий между аллелями. ОФВ₁ менее 60% отмечался по аллелю i у 22 чел (25,5%) и аллель v – 14 чел (16,2%), $\chi^2=1,4$, $p > 0,05$. При умеренно выраженных обструктивных нарушениях (ОФВ₁ более 60% и менее 80%), выявлено по аллелю i у 34 чел (39,5%) и 40 чел (46,5%), $\chi^2=2,4$, $p > 0,05$. Нормальные показатели ОФВ₁ регистрированы у 29 чел. (33,7) по каждому аллелю. Таким образом, не выявлено ассоциации данного полиморфизма с нарушением функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ АНТИТЕЛ КЛАССОВ IgM и IgG К CHLAMYDIA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Е.О. Халтурина

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Одной из наиболее частых жалоб у детей с патологией респираторного тракта является сухой, навязчивый кашель, длящийся месяцами. Одной из причин такого кашля может быть персистирующая микоплазменная или хламидийная инфекция, протекающая в большинстве случаев бессимптомно или по варианту назофарингеальной или пневмонической форм поражения. Особенность протекания этих инфекций связана с высокой антигенной изменчивостью возбудителей и стертым иммунным ответом. Цель работы: выявление антител классов IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* для определения патогенетической роли этих микроорганизмов в формировании респираторной патологии у детей. Под наблюдением находился 1051 ребенок. На наличие антител к *Mycoplasma pneumoniae* был обследован 751 человек, на наличие антител к *Chlamydia pneumoniae* было обследовано 532 человека. Таким образом, 232 ребенка были обследованы на наличие антител к обоим патогенам. Для выявления антител использовался иммуноферментный анализ. Диагностическая чувствительность данного метода для выявления инфекции, вызываемой *Chlamydia pneumoniae* – 99%. *Mycoplasma pneumoniae* – 92%, специфичность

95% и 92% соответственно. Антитела IgM и IgG к *Mycoplasma pneumonia* определялись у 751 ребенка. Антитела того или иного классов иммуноглобулинов были выявлены у 383 человек или у 41% обследованных этой группы. Антитела IgM и IgG к *Chlamydia pneumoniae* обнаруживались у 532 детей. Антитела того или иного классов иммуноглобулинов были обнаружены у 60 человек или у 11,3%. У детей с патологией респираторного тракта, ведущим симптомом которой является наличие навязчивого, непродуктивного кашля, в большем проценте случаев выявляются антитела (41%) к *Mycoplasma pneumonia* преимущественно IgM, что свидетельствует о незрелости иммунного ответа. Антитела к *Chlamydia pneumoniae* определяются у 9,8%, и преимущественно это IgG. Можно предположить, что персистенция обоих этих патогенов способствует формированию респираторной патологии.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У НАСЕЛЕНИЯ МОЛДОВЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л.П. Андриеш, В.К. Сакарэ, И.С. Ротарь, Д.В. Барбэ, О. Скицко, И.И. Палий, О. Иармолук

Университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова

Иммунодефицитные заболевания (ИДЗ) в значительной степени определяют уровень заболеваемости и болезненности населения многими острыми и хроническими патологическими состояниями. Ретроспективное исследование ИДЗ у госпитализированных детей одного крупного медицинского учреждения республики продемонстрировало отсутствие в историях болезни в течение последних 5 лет данных об иммунном статусе и его модификации, что свидетельствует о сниженной бдительности врачей в диагностике этой группы болезней. Целью настоящего исследования было установление частоты ИДЗ у населения Молдовы – региона с неблагоприятной экологической ситуацией в результате длительного и интенсивного использования химических средств защиты растений. Был разработан дифференциально-диагностический алгоритм ИДЗ с мониторингом клинического, параклинического и иммунологического статуса с использованием современных молекулярно-генетических технологий (создание банка ДНК, анализ мутаций некоторых генов: *Btk*, *CD40L*, *TACI*, *WASP*, *ATM*, *NBS*, *SH2DI*, *ELANE*). На основе клинических и иммунологических проявлений из 34 пациентов с подозрением на ИДЗ были установлены 2 случая мутации генов, ответственных за проявления иммунодефицитного заболевания: *ATM* (атаксия–телеангиэктазия) и *WASP* (синдром Вискотта–Олдрича). По нашим расчетам, в Молдове ежегодно рождаются двое детей с мутациями генов, в результате чего появляются ИДЗ. Таким образом, ИДЗ выявленные в предварительных исследованиях в популяции Молдовы указывают на примерную частоту в 7,4 случаев на 100 000 населения, что в 3 раза выше по сравнению с европейскими странами и, по-видимому, обусловлено неблагоприятной экологической ситуацией.

ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОБИОЦЕНОЗЕ КИШЕЧНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ КАРАКАЛПАКСТАНА

Л.Ж. Оракбай, А.Н. Адилханова, Г.А. Абилядаева

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Комитета по защите прав потребителей МНЭ РК, Алматы, Казахстан

Среди кишечных инфекций диарейные заболевания занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности детей раннего возраста. По данным ВОЗ ежегодно в мире от диарейных заболеваний умирают 4–5 млн детей. Поэтому изучение микробиоценоза и дисбиоза кишечника у детей и поиск оптимальных средств направленных на коррекцию нормальной микрофлоры, профилактика дисбактериозов и увеличивающихся патологии является актуальной проблемой. Нами изучена колонизация микрофлоры толстого кишечника у 20 практически здоровых новорожденных, проживающих в г. Нукусе на 2–3 сутки после рождения и заселения кишечника новорожденных микрофлорой на 5–7 дни после рождения, а также формирования микрофлоры кишечника у детей до 1 года. Полученные результаты показали, что при посеве мекония новорожденных на 2–3 сутки жизни у четырех она была стерильная, а у 16 (80%) высевались лактобактерии, у трех (15%) – бактероиды в ассоциации с лактобактериями. Заселение кишечника новорожденных микрофлорой шло следующим образом: к 5–7 дню лактобактерии высевались у всех новорожденных, их содержание было от 10^5 до 10^{10} КОЕ/г, тогда как бифидобактерии обнаруживались только у 12 (60%), причем у четырех количество их было ниже 10^4 . У одного ребенка высевались анаэробные кокки в количестве 10^6 КОЕ/г. У 7 детей (35%) отмечена высокая обсемененность мекония. Нормальные кишечные палочки имели место у 13 (65%) новорожденных, тогда как другие энтеробактерии относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae* присутствовали в посевах у 10 (50%) обследованных детей (клебсиеллы 25%, протеи 25%). Обсемененность ими образцов была высокой во всех случаях 10^5 – 10^7 КОЕ/г. Энтерококки были высеяны у пяти (25% в количестве 10^5 КОЕ/г) новорожденных, а у шести (30%) высеяны грибы из рода *Candida* в количестве 10^3 КОЕ/г. Существенными признаками качественного изменения аэробной микрофлоры служат: появление в большом проценте случаев атипичных разновидностей эшерихий, гемолизующих со слабыми ферментативными свойствами; развитие гнилостных микроорганизмов (протеев), а также грибов рода *Candida*, увеличение числа кокковых форм. Лактозанагативные кишечные палочки в некоторых случаях составляли до 50% всех выросших микробов. Следует подчеркнуть, что, несмотря на достаточное количество лактобактерий, к 5–7 дню жизни микробиоценоз кишечника был сформирован правильно только у 50% детей. У них количественно преобладали лактобактерии, энтеробактерии были представлены нормальной кишечной палочкой в количестве 10^5 – 10^6 КОЕ/г. В микробном спектре доминировали грамположительные микроорганизмы, хотя титр бифидобактерий был не всегда высок.

Таким образом, при формировании микробиоценоза толстого кишечника у новорожденных происходило изменение соотношения микрофлоры.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫХ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РАЗВИТИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА, У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, О.А. Башкина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Проведено одномоментное поперечное ретроспективное исследование, 50 детей с бронхиальной астмой (БА), 38 детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (РОБ), используя анкеты-опросники, в которых дети и их родители отмечали какой чаще всего возможный причинно-значимый фактор вызывал развитие бронхообструктивного синдрома (БОС) или усугублял течение болезни. По данным анамнеза у всех больных, независимо от тяжести и продолжительности заболевания к моменту обследования имело место воздействие факторов, выступающих, по мнению пациентов, в роли триггеров БА, таких как: инфекционные агенты, аллергены и аэроаллергены, ночное время суток, ухудшение климатических условий, физическое и эмоциональное перенапряжение. Результаты: Главными триггерами, влияющими на БОС у детей с БА, оказались: воздействие инфекционного фактора, аллергены и аэроаллергены, а большее значение в развитии БОС у детей с РОБ, оказывали инфекционные агенты и ухудшение метеорологических условий, такие как повышенная влажность воздуха, туман, дождливая погода. Однако, в отличие от остальных факторов, участвующих в утяжелении течения БОС при БА, таких как ночное время суток, аллергены и аэроаллергены, значительного влияния на детей с РОБ не оказывали. В обеих группах, физическое перенапряжение (бег, физкультура) и эмоциональное перенапряжение (громкий смех, плач) способствовали развитию БОС с соответствующей клинической картиной, но во второй группе детей с РОБ, продолжительность кашля и одышки длилась в 2 раза меньше (1–1,5 часа), чем у детей с БА (больше 3 часов). Проведенная сравнительная характеристика показала четкую связь с триггерными механизмами возникновения БОС при БА, и РОБ, причем триггеры, независимо от тяжести и продолжительности болезни, оказывали одинаковое влияние на исход БОС. Изучение триггерных факторов, их использование с прогностической целью и одновременное изучение генетической предрасположенности к БА, является ключевым в решении поставленной проблемы.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОКРОТЫ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ С ТЯЖЕЛЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В АЛМАТЫ (КАЗАХСТАН)

Б.А. Рамазанова, Л.Т. Ералиева, К.К. Мустафина, Е.А. Колоскова

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Пневмония и другие респираторные инфекции являются основными причинами смертности детей до 5 лет и составляют 17,5% от всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. Наиболее распространенной бактериальной причиной пневмоний у детей является *S. pneumoniae*. Во всем мире отмечается рост антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, что может привести к неудаче терапии и обуславливает детальное изучение антибиотикочувствительности в конкретном регионе. Цель: Дать характеристику антибиотикочувствительности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у детей до 5 лет с тяжелыми респираторными инфекциями Алматы. В период с июня 2014 г. по февраль 2015 г. обследовано 111 детей, госпитализированных с подозрением на пневмонию. Материалом исследования стала мокрота, полученная после ингалирования путем пружинистого нажатия шпателем на корень языка. *S. pneumoniae* идентифицировали бактериологическим и ПЦР методами. Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузным методом к 11 антибиотикам. Из обследованных детей у 41 ребенка идентифицировали *S. pneumoniae*. Для изучения антибиотикочувствительности было доступно 17 культур. К антибиотикам пенициллинового ряда чувствительность составила к пенициллину – 17,6%; амоксициллину – 47,1%; оксациллину – 0%. К макролидам: азитромицину и эритромицину – 35,3% и 11,8%, к ванкомицину – 82,4%, триметоприму – 17,6%, цефтриаксону – 64,7%. К препаратам фторхинолонового ряда ципрофлоксацину и левофлоксацину – 94,1%. Для Алматы наблюдается низкая чувствительность штаммов к пенициллину и его производным, также отмечается сниженная чувствительность к макролидам, широко применяемым в педиатрической практике. Высокая чувствительность сохраняется к ванкомицину и фторхинолонам.

К ВОПРОСУ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Р.Х. Бегайдарова, Г.К. Алшыныбекова, С.Т. Кизатова, Ж.Г. Мустафина, Ю.Г. Стариков, Е.А. Юхневич

Карагандинский государственный медицинский университет, Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, Караганда, Казахстан

Среди многообразных проявлений ВИЧ – инфекции хронические гепатиты, причиной которых являются оппортунистические инфекции на фоне иммунодефицита, определяют тяжесть течения и клинические особенности ВИЧ-инфекции. Цель исследования – изучить заболеваемость хроническими гепатитами при перинатальной ВИЧ-инфекции у детей и оценить эффективность применения препарата Хофитол. Исследованы 20 детей с диагнозом ВИЧ-инфекция, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей и состоящие на учете в Областном центре по профилактике и борьбе со СПИД. Диагноз ВИЧ-инфекция верифицирован в ИФА, в иммуноблотинге, методом ПЦР. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций, таких как герпес-инфекция, цитомегаловирусная инфекция,

токсоплазмоз, вирусный гепатит В, D, С осуществлялись методом иммуноферментного анализа с определением специфических иммуноглобулинов. Результаты исследования показали, что в структуре заболеваемости детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией хронические гепатиты занимают третье место, диагностированы у 45,4% детей ($p \leq 0,05$), обусловлены в основном цитомегаловирусной и герпес-инфекциями. Хронический гепатит протекал в виде персистирующего гепатита с длительностью заболевания от 3 до 5 лет. Клиническая симптоматика проявлялась в увеличении и разной степени уплотнения печени. Проведенное исследование ферментов-индикаторов цитолитического синдрома (АлАТ, АсАТ) выявило их повышение у 75% больных от 3,9 до 5 раз. Тимоловая проба положительна у всех больных и в среднем была равна $12,8 \pm 0,5$ ед. Диспротеинемия проявлялась повышением уровня гамма-глобулинов до $19,4 \pm 0,3\%$. Нами применен препарат Хофитол растительного происхождения из листьев артишока, который оказывает гепатопротекторное действие, в растворе для приема внутрь в комплексном лечении детей с ВИЧ-инфекцией. Продолжительность курса лечения составила 1 месяц. В результате проведенного лечения отмечено снижение уровней АСТ, АЛТ, тимоловой пробы в 1,2–1,6 раза относительно нормы на 3–4 неделе применения и выявлено уменьшение размеров печени у 85% пациентов в сравнении с контрольной группой у 33%, подтвержденное УЗ-исследованиями. За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая возникновения побочных эффектов или аллергических реакций при использовании препарата.

ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ ДЕТИ: МЕРОПРИЯТИЯ ПО СНИЖЕНИЮ АКТИВНОСТИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

Р.Х. Бегайдаров, Б.Ж. Сагимбаев, Г.К. Алшынбекова, Ю.Г. Стариков, А.Е. Дюсембаева, О.А. Золоторева, Е.А. Юхневич *Карагандинский государственный медицинский университет, Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД, Караганда, Казахстан*

В настоящее время ВИЧ-инфекция приобрела размах ширококомасштабной пандемии, охватив многие страны мира. В большинстве случаев перинатальная трансмиссия осуществляется в родах или в ранний неонатальный период. Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех городах Республики Казахстан. Самые высокие темпы распространения ВИЧ-инфекции наблюдаются в Восточно-Казахстанской, Карагандинской, Жамбылской области, Астане, Алматы. С начала 90-х годов XX века в Российской Федерации, на Украине, с 2002 года и в Казахстане стали разрабатываться и внедряться в практическое здравоохранение программы, направленные на предотвращение передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Цель исследования – ВИЧ-инфицированные дети в Карагандинской области и мероприятия по снижению передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку. Проведен анализ по охвату профилактическим лечением беременных, родильниц и новорожденных детей с ВИЧ-инфекцией. Среди детей от 0 до 15 лет на учете в Областном Центре СПИД на 01.01.2015 г. состоит 34 ребенка с диагнозом «ВИЧ-инфекция» (на 01.01.2014 г. состояло 30 детей). Распределение детей по клиническим стадиям заболевания выглядит следующим образом: I стадия ВИЧ-инфекции отмечена у 8, II – у 17, III – у 7, СПИД – у 2, всего – 34. Из них мальчиков – 15, а девочек – 19. У (23,5%) детей определялась I стадия ВИЧ-инфекции, 50% детей находились во II стадии. В III клинической стадии ВИЧ-инфекции было (20,5%), а в IV – СПИД – (5,9%). Клиническая картина у 85,7% детей, находившихся в I–II стадиях, проявлялась потерей веса менее 10% от исходной массы тела, поражениями кожи и слизистых в виде себорейного дерматита, зудящих дерматозов, грибковых поражений ногтей, рецидивирующего афтозного стоматита, ангулярного хейлита. У 19% детей диагностировался опоясывающий лишай. При III–IV стадиях ВИЧ-инфекции преобладающими изменениями были: потеря веса более 10% от исходной массы тела, диарея неясной этиологии (длительностью более 1 месяца), лихорадка неясной этиологии (постоянная или рецидивирующая) длительностью более 1 месяца, кандидоз ротовой полости. Проведена АРВ профилактика и АРТ 35 женщинам – 92,1%. Получают АРТ 31 ребенок, 2 ребенка планируются на АРТ, 1 – не нуждается в АРТ, нет показаний.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕФРОПАТИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Л.Д. Панова, Р.Ф. Мансурова, А.Р. Рафикова, И.В. Тихонова, Ф.Р. Алексеева, Н.Н. Брезгина, Г.И. Пинчук *Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия*

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности нефропатий у 363 новорожденных детей с перинатальными инфекциями. Статистическая обработка полученных данных проводилась в операционной среде Windows XP с использованием программы «STATISTICA 6.0» Перинатальные нефропатии у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями характеризовались субклиническим, малосимптомным течением, затрудняющими их раннюю диагностику. Клинические симптомы поражения мочевой системы наблюдались преимущественно при грубых пороках развития почек с нарушением функции. В остром периоде нефропатии у новорожденных с перинатальными инфекциями нивелировались синдромами полиорганной недостаточности с преобладанием интоксикации, дыхательных расстройств, неврологической симптоматики и характеризовались отечным (100%), смешанным мочевым синдромом (46,7%), изменением диуреза, снижением клубочковой фильтрации более 15% (у 75,5% детей, $p = 0,03$), нарушением системной организации мочи у 80,4% и изменением хемилюминесценции мочи у 81% пациентов ($p < 0,05$). В абсолютном большинстве (80%) летальных случаев новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями острая почечная недостаточность являласьотягощающим фактором неблагоприятного исхода. Поражения органов мочевой системы в 61,7% случаев развивались на фоне незрелости почечной ткани при недоношенности (93,1%), задержке внутриутробного роста и развития (31%) с уменьшением относитель-

ной массы почек, увеличением числа эмбриональных нефронов, замедлением их дифференцировки, а также на фоне дисплазии, гипоплазии (17,3%) и других врожденных аномалий развития почек (51,7%). При всех клинических формах перинатальных нефропатий у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями наблюдалось повышение интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови, свидетельствующее об усилении процессов генерации активных форм кислорода фагоцитирующими клетками крови. Заключение. При инфекциях перинатального периода установлены клинико-лабораторные особенности поражения почек, низкая информативность традиционных методов исследования функций почек, затрудняющими раннюю диагностику нефропатий. Доказана значимость интенсификации свободнорадикального окисления в фагоцитах крови в генезе поражения почек при перинатальных инфекциях.

ОЦЕНКА ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭЭГ-АКТИВНОСТИ МОЗГА СОДЕРЖАНИЕМ БИОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХИЧЕСКОГО И УМСТВЕННОГО РАЗВИТИЯ

О.А. Залата, Е.В. Евстафьева, Ю.А. Бояринцева *Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия*

Химический гомеостаз в организме человека является необходимым условием сохранения здоровья, а химический гомеостаз мозга – важная составляющая взаимодействия нервных клеток и обеспечения баланса процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Цель работы – установить степень обусловленности особенностей ЭЭГ-активности мозга содержанием биоэлементов в организме детей с задержкой психического и умственного развития. Обследовали группу детей 9–11 лет ($n=20$) которые имеют отклонения в психическом и умственном развитии, воспитываются в условиях семьи и обучаются в специализированной школе. С учетом особенностей психического развития они были разделены на подгруппы: дети с задержкой психического развития (ЗПР) – 5, с умственной отсталостью (УО) – 9, с аутичными расстройствами – 6 человек. Процедура обследования детей, отбор биопроб (волос) соответствовали международным этическим стандартам. Содержание биоэлементов было определено рентген-флуоресцентным методом. ЭЭГ-активность мозга регистрировали в состоянии покоя (глаза закрыты/открыты). Для количественной оценки степени элементного дисбаланса рассчитывали критерий дисбаланса (Кдис). Статистический анализ данных выполняли, используя значения медиан (Me), учитывая интерквартильный размах (25%, 75%) с последующим корреляционным анализом по Спирмену. В целом элементный статус детей на основании определения содержания в волосах 7 элементов (Ca, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr, Pb) оценен как гиперэлементоз, который был обусловлен избытком концентраций трех элементов: Ca, Ni, Fe (Кдис=1,3), при этом концентрации Mo в волосах были выявлены только в единичных пробах. Сравнительную оценку нейротропности элементов производили по числу, плотности и значимости корреляционных связей, выявленных при проведении обеих функциональных проб. Физиологическая значимость металлов распределилась в убывающем порядке следующим образом: Pb(16)>Mn(12)>Ca(10)>Ni(8)>Sr(5)>Fe(2). Больше количество взаимосвязей установили в ходе регистрации ЭЭГ в состоянии сенсорного покоя (39), меньше – при открывании глаз (13). При сенсорном покое более реактивным по отношению к уровню, в основном Pb и Mn, был α -ритм (15 корреляций), при нагрузке – β -ритм (8).

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О.Ю. Носкова, М.С. Григорович *Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия*

Резистентность организма человека, формируется на ранних этапах онтогенеза и во многом детерминирована состоянием микробно-тканевого комплекса кишечника, нарушения которого обуславливают «порочный» круг, усугубляя развитие и течения заболеваний (Licciardi P.V. et al., 2010, Шендеров Б.А., 2015). Не случайно в аспекте профилактики и реабилитации широкого круга заболеваний приобретает значимость поиск путей эффективной коррекции кишечной микробиоты, в т. ч. применение пробиотического питания, как одного из самых безопасных способов неспецифического воздействия на иммунную систему (De Vrese M. et al., 2005, Горелов А.В., 2014). Цель: оценка уровня резистентности организма детей раннего возраста к острым инфекционным заболеваниям и динамики секреторного иммуноглобулина А (sIgA) на фоне приема инновационного кисломолочного продукта. Под наблюдением находилось 58 здоровых детей 8–18 мес., которые были разделены на две группы. В течение 30 дней 27 детей основной группы (ОГ), получали инновационный кисломолочный продукт, ферментированный *B. longum*, *St. termophilus* без кефирного грибка и компонентов сухого молока (ФКП), и 31 ребенок группы сравнения (ГС) получали традиционный кефир (ТК). Все дети наблюдались в катамнезе 6 мес. с последующим расчетом индекса частоты острых заболеваний (Iоз). У детей 11–12 мес., не получающих грудное вскармливание оценивали выработку sIgA в секрете ротовой полости путем расчета разницы (Dlt) натурального логарифма показателей до и после приема продуктов: $Dlt = \ln sIgA$ до приема – $\ln sIgA$ после приема). Результаты. Расчет Iоз демонстрирует наличие более высокого уровня резистентности у детей ОГ относительно таковых в ГС ($p<0,05$). При оценке sIgA у детей в ОГ ($n=22$) показатель Dlt $\ln sIgA$ имел отрицательные значения, что свидетельствует об увеличении содержания sIgA после приема ФКП, по сравнению с детьми в ГС ($n=9$), у которых дельта $\ln sIgA$ имел положительные значения, указывающие на снижение уровня sIgA после приема НК ($p<0,05$). Прием ФКП в сравнении с ТК способствует более эффективному стимулированию синтеза sIgA в секрете ротовой полости и формированию резистентности организма ребенка второго полугодия жизни, что может быть с успехом использовано в программе профилактики и иммунореабилитации детей раннего возраста.

ИММУННЫЙ СТАТУС НЕКОТОРЫХ КАТЕГОРИЙ ДЕТЕЙ И РОДИЛЬНИЦ, ЖИТЕЛЕЙ КРЫМСКОГО ПОЛУОСТРОВА

Е.В. Евстафьева, А.Е. Слюсаренко, О.Б. Московчук, К.М. Московчук *Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия*

Известно, что иммунная система обладает высокой чувствительностью к воздействию различных факторов химической природы, в частности, к содержанию в организме токсичных и эссенциальных элементов, как было показано нами ранее для различных категорий населения крымского региона. Так как состояние иммунитета определяет устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов среды, представляло интерес определить особенности иммунного статуса у данных групп, а именно, у детей в период полового созревания и родильниц, которые относятся к группам, наиболее подверженным заболеваниям, связанным с антропогенным загрязнением окружающей среды. Исследовали состояние иммунной системы 30 здоровых детей и 30 детей с задержкой психического развития (ЗПР) в возрасте 12–15 лет, а также у 25 родильниц путем определения абсолютного содержания форменных элементов белой крови и показателей иммунопродуцирующего ряда лимфоцитов: Т- и В-лимфоциты, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК); CD-маркеров выявляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Статистический анализ данных проводили при помощи программы Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Иммунный статус родильниц характеризовался некоторым превышением нормативных значений лимфоцитарного звена иммунитета, что, возможно, связано с послеродовыми изменениями. Анализ состояния иммунной системы здоровых детей и детей с ЗПР показал отсутствие достоверных различий, однако имели место определенные характерные особенности. Так, у детей с нарушением психического развития отмечалось превышение нормативных значений абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов и относительного количества эозинофилов ($p=0,001$). В то же время наблюдали дефицит клеточного звена иммунитета у здоровых детей при сохранении нормального соотношения субпопуляций лимфоцитов. Таким образом, выявлены особенности иммунного статуса у родильниц, а также у детей с ЗПР, которые, исходя из известной иммунотропной роли эссенциальных и токсичных элементов, могут быть обусловлены особенностями элементного статуса.

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ УЧАЩИХСЯ И ПУТИ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОГО КАЗАХСТАНА

Т.А. Киспаев *Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, Караганда Казахстан*

Изучали двигательную активность (ДА) учащихся образовательных учреждений Караганды с последующим обоснованием рекомендаций по оптимальному двигательному режиму для сохранения и укрепления здоровья детей и подростков. Под наблюдением находились учащиеся с 1 по 11 классы образовательных учреждений (ОУ) с различной формой организации учебного процесса. Изучение ДА проводили по хронометражным анкетам-опросникам, подсчитывали показатели суточной двигательной активности (СДА): двигательный компонент в часах, величину суточных энергозатрат в ккал и количество локомоций, которые определяли шагомерами. Полученные данные сравнивали с гигиеническими нормативами СДА. Как показали наши исследования существующая организация физического воспитания детей и подростков в ОУ далеко не совершенна. Моторная плотность физического воспитания составляет 40–45%, пульсовая стоимость при этом составляет всего в среднем 110–130 уд/мин, у 40–60% подростков отмечается низкий уровень ДА, несоответствующий гигиеническим нормативам. Выявлено что риск формирования отклонения в показателях ДА и физической подготовленности (ФП) зависит от организации учебного процесса и физической активности школьников в режиме дня. Школьники, не занимающиеся спортом, имеют низкие показатели СДА и ФП не соответствующие гигиеническим нормативам. Занятие спортом оказало положительное влияние на показатели СДА и ФП детей и подростков в ОУ. Для увеличения двигательного режима учащихся рекомендовано: дополнительные виды обучения (физкультурно-оздоровительные, физкультурно-спортивные, лечебно-профилактические занятия); факультативные виды обучения (занятия в ДЮСШ, спортивных секциях, кружках, группах ЛФК); самостоятельное использование разнообразных средств и форм физического воспитания (индивидуальные, массовые и семейные групповые занятия) и увеличение объема часов и упражнений в режим дня занимающихся, направленных на развитие физических качеств: выносливости, гибкости, координационных, скоростно-силовых, скоростных и силовых способностей.

ИЗ ОПЫТА РАБОТЫ ШКОЛ КАРАГАНДЫ ПО ОРГАНИЗАЦИИ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В УЧЕБНО-ВОСПИТАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Т.А. Киспаев *Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, Караганда Казахстан*

Целью нашей работы явилось внедрение разработанных здоровьесберегающих технологий (ЗСТ) в учебно-воспитательный процесс в образовательные учреждения (ОУ) Караганды. В ряде ОУ реализуется проект «Школа здоровья», в рамках которого внедряются разработанные нами ЗСТ для учебных заведений (УЗ), включающие в себя профилактические и оздоровительные технологии. Под наблюдениями находятся учащиеся ОУ. В работе использовался комплекс психолого-педагогических, физиолого-гигиенических методов исследования. Одним из составляющих профилактических технологий является санитарно-гигиенический блок, обеспечивающий санитарно-гигиенические условия обучения в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормами (СанПиН). Благодаря выполнению Республиканских проектов «Дорожная карта», направленных на строительство и ка-

питательный ремонт ОУ улучшается материально-техническое обеспечение УЗ. Это позволяет качественно выполнять государственный стандарт образования и соблюдать санитарно-гигиенические требования СанПиНа. Следующей составляющей ЗСТ является психолого-педагогический блок, включающий в себя модули по: информации о состоянии здоровья каждого учащегося; оптимальной учебной нагрузке по каждому общеобразовательному и спецпредмету; дифференциальному обучению учащихся с учетом индивидуальных особенностей их организма; системы самоанализа результативности работы психолого-педагогической службы. Выполнение этих мероприятий способствует профилактики утомления и нарушений нервно-психического здоровья учащихся. В ЗСТ важное место занимает физкультурный блок (ФБ), где основную роль в проведении профилактических и оздоровительных мероприятий выполняет учитель физкультуры. Одной из составляющих ФБ должна быть организация у учащихся оптимального двигательного режима в течение дня. Выполнение ими гигиенических нормативов СДА складывается из всех форм физического воспитания. Одними из составляющих ЗСТ является медицинский и психофизиологические блоки, нацеленные на выполнение медико-профилактических и оздоровительных мероприятий. Внедрение разработанных ЗСТ в учебно-воспитательный процесс ОУ Караганды способствует сохранению и укреплению здоровья подрастающего поколения.

ИММУНОПРОТЕКТИВНАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА И МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЖИВОТНЫХ

В.М. Петренко *ОЛМЕ Реабилитация обездвиженных больных, Санкт-Петербург, Россия*

Проблемы иммунитета занимают центральное положение в современной медицине. Исследования в этой области обычно проводятся на уровне клеток и их взаимодействий. Гораздо меньше и реже уделяется внимание анатомическим основам иммунитета. Один из параметров гомеостаза организма млекопитающих – иммунный: устойчивость внутренней среды к антигенам связывают с иммунной системой. Я предложил скорректировать это название – иммунопротективная система (ИПС). ИПС не только освобождает (иммунная), но и предохраняет внутреннюю среду организма от поступления антигенов. ИПС – это многоуровневая функциональная система, в т. ч. соединительных и пограничных тканей, которая мобилизует различные факторы иммунной защиты, неспецифической и специфической. При рассмотрении ИПС следует обратить внимание на два аспекта этой проблемы: 1) структурные основы функционирования (функциональная морфология) ИПС – противоточная (лимфо-)гемодинамическая система; 2) анатомические основы иммунитета – лимфоидно-лимфатический аппарат. В основе лимфоидной системы находятся кровеносные сосуды, пути (ре)циркуляции лимфоидных клеток, в основе лимфатической системы – лимфатические сосуды как дополнительный к венам дренаж разных органов, важный путь оттока из них антигенов. Системы образуют иммунный комплекс благодаря рыхлой соединительной ткани между лимфатическими и кровеносными микрососудами, не просто их механической скрепке, но циркуляторному посреднику: в тканевых каналах встречаются противотоки антигенов и клеток крови, разворачиваются процессы иммунопоза и образуется лимфоидная ткань. Специфическая часть ИПС представлена лимфоидными структурами. Лимфатическая и кровеносная системы участвуют в организации ИПС, поскольку лимфоидные образования используют лимфатические и кровеносные сосуды как пути доставки антигенов и клеток крови, как выводные протоки для своих «секретов». Не все лимфоидные образования имеют афферентные лимфатические сосуды. Такие входят в состав лимфатической системы – комплексы лимфатического русла (дренаж органов – лимфоотток, в т. ч. антигенов) и лимфоидной ткани (многоэтапная очистка лимфы в процессе ее оттока из органов в вены).

МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ И МИКРОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НЕКОТОРЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

В.Б. Шадлинский, М.Г. Аллахвердиев, Н.Т. Мовсумов, Г.А. Гусейнова, А.Б. Исаев, Э.Е. Хыдыров, Б.М. Гусейнов
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Несмотря на успехи в сфере лимфологии, некоторые морфологические принципы лимфоидной ткани, расположенной в стенках различных трубчатых органов, изучены недостаточно. В максимальной степени это положение касается морфогенеза лимфоидного аппарата. Полностью не исследованы количественные показатели, возрастные, половые и индивидуальные особенности строения лимфоидных образований, локальные особенности их в разных отделах стенок органа. Мы провели комплексные макромикроскопические и гистологические исследования лимфоидных образований стенки некоторых трубчатых внутренних органов (гортани, бронхов, трахеи, внепеченочных желчных путей и мочевого пузыря) по разным возрастным группам постнатального онтогенеза. На 98 тотальных препаратах стенок изученных трубчатых органов, полученных от трупов людей разного возраста (от новорожденности до старческого периода), после окрашивания по методу макро-микроскопии, мы изучали общее количество, плотность расположения и некоторые морфометрические показатели лимфоидных узелков изученных трубчатых органов. Для получения микропрепаратов срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по ван Гизону, азури-2-эозином, а также серебрению по Гримелиусу. Во всех случаях смерть обычно наступила от асфиксии, травмы или острых нарушений кровообращения. Процентное содержание клеток лимфоидного ряда, в том числе малых лимфоцитов, митотических клеток, лимфобластов узелков и диффузной лимфоидной ткани, максимальное в возрасте 1–3 лет, после чего происходит постепенная инволюция лимфоидной ткани. Выявлена тенденция в количественных и морфометрических показателях лимфоидных образований во всех изученных органах в нисходящем направлении. Индивидуальный максимум и минимум в численных и морфометрических показателях лимфоидных узелков в детском возрасте меньше, чем в зрелом и пожилом периодах постнатального онтогенеза.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ СТРУКТУР НЕКОТОРЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.Б. Шадлинский, М.Г. Аллахвердиев, Н.Т. Мовсумов, Г.А. Гусейнова, А.Б. Исаев, Э.Е. Хыдыров, Б.М. Гусейнов
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Гистологическими методами были изучены железы некоторых внутренних органов (гортани, бронхов, трахеи, внепеченочных желчных путей и мочевого пузыря) крыс при воздействиях йодобромных (источник «Джарлы»; концентрация йода в среднем 19 мг/л, брома – 80 мг/л, общая минерализация – 35 мг/л), битуминозных (источник «Кала-алты»; концентрация сероводорода не более 10 мг/л, общая минерализация – 0,7–0,9 г/л) и крепких сульфидных ванн (источник Шихова, концентрация сероводорода – 300 мг/л). Масса крыс-самцов к началу эксперимента была равна 180–200 г. Температура воды – 36–37,5°C. Проводилось по 14 ванн, через день. Динамичность структурных характеристик лимфоидных образований в стенке мочевого пузыря крыс зависит от типа применяемых бальнеопроцедур. Курсовое воздействие битуминозных и йодобромных ванн одинаково влияет на структурные характеристики лимфоидных образований изученных трубчатых внутренних органов крыс, так как при этих воздействиях толщина лимфоидного узелка изученного органа по сравнению с контролем увеличивается, но при действии крепких сульфидных ванн уменьшается. Хорошее развитие и морфологическое состояние лимфоидной ткани при йодобромных и битуминозных курсовых воздействиях, очевидно, способствует оптимизации гистофизиологического состояния стенки мочевого пузыря, что отражается и в клинической эффективности данных процедур.

ОСТРЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

О.А. Суняйкина, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель – оценка эффективности лонгидазы, гипоксена и эссенциале в коррекции иммунных нарушений при остром деструктивном панкреатите. Обследовано 65 пациентов хирургического отделения ОБУЗ КГКБ № 4 Курска, из которых одна половина была с панкреатитом билиарной этиологии (ОБП), вторая – с небилиарной этиологией (ОНБП). Каждую половину пациентов разделили на 2 подгруппы: в первой – (по 16 с ОБП и ОНБП) лечили по стандарту (малоинвазивное хирургическое вмешательство, анальгетики, спазмолитики, антиферментные, антисекреторные препараты, дезинтоксикационная терапия); во второй (16 с ОБП и 17 с ОНБП) дополнительно применяли лонгидазу (3000 МЕ, внутримышечно, через 48 ч, № 5), гипоксен (140 мг, внутривенно капельно в 400 мл 5% раствора глюкозы, через 24 часа, № 10) и эссенциале (5,0 мл, внутривенно, через 24 ч, № 10). Уровень ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-18, ИФНγ, Г-КСФ, ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), компонентов комплемента (С3, С4, С5, С5а), С1-ингибитора, фактора Н определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов крови, оценивали по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза, а активность кислородзависимых систем оценивали по НСТ-сп. и НСТ-ст. показателям с расчетом функционального резерва нейтрофилов. Оценка клинико-лабораторных данных в контрольной (15 здоровых доноров) и основных группах проводилась до и через 2 недели после лечения. При поступлении в клинику у больных с ОБП установлено повышение содержания ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-2 и РАИЛ, компонентов и ингибиторов системы комплемента, снижение активности и интенсивности фагоцитоза с одновременным повышением активности кислородзависимых систем нейтрофилов. При ОНБП выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента, при нормальном содержании ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-2, РАИЛ, регуляторов системы комплемента, функционально-метаболической активности нейтрофилов. Определена недостаточная эффективность применения стандартного лечения в коррекции иммунных нарушений. Дополнительное использование лонгидазы, гипоксена и эссенциале эффективно корректирует показатели иммунного статуса на системном уровне при ОНБП, в большей степени, при ОБП.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ УГЛЕКИСЛОЙ МЫШЬЯКОВИСТОЙ БОРСОДЕРЖАЮЩЕЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ МЕСТОРОЖДЕНИЯ «ЧВИЖЕПСЕ» В ОЦЕНКЕ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА, ИНФИЦИРОВАННЫХ *H. pylori*

В.Д. Коба, Г.В. Канделис, А.А. Казиев, И.Г. Канделис, С.М. Цабиев

ФГУП «ОК Дагомыс» Управления по делам Президента России, Сочи, Россия

Цель: изучить метаболические показатели развития предопухолевых заболеваний желудка. Обследовано 587 больных с предопухолевыми заболеваниями желудка, ассоциированных с *H. pylori*. «Синдром малых признаков», показатели гемопоэза, антиоксидантной функции печени, исследование мочи на тиомочевину, которая представляет собой конечный продукт метаболизма белковых тел, определение фосфоинозитидов, участвующих в пролиферации и малигнизации клеток СОЖ, определение онкомаркеров: РЭА, СА-19,9, 72-4, по данным тест-системы (anti *H. pylori*) углекислая мышьяковистая борсодержащая минеральная вода месторождения «Чвижепсе» в питьевом применении курорта Сочи.

Задолго до открытия уреазопродуцирующего микроорганизма *H. pylori* (1994 г.) нами впервые была получена экспериментальная модель предопухолевых заболеваний и рака желудка у высокоорганизованных животных – собак, где пусковым механизмом стало воздействие бактериальной уреазы и ее производных. Полученные материалы исследований были доложены на сессии АМН СССР по проблеме «Рак желудка» (Киев, 1967 г.) при этом были по-

лучены следующие результаты: хронический атрофический гастрит – у 15 животных, у 9 – полипоз желудка (ПЖ), у 11 – злокачественные перерождения полипов. Это особенно актуально в настоящее время, так как Международное агентство по изучению рака (IARC) при ВОЗ зарегистрировала инфекцию уреазопродуцирующего микроорганизма *H. pylori* канцерогеном I класса и определило его как одну из причин развития рака желудка у человека.

Клиника «синдрома малых признаков» выражена у больных ХАГ при полипах в антральном отделе – 65,5%. Группа крови соответствовала А (II) – 62,8%, где рентгено-эндоскопические параллели подтверждались данными морфологии – 53,2%, гиперхромная анемия – 13,2%, нарастание гипохромной анемии – 23,8% – в проксимальных отделах. Снижение антиоксидантной функции печени – 66,4%, гипопротениемия – 46,3% выражена с малигнизированным ПЖ. Проба на тиомочевину с ХАГ положительная – 23,8%, с ПГ – в 35,7%, ПЖ – в 40,6%, что делает возможным прогнозирование патологического процесса.

Изучены показатели влияния фосфоинозитидов и их метаболитов у 52 больных с ПЖ с помощью хроматографии, который определил положительную динамику и амплитуду показателей фосфоинозитидов в клетках крови. У 16 больных, где полипы сохраняли доброкачественные строения, уровень содержания фосфоинозитидов (ФИФ) и фосфотидилинозитидов (ФИДФ) составил 0,08:1,81. У 36 больных, где полипы были озлокачествлены, соотношение ФИФ и ФИДФ составило 0,04:2,3 и было наиболее очевидно. При гидролизе фосфоинозитидов образуется вторичный мессенджер – инозитол – 1-3-4-трифосфат, участвующий в передаче сигнала опухолевого роста.

Изучено состояние системы иммунитета у 20 больных с ХАГ и у 45 больных с ПЖ. После курса питьевого лечения наблюдалась нормализация показателей – Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, и всего комплекса исследованных иммуноглобулинов. В группе больных с ПЖ в зависимости от их морфологической структуры формируется железодефицитная анемия, подтвержденная показателем глюкоза – 6 – фосфатдегидрогеназы, а так же иммуноглобулинемии, верифицированной показателями электрофореза белковой сыворотки.

Показатели онкомаркеров РЭА, СА-72-4 и СА-19,9 в оценке озлокачествления полипов, ассоциированных с *H. pylori*, зависят от питьевого воздействия минеральной воды. Так показатели РЭА составили 47,5%, СА-72-4 – 45,3%, СА-19,9 – 54,5%. Аналогичные данные были получены при множественном ПЖ, где корреляционный анализ выявил прямую зависимость между степенью обсемененности СОЖ *H. pylori* и концентрацией онкомаркеров.

Таким образом, выявление метаболических процессов и их коррекция, связанная с питьевым воздействием указанной минеральной воды, определяет эффективность новых технологий реабилитации и восстановительного лечения больных с предопухолевыми заболеваниями желудка.

РОЛЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА В КРОВИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ

Л.М. Абдуллаева, У.А. Ашурова, Ф. Мустафаева

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Ранняя диагностика и прогнозирование доброкачественных опухолей остается до сих пор не решенной проблемой современной гинекологии. Перспективным направлением в решении этой проблемы является внедрение в гинекологическую практику новых молекулярно-клеточных технологий, в том числе определение специфических маркеров роста опухолевых образований циркулирующих в крови. В этом плане наиболее информативными маркерами оценки роста опухоли являются белок p53 и антиапоптотического белка Bcl-2. Появление проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка Bcl-2 в сыворотке крови обусловлено вследствие пролиферативных процессов в органах, деструкции мембран клеток, усиление их проницаемости и выхода цитозольных ферментов, белков и фрагментов структур в циркулирующую кровь.

Цель исследования – определить содержание маркеров апоптоза – белков p53 и Bcl-2 в крови и тканях новообразований для оценки их диагностической и прогностической значимости у женщин с опухолевыми образованиями яичников (ООЯ) и доброкачественными эпителиальными образованиями яичника (ДЭОЯ). В обследование включили 60 больных женщин с ООЯ – 25 пациенток и ДЭОЯ – 35 пациенток, находящихся с 2007 по 2011 гг. под наблюдением в гинекологическом отделении городского родильного комплекса № 9 Ташкента. Возраст женщин в пределах от 26 до 50 (48,8±5,8) лет. Менструальная функция была сохранена у 40 (66,7%) женщин, в состоянии перименопаузы – у 15 (25%), постменопаузы – у 5 (8,3%).

Всем пациенткам проведена эндоскопическая операция по удалению ООЯ и ДЭОЯ. До операции в крови, во время операции в опухолевой ткани, а также в пределах здоровой ткани яичниках определялось содержание маркеров апоптоза – белка p53 и белка Bcl-2, которые определяли твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе ФЕ-858 (фирмы Shanghai C3 ANTAI Diagnostics Co, LTD) с использованием набора тест систем фирмы ELISA – Австрия. В сыворотке крови женщин с ООЯ и ДЭОЯ содержание проапоптотического белка p53 и антиапоптотического белка Bcl-2 превышали данные в контроле статистически значимо из 22,7–26,0% и 42,4–16,3% соответственно формам патологического процесса в яичниках. При этом соотношение интегрального коэффициента индуктор/ингибитор (p53/Bcl-2) апоптоз в контроле составил – 1,4±0,007, у женщин с ООЯ – 0,13±0,007 (p>0,1) и ДЭОЯ – 0,17±0,009 (p<0,001). При оценке содержания растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза в тканях опухоли яичников установлено, что у женщин с ООЯ уровень белка p53 превышало данные контроля на 22,1% (p<0,05), Bcl-2 – на 30,0% (p<0,01), а у женщин с ДЭОЯ соответственно на 70,8 и 48,9% (p<0,001). Соотношение интегрального коэффициента p53/Bcl-2 в контроле составило 0,14±0,008, у женщин с ООЯ – 1,280±0,07, с ДЭОЯ – 16,0±0,784. У женщин с ООЯ параметр корреляции Пирсона составил между показателями p53 в крови и в тканях опухоли 0,77 (p<0,01), а показатель Bcl-2 – 0,81 (p<0,01), у женщин с ДЭОЯ соответственно r=0,93 и 0,96 (p<0,001). В контроле

эта связь между кровью здоровых женщин и в тканях опухоли от женщин с ООЯ и ДЭОЯ отсутствовала ($r=0,07$, $p>0,5$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у женщин с ООЯ и ДЭОЯ в опухолевой ткани увеличиваются проапоптотический белок p53 и антиапоптотический белок Bcl-2, которые адекватно возрастают в сыворотке крови. Выявленная сильная прямая корреляционная зависимость между увеличением параметров апоптоза (p53 и Bcl-2) в крови и тканях опухоли, различия в степени роста этих показателей у женщин с ООЯ и ДЭОЯ свидетельствуют о важности их патогенетической роли и прогрессировании опухолевого процесса, а также позволяют их рекомендовать для дифференциальной диагностики и прогнозирования этих заболеваний.

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

С.А. Гавриш, А.А. Конопля, В.Н. Рыбников, Н.А. Пономарева

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель – оценка клинко-иммунологической эффективности внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) и магнитоинфракрасной лазерной (квантовой) терапии (МИЛ) в коррекции иммунных нарушений при хроническом эндометрите (ХЭ). Под постоянным наблюдением в гинекологическом отделении Курского городского родильного дома находились 34 пациентки репродуктивного возраста (18–32 года) с верифицированным диагнозом: ХЭ в стадии неполной ремиссии. Всем пациенткам было проведено эндоскопическое оперативное вмешательство по поводу эндометрит-ассоциированного бесплодия. В послеоперационном периоде пациентки I группы получали традиционную фармакотерапию, II группа дополнительно получала 10 ежедневных процедур МИЛ-терапии на аппарате РИКТА, III – курс из 7 ежедневных процедур ВЛОК в течение 25 минут длиной волны 0,63 мкм, выходной мощностью 2 мВт на аппарате «Мулат». Уровень ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН γ , G-КСФ, компонентов комплемента (C3, C4, C5, C5a), C1-ингибитора, IgM, IgG, IgA определяли в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве, а sIgA на местном уровне методом твердофазного иммуноферментного анализа. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов крови, оценивали по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза, а активность кислородзависимых систем оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.) с расчетом функционального резерва нейтрофилов. Оценка клинко-лабораторных данных в контрольной (17 здоровых женщин) и основных группах проводилась до и через 2 недели после лечения. При поступлении в клинику в плазме крови и вагинально-цервикальном смыве установлено повышение уровня провоспалительных и регуляторных цитокинов, активация системы комплемента, дисбаланс в содержании противовоспалительных цитокинов, регуляторов системы комплемента, различных классов иммуноглобулинов. В крови выявлено снижение активности и интенсивности фагоцитоза с одновременным повышением активности кислородзависимых систем нейтрофилов. Определена недостаточная эффективность применения стандартной фармакотерапии в коррекции иммунных нарушений.

Дополнительное использование МИЛ-терапии, в большей степени ВЛОК, эффективно корректирует показатели иммунного статуса на системном и местном уровне.

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

А.Н. Мальцева, А.А. Конопля, Н.В. Незнамова, О.Ю. Иванова, А.И. Конопля

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель – установление характера иммунных нарушений и эффективность фармакологической коррекции при аденомиозе. Под постоянным наблюдением было 32 женщины в возрасте $39,7\pm 3,6$ лет, находившихся на стационарном лечении в ОБУЗ «Городская больница «Липецк-Мед» Липецка с верифицированным диагнозом: аденомиоз, диффузная форма I–II степени. Всем пациенткам было проведено эндоскопическое оперативное вмешательство по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Одна группа больных затем получала гормональное лечение КОК, препаратами группы диеногеста, вторая дополнительно получала Циклоферон (12,5%–2,0 внутримышечно, 10 раз, по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки) и Мексидол (внутрь по 1 табл. (125 мг) 3 раза в сутки в течение 3 недель). Лабораторные методы исследования проводились до начала лечения и на 24-е сутки после. Содержание C3, C3a, C4, C5, C5a, C4-компонентов комплемента, фактора H и C1-ингибитора, sIgA, ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ , ИЛ-4, рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), лактоферрина (ЛФ) определяли в плазме крови и вагинально-цервикальном секрете методом твердофазного иммуноферментного анализа. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов крови оценивали по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза, а активность кислородзависимых систем по реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп., НСТ-ст.) с расчетом функционального резерва нейтрофилов. В качестве контроля исследовали периферическую кровь и вагинально-цервикальный смыв 16 здоровых женщин. До лечения установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов, активация системы комплемента, дисбаланс в содержании противовоспалительных цитокинов, регуляторов системы комплемента и иммуноглобулинов на системном и местном уровне, снижение активности и интенсивности фагоцитоза с одновременным увеличением активности кислородзависимых систем нейтрофилов.

При недостаточной эффективности стандартного лечения использование Циклоферона и Мексидола позволило корректировать и нормализовать большинство показателей иммунного статуса на системном и локальном уровне.

ВЛИЯНИЕ БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ БРАКОВ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

А.Ш. Магомедова, Н.С.-М. Омаров *Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия*

Во многих регионах мира пристальному вниманию подвергается здоровье матери и ребенка в семьях, где существуют инбредные браки. В районах, где часто встречаются браки между близкими родственниками взгляд на данный брак неоднозначен. И если угроза рождения в таких семьях детей с врожденной, генетически опосредованной патологией не вызывает сомнения, то влияние инбредного брака на течение беременности мало изучено и дискуссионно. Целью настоящего исследования явилось определение влияет ли негативно инбредный брак на течение беременности и исход родов. Нами проведен анализ течения беременности у 180 женщин, состоящих в инбредном браке и 60 женщин, состоящих в аутбредном браке в возрасте 18–38 лет. Всем беременным проводилось общеклиническое обследование согласно отраслевым стандартам. Оценка функционального состояния системы мать–плацента–плод проводили с использованием ультразвукового, доплерометрического исследования и кардиотокографии. В неонатальном периоде оценивались психофизические данные. У детей первого года жизни проводилась комплексная оценка состояния здоровья путем определения критериев нервно-психического развития. Из 180 женщин, состоящих в родственном браке, течение беременности осложнилось угрозой прерывания беременности в 11,7% случаев, частота синдрома задержки внутриутробного развития плода – в 18,1% случаев. На УЗИ выявлены нарушения гемодинамики плода IА–IБ степени 48 (36,3%), несоответствие зрелости плаценты к гестационному сроку – в 18,8% случаев, маловодие – в 15,6%, а у 17 (12,9%) наблюдалось многоводие. Исходы родов были следующие: срочными родами завершились в 97,8% случаях в основной группе и в 95% случаях в контрольной группе, преждевременные роды зарегистрированы в 6,1% случаев. При сравнительном анализе средних показателей антропометрических данных новорожденных детей, было выявлено, что у матерей, состоящих в инбредном браке дети рождаются с низкой массой тела ($2149,14 \pm 108$ г.), чем у новорожденных детей, родившихся от родителей из аутбредного брака. Частота рождения детей с аномалиями развития в основной группе составила 31%. Таким образом, результаты исследования показали, что исходы беременности и родов не всегда были благоприятны у пациенток, состоящих в близкородственном браке. Кровное родство, брак между родственниками связан с неблагоприятным воздействием на здоровье ребенка, потому что он увеличивает гомозиготность рецессивных аллелей.

НАИВНЫЕ И ЭФФЕКТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ КАК БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭТИОЛОГИИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ

И.В. Образцов, К.Е. Широких, М.В. Шапина, М.А. Сухина, О.В. Карпова, Е.А. Конович

ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва, Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия

Аноректальный свищ является одной из наиболее распространённых патологий прямой кишки. Обычно свищ формируется в результате персистирования периаанального абсцесса, подобные свищи подлежат иссечению. Однако иногда аноректальный свищ представляет собой форму манифестации болезни Крона (БК) и становится единственным признаком заболевания. Такие свищи лечатся консервативно, поэтому целесообразно определение биомаркеров этиопатогенеза аноректальных поражений для раннего выявления БК и оптимизации терапии. В качестве таких биомаркеров представляют интерес наивные и эффекторные Т-клетки, поскольку соотношение этих субпопуляций определяет тенденции разрешения воспалительного процесса в слизистой кишечника. Исследование содержания субпопуляций центральных и эффекторных Т-клеток и их активации у пациентов с аноректальными свищами различной этиологии стало целью настоящей работы. Для реализации поставленной цели методом проточной цитометрии оценили экспрессию молекул CD25 и CD69 на поверхности Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов. Кроме того, исследовали содержание эффекторных CD62LlowCD45RA⁺ и наивных CD62LhighCD45RA⁺ CD4⁺ Т-клеток, эффекторных CD62LlowCD45RO⁺ и центральных CD62LhighCD45RO⁺ CD4⁺ Т-клеток памяти в периферической крови у пациентов с банальными свищами (БС, n=9), ассоциированными с БК свищами (n=13), а также в контрольной группе (КГ, n=28) здоровых индивидов. В группе БС определено повышение относительного содержания CD4⁺CD69⁺ Т-клеток по сравнению с КГ (p<0,001) и БК (p=0,001). Относительное содержание CD8⁺CD25⁺ Т-клеток снижено в группе БК по сравнению с КГ (p<0,001) и БС (p<0,01). Содержание наивных CD4⁺CD62LhighCD45RA⁺ Т-клеток повышено в группе БК по сравнению с КГ (p<0,01) и БС (p<0,001). Содержание эффекторных CD4⁺CD62LlowCD45RA⁺ Т-клеток, напротив, повышено в группе БС по сравнению с КГ (p<0,05) и БК (p=0,001). Не выявлено значимых различий между уровнем центральных и эффекторных Т-клеток памяти в обследуемых совокупностях.

Таким образом, для БС характерно повышение содержания CD4⁺CD69⁺ Т-клеток с преобладанием эффекторных CD4⁺ Т-клеток, а для свищей, ассоциированных с БК – снижение содержания CD8⁺CD25⁺ Т-клеток с преобладанием наивных CD4⁺ Т-клеток. Указанные биомаркеры перспективны для определения патогенеза основного заболевания.

ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВАЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

И.С. Халилова *Университет Хазар, Баку, Азербайджан*

Инфекция мочевых путей (ИМП) – одно из самых распространенных заболеваний, затрагивающих все возрастные группы. Показано, что клиническая оценка присутствия бактерий в моче часто неточна, и кроме того, только у 15% пациентов бактерии присутствуют в моче во время обследования. ИМП вызывает воспалительный ответ в ос-

новном со стороны нейтрофилов. Эти фагоцитарные клетки выделяют миелопероксидазу (МПО) в ответ на поражение инфицирующих бактерий. Обнаружение МПО может быть полезным дополнением для эффективной диагностики мочевых инфекций. Чтобы измерить уровень МПО в образцах мочи, сначала оптимизировали условия для обнаружения МПО активности и белка в серии предварительных экспериментов. Исследовались 20 здоровых и 37 больных с подозрением на ИМП. Во взятых образцах определялись уровни активности и концентрации МПО белка методом ELISA, наличие бактерий и количество нейтрофилов. Результаты исследования показали что хотя в некоторых образцах мочи здоровых лиц обнаружен МПО белок, активность этого белка не выявлялась. Чтобы определить влияние мочи на активность МПО, к образцам контрольной мочи добавляли МПО стандарты вместе и без добавления каталазы. Результаты доказывают, что при мочеиспускании поглощается кислород и генерируется перекись водорода от быстрого автоокисления состава мочи, что и инактивирует активность МПО. Образцы мочи пациентов имели значительно более высокие уровни МПО белка ($p < 0,001$), чем образцы здоровых и выше детектируемого МПО активности без добавления каталазы. Высокая активность МПО может быть связана с более высокой концентрацией белка в этих образцах, которые оставались еще активными. В группе пациентов концентрации белка МПО были выше ($p < 0,001$) в моче, который содержал больше, чем 100 лейкоцитов или же бактерии ($p < 0,05$), по сравнению теми образцами с подсчитанных меньше чем этих значений. МПО активности ($p < 0,02$) и концентрации белка ($p < 0,002$) были значительно выше в образцах мочи пациентов, у которых диагностировались инфекции мочевыводящих путей, по сравнению с теми, у которых не было обнаружены наличие инфекции. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что измерение МПО активности и белка в моче может быть полезным для дифференцировки инфекционного и неинфекционного развития ИМП.

РОЛЬ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ НА ФОНЕ НЕФРОЛИТИАЗА

Е.А. Синяев, Г.Г. Аршакян, В.А. Жмуров, В.Е. Твердой, С.А. Осолков, Д.В. Жмуров

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Под нашим наблюдением находилось 108 больных вторичным хроническим пиелонефритом (ХрПН) на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе активного воспаления, в возрасте от 18 до 59 лет, средний возраст составил $40,26 \pm 10,09$ лет, женщин – 89 (82,4%), мужчин – 19 (17,4%). Длительность заболевания: у женщин составила $6,54 \pm 3,23$ лет, у мужчин – $4,35 \pm 2,67$ ($p < 0,05$). Диагноз ХрПН устанавливался в соответствии с клинической классификацией Н.А. Лопаткина и В.Е. Родомана (1974) на основании полного клинико-лабораторного и инструментального (рентгенологического, ультразвукового) обследования. Специальные методы исследования включали: определение активности процессов липопероксидации, антиоксидантной защитной системы и структурных параметров клеточных мембран полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ). По результатам исследования среднее содержание ДК в мембранах ПМЯЛ у больных ХрПН в фазе активного воспаления отмечалось в 1,43 раза выше уровня контрольной группы ($p < 0,001$), концентрация МДА была увеличена в 1,1 раза ($p < 0,05$). Содержание α -ТФ в мембранах ПМЯЛ составляло 55% от уровня практически здоровых лиц ($p < 0,001$). При исследовании фракционного состава липидного бислоя мембран ПМЯЛ у пациентов с ХрПН, было обнаружено достоверно высокое содержание агрессивных фракций фосфолипидов (ЛФХ, ФК) на фоне уменьшения содержания ФХ и ФС, относительно контрольной группы, что способствует снижению общего количества ФЛ ($p < 0,001$). Поскольку общее содержание холестерина было повышено, то соотношение ОХ/ФЛ почти в 2 раза увеличено, относительно группы здоровых лиц. Увеличение же соотношения ЛФХ/ФХ и ОХ/ФЛ у пациентов с ХрПН в 2,16 раза и 2,03 раза, соответственно, следует рассматривать как подтверждение нестабильности мембран ПМЯЛ в период активности микробно-воспалительного процесса в почках. Таким образом, у больных ХрПН на фоне МКБ выявлены изменения активности процессов липопероксидации и структурно-функционального состояния клеточных мембран полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые в наибольшей степени выражены в период обострения заболевания.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

¹Российский университет дружбы народов; ²Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

Выбор оптимального комплексного метода лечения различных клинических форм рака мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой. В работе использованы материалы научных и клинических исследований, доступные в современных мировых профильных журналах и поисковых компьютерных системах.

Установлено, что при лечении поверхностного РМП (П-РМП) остается актуальной трансуретральная резекция мочевого пузыря с предварительной фотодинамической диагностикой, сочетающаяся с внутримышечной (ВМ) химиотерапией и/или БЦЖ терапией. Для снижения токсичности БЦЖ-Т используют ВМ введение цитокинов: ИФН α -2b, ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-12). Фотодинамическая терапия также показала высокую эффективность при П-РМП. При инвазивном и рецидивирующем течении П-РМП была предложена интравезикальная инстилляция активированными *in vitro* макрофагами. Для инвазивной формы РМП (И-РМП), в частности для мужчин, «золотым стандартом» является радикальная цистэктомия с различными видами отведения мочи, однако, при наличии метастазов, не дает желаемого результата даже в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией. Для таргетной терапии пока не установлены четкие принципы, схемы проведения и ее сочетание с другим лечением. Заслуживают внимания исследования блокаторов иммунных чек-пойнтов моноклональных антител против: PDL-1, CTLA-4 и PD-1 при уротелиальной карциноме. Перспективным направлением при лечении РМП является использование адаптивной имму-

нотерапии с аутологичными Т-клетками и разработка противоопухолевой вакцинотерапии. Таким образом, определены новые перспективные направления в лечении РМП, применение которых представляет интерес для прогнозирования, рецидивирования, оценки качества жизни и создания инновационных методов лечения, включая разработку персонифицированных противоопухолевых вакцин. Тем не менее, требуется проведение дальнейших исследований для оптимизации схем лечения при различных формах РМП и установления их достоверной эффективности.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

¹Российский университет дружбы народов, ²Институт иммунофизиологии, Москва, Россия

Рак мочевого пузыря (РМП) остается одним из наиболее распространенных видов опухолей. Установление иммунологических и биологических маркеров (ИБМ), позволяющих с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие и клинический исход заболевания, является актуальной проблемой.

Для поиска актуальных ИМ при РМП мы проанализировали результаты научных исследований, включая мультицентровые, которые были доступны в поисковых компьютерных системах PubMed, MEDLINE, Web of Science, Embase, Cochrane, Google Scholar, BioMed Central, Hindawi Publishing Corporation, а также опубликованных в специализированных журналах по иммунологии, урологии и онкологии.

По результатам поиска установлено, что уровни экспрессии белков p53, p63 и p16; рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и HER2/neu; маркеров пролиферации (Ki67, PCNA) и апоптоза (bcl-2, bcl-x, CD 95), а также цитокератиновый профиль не имели прогностической значимости и связи со стадией заболевания. Вместе с тем, определено, что уровни экспрессии циклина D1, антиадгезивного гликопротеида теназина, матричных металлопротеиназ (MMP-1 MMP-2) и их тканевых ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2); а также снижение экспрессии молекул адгезии: ЕpCAM, Е-кадгерина и β -катенина коррелировали с прогнозом заболевания. Показана значимость определения уровней маркеров воспаления: ИЛ-6, ИЛ-8, С-реактивного белка (СРБ); тромбомодулина, экспрессии хемокинового рецептора CXCR7 для установления стадии заболевания и прогнозирования его течения. Установлен перспективный маркер опухолевой прогрессии сурвивин (бакуловирусный ингибитор апоптоза), который может быть потенциальным таргетом для иммунотерапии. Рассматривается возможность использования повышенной экспрессии раковотестискулярного антигена MAGE A и онкофетального протеина IMP3 в качестве независимых предикторов прогрессирования и рецидивирования уротелиальной карциномы. Заслуживает внимания определение циркулирующих опухолевых клеток в крови и микроРНК, принимающих участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов.

Проведенный анализ позволил определить прогностически значимые антигены, использование которых представляет интерес не только для изучения иммунопатогенетических механизмов противоопухолевого иммунитета, но и для диагностики, прогнозирования и создания инновационных методов лечения, включая разработку персонифицированных противоопухолевых вакцин. Тем не менее, гетерогенность выявленных маркеров, умеренный уровень доказательств их клинико-диагностической значимости, а также недостаточное количество работ требуют проведения дальнейших исследований для выбора ИБМ и установления их достоверной значимости при РМП.

РАКОВЫЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Е.В. Федотова, В.А. Попов *Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия*

Ишемические поражения толстой кишки встречаются чаще, чем диагностируются. Так, диагноз хронической ишемии органов пищеварения был поставлен при первом стационарном обследовании у 16,6% больных, а диагноз хронической ишемии толстой кишки (ХИТК) устанавливается еще реже. Как правило, ХИТК выявляется после повторных, длительных обследований, диагностических лапароскопий и лапаротомий в поисках различных функциональных и органических заболеваний органов брюшной полости, в том числе и по поводу предполагаемого злокачественного новообразования органов желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено особенностями клинической картины ХИТК, схожестью клиники с опухолевым поражением кишечника, что и обязывает клинициста в первую очередь исключать онкопатологию толстой кишки. Учитывая схожесть симптоматики между ХИТК и опухолевым поражением кишечника, мы оценивали возможность применения серологических опухолево-ассоциированных маркеров (ОМ) – ракового эмбрионального антигена (РЭА), для дифференциальной диагностики этих патологических состояний. Требования, предъявляемые к тестам на ОМ, общеизвестны. Нами обследовано 84 пациента: группа с колоректальной аденокарциномой составила 20 человек, всего онкологических больных обследовано 34, в т. ч. пациенты с раком легкого, опухолями ободочной, сигмовидной, прямой кишок, злокачественными новообразованиями пищевода и желудка, раком неутонченной локализации и метастазами в печень. Пациенты с ХИТК – 50 обследованных. Исследования выполнялись по стандартной методике. При колоректальной аденокарциноме: показатель РЭА тем выше, чем больше степень поражения регионарных лимфоузлов (N), ($r=0,7$; $p<0,006$), выявлена достоверная взаимосвязь ($p=0,000502$) между наличием отдаленных метастазов (M) и увеличением показателя РЭА. Однако в результате исследования установлено, что при колоректальной карциноме РЭА имеет чувствительность 50%, а специфичность метода составила 85%. Применение РЭА нецелесообразно для скрининга бессимптомных пациентов с колоректальным раком и дифференциальной диагностики между колоректальной аденокарциномой и ХИТК.

ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА НА СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА, МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Е.О. Дзантиева, И.А. Хрипун, А.А. Черный, З.Р. Гусова, С.В. Воробьев, М.И. Коган

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

Несвоевременное выявление и неадекватная оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений в настоящее время рассматриваются как основная причина высокой летальности у мужчин с ожирением. Целью настоящей работы явился анализ состояния углеводного обмена, уровня общего тестостерона крови, маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) и провоспалительных цитокинов у пациентов с ожирением (О.), считавших себя абсолютно здоровыми. Материалы и методы. Под наблюдением находились 92 пациента в возрасте 19–55 лет с ожирением I–III ст. Оценивали уровень тестостерона (Т), биохимические маркеры ЭД – ICAM-1 и resistin, содержание ФНО, IL-6. Статистический анализ проводили с использованием приложений пакета Статистика 11. Результаты исследования показали, что у 56% пациентов отмечались нарушения углеводного обмена различной степени, у 6% – впервые был зарегистрирован СД2. У 82% пациентов обнаружено снижение уровня общего Т крови. Причем, статистически более значимое снижение содержания гормона отмечалось у пациентов с выраженным ожирением по абдоминальному типу и СД. Для оценки влияния гипогонадизма на маркеры ЭД и уровень провоспалительных цитокинов пациенты были разделены на две группы. В I вошли пациенты с уровнем тестостерона выше 12 нг/мл, во II – ниже 12 нг/мл. Во II группе были выявлены значительно более высокие уровни резистина ($p=0,01$): 5,81[5,05; 8,7] нг/мл против 4,82[3,63; 6,34] нг/мл и ICAM-1 ($p=0,04$): 512,45 [350,1; 644,4] нг/мл против 361,15 [256,8; 478,5] нг/мл. Сывороточный уровень ФНО α , ИЛ-6 ($6,32\pm 0,49$ пг/мл и $5,39\pm 0,89$ пг/мл соответственно) были достоверно выше у мужчин с гипогонадизмом по сравнению с мужчинами без гипогонадизма ($4,38\pm 0,37$ мкг/мл и $3,78\pm 0,36$ мкг/мл) ($p\leq 0,05$). Андрогенный дефицит при О. можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта №14-25-00052.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОМАММОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОГО РЕГИОНА (НА ПРИМЕРЕ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ)

Т.Н. Коробкова *Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия*

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин в Амурской области прочно занимает лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний, оставаясь одной из основных актуальных медико-социальных проблем, связанных с увеличением доли пациенток, получивших различные виды противоопухолевого лечения. Основными задачами онкослужбы региона являются не только снижение заболеваемости и смертности от этой патологии, но и предоставление адекватной и эффективной реабилитации данному контингенту больных. Цель работы. Провести интегральную оценку возможностей реабилитации больных, получивших специальное лечение по поводу РМЖ в Амурском областном онкодиспансере в период с 1993 по 2013 гг. на основе имеющихся клинических и технических возможностей, с анализом их особенностей. Материалы и методы. Информационной основой работы послужила база данных Амурского областного онкологического диспансера, сформированная на основе официальных данных учетно-отчетной медицинской документации за период с 1999 по 2013 гг. Объектом исследования был каждый случай РМЖ, зарегистрированный в Амурской области, – всего за анализируемый период 4170 случаев. Статистическая оценка и методы расчета полученных данных проводились на основании современных методов расчета. Отмечается неуклонный рост количества женщин с РМЖ, состоящих на учете на конец года, так в 2013 г. этот показатель составил 2987 (5 и более лет – 1838), когда на конец 1999 года – 1867 (5 и более лет – 849). Соответственно, увеличивается количество пациенток, нуждающихся в активной социальной и трудовой реинтеграции. Программа реабилитации разрабатывалась с учетом прогноза онкопроцесса. Так, восстановительная реабилитация предоставлялась пациентам с благоприятным прогнозом (удельный вес больных РМЖ I–II стадии за период наблюдения колебался от 57,8% в 2000 году, до 79,1% в 2006 году) и включала хирургический момент (органосохраняющие и лимфодренирующие операции), ЛФК, физиотерапию (пневмомассаж), психотерапию, медикаментозную коррекцию, ношение компрессионного белья, наружное протезирование. Учитывая, доля больных с III стадией заболевания оставалась практически одинаковой на начало (24,3%, 1999 г.) и конец исследования (26,61%, 2013 г.), процент пациенток с поддерживающей реабилитацией, оставался практически одинаковым.

ЭКСТРЕННАЯ ХИРУРГИЯ КРОВОТОЧАЩИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Ш.А. Дадаев, М.М. Ахмедов, И.В. Мельник, А.К. Джуманов, А.А. Ахмедов

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования: изучить непосредственные результаты лечения кровоточащих злокачественных опухолей желудка. Проанализированы результаты лечения 95 больных с кровотечениями из опухолей желудка. Мужчин – 58 (61,1%), женщин – 37 (38,9%). Возраст – $59,3\pm 1,48$ лет. В соответствии с классификацией Forrest (1987) отмечена следующая частота кровотечений: F-2A – 62 (65,3%), F-2B – 19 (20%), F-2C – 10 (10,5%), F-IB – 4 (4,2%). Тело желудка поражалось злокачественным процессом в 51 (53,7%), антральный отдел – в 22 (23,2%), кардия – в 17 (17,9%), у 5 (5,2%) пациентов было диагностировано тотальное поражение желудка. У большинства пациентов выявлена аденокарцинома – 64 (67,4%). В лечении кровотечений из опухолей желудка применяем выжидательную

тактику. В экстренном и срочном порядке оперировано 39 (41,1%) больных. У всех пациентов интраоперационно выявлено наличие канцероматоза брюшной полости, видимые метастазы в печень размером от 0,5 до 3 см (34), поражение регионарных лимфатических узлов и наличие асцита (39). Выполнить расширенную гастрэктомию с лимфодиссекцией удалось в 5 случаях, субтотальную резекцию – у 6 больных. В остальных 28 случаях с целью остановки кровотечения выполнялась гастротомия, прошивание кровоточащих участков опухоли, прошивание с лигированием левой и правой желудочных артерий, а также, проводили циторедуктивное вмешательство – аргонплазменную коагуляцию всех видимых и поверхностно пальпируемых метастазов печени (34). Различные послеоперационные осложнения имели место у 12 (30,7%) больных. Послеоперационная летальность 25,6% (10), общая – 13,7% (13). Таким образом, выполнение радикальных оперативных вмешательств у данной категории больных крайне затруднительно. Основным механизмом, позволяющим снизить количество летальных исходов у данной категории больных, считаем широкое внедрение эндоскопических методов гемостаза на всех этапах лечения пациентов в условиях экстренного хирургического стационара.

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТЕ И АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, А.В. Мезенцева

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

В настоящее время показано, что повышенный риск развития стенозирующих атеросклеротических аномалий после реконструктивных операций обусловлен персистирующим иммунным воспалением. Цель работы – изучение состояния иммунной системы у пациентов облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в системном и местном кровотоке до и после реконструктивных операций. Обследовано 46 пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, со IIБ – III ст. хронической артериальной недостаточности по R. Fontaine – А.В. Покровскому, которым выполнялись аорто-бедренное (n=15), бедренно-подколенное шунтирование (n=16) и рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий (n=15). Иммунологическое обследование включало определение иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), цитокинов. Исследовали образцы крови из кубитальной вены для определения системного уровня показателей и вены тыла стопы пораженной конечности для оценки местной концентрации до операции и на 5 суток после вмешательства. У пациентов имелись иммунные расстройства, характеризующиеся высокими показателями IgA, IgG, провоспалительных цитокинов, особенно в местном кровотоке, сохраняющиеся после оперативного вмешательства. Уровень системной концентрации ЦИК после ангиопластики со стентированием подвздошных артерий статистически значимо снизился на 29,92%, местной на 37,03%. После аорто-бедренного шунтирования уменьшение ЦИК составило в системном кровотоке 12,84%, в местном 29%. Отмечено высокое содержание ИЛ-1 без значимого снижения его системной концентрации после операции. Выявлено статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в послеоперационном периоде в местном кровотоке, без значимых изменений его концентрации в системном кровотоке. Таким образом, ранняя диагностика иммунных дисфункций позволит проводить направленную коррекцию баланса про и противовоспалительных медиаторов и способствовать уменьшению количества стенозирующих осложнений.

ФАКТОРЫ ШОКОГЕННОЙ ТРАВМЫ, ЗАТРУДНЯЮЩИЕ ДИАГНОСТИКУ ШОКА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Р.П. Матвеев, С.А. Гудков *Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия*

Проблема своевременной диагностики травматического шока на догоспитальном этапе у пострадавших с тяжелой травмой остается актуальной. Изучены возможные объективные факторы, влияющие на качество диагностики шока. Цель исследования. Выявить в сравнительном аспекте факторы, влияющие на качество диагностики травматического шока на догоспитальном этапе. Исследовано 114 пострадавших с шокогенной травмой. Частота ошибки диагностики шока на догоспитальном этапе 42,1%. Проведено исследование в двух группах пострадавших с шокогенной травмой: I группа – 48 (42,1%) чел., шок не диагностирован и II группа – 66 (57,9%) чел., шок диагностирован. Изучены факторы с возможностью влияния на диагностику шока: возраст, степень алкогольного опьянения, обстоятельства и место травмы, сроки госпитализации, направляющее учреждение здравоохранения, степень тяжести шока, характер травмы (изолированная, множественная, сочетанная), тяжесть травмы по шкале ISS (S. Baker, 1974) и по параметрической шкале Ю.Н. Цыбина (1975), тяжесть состояния пострадавших при поступлении по шкале ВПХ-СП (Е.К. Гуманенко, 1992), степень утраты сознания по шкале комы Глазго, артериальное систолическое давление, частота пульса. Статистическая обработка с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 . Уровень статистической значимости, при котором отклонялись нулевые гипотезы, составлял менее 0,05. В группе пострадавших с не диагностированным шоком на догоспитальном этапе отмечено значимое преобладание в 1,4 раз тяжести алкогольного опьянения (t=2,35; df=31; p=0,025), преобладание в 2,1 раз легкой травмы (2=5,27; df=1; p=0,021), снижение среднего балла шокогенности травмы по шкале Ю.Н. Цыбина в 1,4 раз (t=2,25; df=111; p=0,026), снижение частоты транспортных травм на 33% (2=4,23; df=1; p=0,039). Значимых различий по другим указанным показателям не обнаружено.

Таким образом, на качество и своевременность диагностики травматического шока влияют два фактора – несомненно, это субъективный со стороны медицинских работников оказывающих медицинскую помощь и объективный, который характеризуется особенностями травмы и состоянием пострадавшего.

ИННОВАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА

Р.Н. Чирков, В.В. Артамонов *Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия*

От адекватности дренирования и эффективности дренажного устройства во многом будет зависеть исход любого оперативного вмешательства. В настоящее время нет общепринятого мнения о том, какой материал должен быть использован в качестве основного компонента хирургического дренажа. Цель исследования: дать сравнительную характеристику основных материалов, используемых в производстве хирургических дренажей и предложить влацефан, как матрица для дренажного устройства. Материалы и методы: экспериментальное исследование промышленных образцов ацетатцеллюлозных мембран – влацефан; гидратцеллюлозные волокна: Купрофан, Диацелл, целлофан; аминоцеллюлозное волокно – гемофан. Результаты электронной микроскопии следующие: В структуре всех материалов обнаружены микропоры, как между фибриллами, так и между кристаллитами, но число и диаметр их меньше чем у влацефана. Влацефан содержит в своей структуре порообразователь, который дополнительно «разрезывает» расстояние между кристаллитами и фибриллами. Степень гигроскопичности у влацефана меньше чем у гидратцеллюлозных материалов, но ацетатцеллюлозный материал более высокопроницаем, чем купрофан и другие гидратцеллюлозные материалы. Гемофан по свойствам близок влацефану, но диаметр и количество пор у последнего больше. В эксперименте на лабораторных животных были проведены исследования различных модификаций ацетатцеллюлозного композита. В ходе эксперимента лабораторным животным (белым крысам) имплантировались образцы материалов под кожу, под париетальную брюшину, между кишок, забрюшинное пространство, в подпечённое пространство, в ткани печени. Результаты учитывались через 7, 21, 40, 76 суток путём визуального осмотра места вживления образцов, микроскопического и гистологического метода. Оказалось, что на 7 сутки в окружающих тканях происходит умеренная инфильтрация лейкоцитами. В последующие дни на гистограммах обнаруживались лишь умеренное присутствие гигантских клеток инородных тел, новообразование сосудов вокруг материала, а также в пористые структуры материала отчетливо проникали и пролиферировали молодые клетки. Основные выводы: Влацефан оказался полностью толерантен к тканям, а так же биологически инертен, что позволяет рекомендовать его для использования в хирургии.

НЕПРЕРЫВНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

М.А. Луцкий, А.М. Земсков, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

В клиническом исследовании участвовало 100 пациентов с рассеянным склерозом, которые были разделены на две клинические группы: 50 пациентов в стадии обострения процесса и 50 пациентов в стадии ремиссии, контрольную группу составили 30 доноров соответствующей возрастной категории. Всем пациентам клинических и контрольной групп проведено традиционное иммунологическое лабораторное обследование тестами первого и второго уровней по Р.В. Петрову. В процессе исследования установлено достоверное увеличение абсолютного и относительного содержания общих Т-клеток – носители маркеров CD3⁺, снижение концентрации лимфоидных клеток с функцией Т-супрессоров – маркеры CD8⁺ и CD11b, а также рост числа натуральных киллеров – CD16. Необходимо отметить изменение 9 показателей из 13 изученных. При сопоставлении средних параметров иммунного статуса у больных рассеянным склерозом с ремиттирующим типом течения в стадии обострения получено достоверное увеличение абсолютного и относительного содержания общих Т-клеток, носителей маркера CD3⁺, а также рост числа натуральных киллеров CD16⁺ и клеток носителей HLA DR-антигена, на фоне снижения концентрации Т-клеток с функцией супрессоров – CD8⁺ и CD11b. В гуморальном звене иммунитета увеличено абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов, а также отмечен рост величины индексных показателей IgM/В-клетки и содержание циркулирующих иммунных комплексов. В целом это можно классифицировать как стимуляцию гуморальной защиты. У больных рассеянным склерозом с ремиттирующей клинической формой течения заболевания в стадии ремиссии документировано увеличение абсолютного и относительного количества общих Т-клеток CD3⁺, процента натуральных киллеров CD16⁺ и клеток носителей HLA DR-антигена. Отмечен также рост абсолютного числа В-лимфоцитов – CD19⁺, концентрации IgA с увеличением индексного показателя IgA/В-клетки и увеличение циркулирующих иммунных комплексов, что указывает на активацию гуморального иммунитета. Полученные данные показателей В- и Т-звеньев иммунитета подтверждают непрерывность течения во времени патологического процесса при ремиттирующей клинической форме течения рассеянного склероза в стадии обострения и ремиссии.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.А. Шульгинова, Н.А. Быстрова, А.И. Конопля

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель – реабилитация нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов периферической крови при хронической ишемии мозга. Обследовано 57 пациентов неврологического отделения БМУ «Курская областная клиническая больница» с верифицированным диагнозом: хроническая ишемия мозга на фоне гипертонической болезни 2 степени, 2 стадии, риск 3 (основная группа) и 15 практически здоровых людей (контрольная группа). Возраст пациентов составлял 50±5 лет, представителей контрольной группы – 52±2 года. Все больные были разделены на три группы и получали базовую фармакотерапию (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента Эналаприл, вазо-

активный препарат Кавинтон) и десятикратно сочетание препаратов с нейрометаболическим действием и обладающих антиоксидантным эффектом. Пациенты I группы – Церебролизин и Мексидол, II группы – Эмоксипин и Пирацетам, III группы – Актотегин и Церетон. Лабораторное исследование крови проводилось при поступлении больных и на 15 сутки пребывания в стационаре. Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler, после чего определяли их сорбционную способность и сорбционную емкость их гликокаликса. После выделения мембран эритроцитов методом G.T. Dodge, липиды в них определяли методом тонкослойной хроматографии, электрофорез белков проводили по методу U.K. Laemmli. В эритроцитах определяли содержание ацилгидроперекисей, малонового диальдегида, активность каталазы, супероксиддисмутазы и общую антиокислительную активность. Выявлено развитие внутриэритроцитарного «окислительного стресса», снижение сорбционной способности эритроцитов, изменение в мембране клеток соотношения фракций липидов за счет уменьшения содержания глицерофосфолипидов и сфингомиелина, увеличения лизофосфатидилхолина, холестерина. Установлено изменение представительности мембранных белков, ответственных за структурообразование и стабилизацию мембраны эритроцитов, формообразование, гибкость мембраны и внутриклеточный метаболизм. Наибольшей эффективностью в коррекции нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов обладают Актотегин и Церетон, наименьшей Церебролизин и Мексидол. Применение Эмоксипина и Пирацетами дало промежуточные результаты.

НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КАК БИОМАРКЕРЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Л.Л. Клименко, А.А. Турна, М.С. Савостина, И.С. Баскаков, М.Н. Буданова, А.Н. Мазилкина, А.И. Деев

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова; Институт повышения квалификации ФМБА России; Клиническая больница № 123 ФМБА России; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель работы – определение маркерной роли нейроспецифических белков, характеризующих степень повреждения ишемизированной мозговой ткани. Методы исследования. В клинических условиях у пациентов с диагнозом «ишемический инсульт» (n=96) была определена концентрация нейроспецифических белков в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Исследовалась концентрация белков S100, АТ к NR2, VEGF. Белок S-100 – маркер повреждения мозга: увеличение концентрации белка S100 коррелирует с объемом повреждения и неврологическими и когнитивными последствиями инсульта. Антитела к NR2 являются предиктором инсульта: их присутствие предсказывает повышенный риск повторного ишемического инсульта. Белок VEGF – эндотелиальный фактор роста кровеносных сосудов (vascular endothelial growth factor) – влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез). При статистическом анализе результатов был проведен множественный регрессионный анализ, целью которого является установление связи между несколькими переменными. В качестве зависимой переменной был выбран протеин С – основной физиологический антикоагулянт, который обладает антитромботической, противовоспалительной и антиапоптозной активностью. В качестве биохимических параметров оценки тяжести инсульта были выделены нейроспецифические белки. Выявлена высоко достоверная зависимость величины параметра Протеин С от показателей всех нейрофизиологических белков. Коэффициенты оценки достоверности результатов: $R=0,95938848$; $R^2=0,92042626$. Достоверность зависимости r лежит в диапазоне от 0,0000001 до 0,002. Итак, данный факт является доказательством маркерной и диагностической роли нейроспецифических белков в этиопатогенезе ишемического инсульта.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИЕЙ МЕТОДОМ АППАРАТНОЙ ЧЖЭНЬ-ЦЗЮ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

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

Цель исследования – реабилитация больных с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) и разработка новых более эффективных и удобных в эксплуатации методов аппаратной чжэнь-цзю рефлексотерапии (АЧЦРТ), технических средств их обеспечения и внедрения в клиническую практику представляется актуальной. В последние годы в Российской Федерации и странах СНГ находит все более широкое использование в клинической практике предложенный нами АЧЦРТ. Для этих целей в подавляющем большинстве случаев используют аппарат «Светерм-2». Он физиологичен, эффективен, экономичен, не имеет аналогов в мире, многофункционален, соответствует современному научно-техническому уровню, конкурентоспособен. Аппарат демонстрировался и удостоен золотых и серебряных медалей на Московском международном салоне инноваций и инвестиций (Россия), на Международных выставках: в Брюсселе (Бельгия), в Дюссельдорфе (Германия), в Орландо (США) и др. АЧЦРТ: 1. Режимы работы: 1.1. Поиск-индикация точек акупунктуры (ТА); 1.1.1. Ток не более 3 мкА на эквивалентном сопротивлении нагрузки 20 КΩ; 1.1.2. Генерированная форма тока аналогична, регистрируемой в узле нервного волокна (перехвате Ранвье) при электрической стимуляции нервного ствола. 1.1.3. Частота следования импульсов 10 Гц; 1.1.4. Длительность импульсов 300 мкс; 1.1.5. Регулировка мощности тока плавная; 1.1.6. Индикация звуковая; 1.2. Электрорефлексотерапия: 1.2.1. Максимальное напряжение на выходе не более 80 В; 1.2.2. Максимальная сила тока на выходе не более 200 мкА; 1.3. Микроэлектрофорез; 1.4. Светотерморефлексотерапия: 1.4.1. Спектр светотеплового излучения аналогичен полынной сигарете; 1.4.2. Мощность светотеплового потока не более 400 Вт/м²; 1.4.3. Напряжение на лампе в режиме прижигания не более 8±0,7 В; 1.4.4. Регулировка мощности светотеплового потока плавная; 1.5. Механорефлексотерапия; 1.6. Комплексная рефлексотерапия; 2. Диаметр концевой части активного электрода не более 1,2 мм. Наиболее эффективные АТ для группы больных с НЦД: V 43, GI 4, GI 11, MC 6, TR 5, MC 8, RP 6, VC 12,

VG 20, F 14, E 36, E 8, VB 20, VB 21, C 5, C 7, MC 9, R 2, V 10. Частота случаев выздоровления, значительного улучшения и улучшения при АЧЦРТ статистически достоверно значительно выше, чем при классической чжэнь-цзю терапии (КЧЦТ). Представляется целесообразным проведение дальнейших отечественных фундаментальных разработок и внедрения в широкую практику отечественного и зарубежного здравоохранения этих новых, дешевых, конкурентоспособных, высокоэффективных и приоритетных аппаратных медицинских технологий.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РАДИКУЛЯРНЫМИ СИНДРОМАМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ КОРЕШКОВЫХ УЗИ КОНТРОЛИРУЕМЫХ БЛОКАД

С.А. Кинзерский, Т.А. Сумная, Д.Б. Сумная, А.А. Кинзерский, В.А. Садова, Д.Д. Коваленко

Уральский государственный университет физической культуры, Клиника профессора Кинзерского А.Ю., ООО «Сонар», Челябинск, Россия

Целью исследования являлось изучение влияния на биохимический и психофизиологический статус использования в лечении радикулярных синдромов вертеброгенного генеза цервикальной локализации УЗИ-контролируемых корешковых блокад. На базе лечебно-диагностического центра ООО «СОНАР» Челябинск, проведено комплексное биохимическое и психофизиологическое исследование пациентов с радикулопатиями, обусловленными наличием грыж межпозвоночных дисков цервикальной локализации, получавших лечение с использованием контролируемых ультразвуком (УЗИ-контролируемых) корешковых (140 человек) блокад и пациентов с идентичными радикулопатиями, не получавшими в комплексе лечения блокад (25 человек). Группа здоровых лиц для контроля составила 20 человек. У всех пациентов производилось определение продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах сыворотки крови и интенсивности аскорбат-индуцированного ПОЛ спектрофотометрическим методом. При лечении с использованием УЗИ-контролируемых блокад у пациентов удавалось быстрее и эффективней купировать болевой синдром, улучшая динамику неврологического статуса, при этом существенно улучшились также качественные показатели сна и психоэмоциональное состояние пациентов. После лечения отмечалось значительное снижение показателей ситуативной тревожности, выраженность депрессивных проявлений. Данные ультразвуковой доплерографии сосудов ветвей дуги аорты свидетельствовали о нарушении венозного оттока, снижении скорости кровотока в позвоночных артериях, наличии признаков скрытой экстравазальной компрессии. После проведения курса блокад более значительно (в 1,6–1,8 раз) снижались первоначально повышенные показатели активности ПОЛ и нарастала антиоксидантная активность сыворотки крови. Данные неврологического исследования и контроля за биохимическими показателями крови с помощью определения параметров ПОЛ-АОС позволили разработать реабилитационные мероприятия с применением курса УЗИ-контролируемых блокад, позволяющие в наиболее короткие сроки улучшить качество жизни пациентов с радикулопатиями за счет регресса болевого синдрома, заметно улучшая данные биохимического и психофизиологического статуса.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ГРУШЕВИДНОЙ МЫШЦЫ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ (УВТ)

В.Е. Павлов, С.А. Кинзерский, Д.Б. Сумная, В.А. Садова, А.А. Кинзерский

Уральский государственный университет физической культуры, ООО «Сонар», Клиника профессора Кинзерского А.Ю., Челябинск, Россия

Цель исследования: изучение клинико-биохимических изменений при использовании в лечении синдрома грушевидной мышцы ударно-волновой терапии (УВТ). Обследованы пациенты с синдромом грушевидной мышцы (180 человек), в лечении которых был использован метод УВТ аппаратом STORZ MEDICAL Duolith SD. Лечение включало 3–5 процедур один раз в неделю. Группу контроля составили 20 человек с синдромом грушевидной мышцы, получавших традиционное медикаментозное лечение и физическую реабилитацию. У всех пациентов производилось определение продуктов ПОЛ (перекисного окисления липидов) спектрофотометрическим методом. Оценка эффективности терапии, кроме стандартного неврологического осмотра, проводилась по ряду методик, которые можно условно разделить на три группы: оценка уровня качества жизни, общего психологического благополучия, включая субъективную оценку уровня боли; оценка психоэмоционального состояния пациентов, включая анализ уровня выраженности тревоги и депрессии; оценка качества сна и анализ его нарушений. Результаты. Используя методику УВТ при синдроме грушевидной мышцы, удавалось быстро добиваться положительной динамики с регрессом болевого синдрома, что, в свою очередь, отражалось и в значительном улучшении психологического и эмоционального состояния пациентов. Преимуществом применения УВТ у пациентов с синдромом грушевидной мышцы являлся тот факт, что пациенты лечились амбулаторно, процедуру больные получали 1 раз в неделю, что позволяло не изменять привычный ритм жизни и после первого же сеанса УВТ вернуться к работе. Последующая терапия закрепляет и усиливает положительный эффект на фоне дальнейшего проведения физической реабилитации. После проведения курса УВТ у пациентов с синдромом грушевидной мышцы наблюдалось выраженное и достоверное снижение первоначально повышенных липопероксидов сыворотки крови, более значительное (в 1,3–1,5 раз) и быстрое, чем в группе контроля, а также нарастала антиоксидантная активность сыворотки крови. При этом пациенты не использовали в лечении НПВС и миорелаксанты. Проведение лечебных процедур с использованием УВТ позволяет быстро добиваться положительной динамики с регрессом болевого синдрома, что сопровождается улучшением биохимического статуса (регрессом дисбаланса в системе ПОЛ–АОС).

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ И СОЧЕТАННЫХ ТРАВМ

Н.Ю. Кузнецов, В.А. Садова, Д.Б. Сумная, Е.И. Львовская, И.В. Сорвилов, И.А. Аتمانский

Уральский государственный университет физической культуры; Областная клиническая больница № 3; Дорожная клиническая больница на станции Челябинск ОАО «РЖД»; Южно-уральский государственный медицинский университет, Клиника профессора Кинзерского А.Ю., Челябинск, Россия

Определяли значимость содержания маркеров воспаления в сыворотке крови и ликворе для диагностики и прогнозирования нозокомиальных пневмоний в остром периоде черепно-мозговых (ЧМТ) и сочетанных травм (СТ). Исследованы клинические, рентгенологические, иммунологические и биохимические показатели крови и ликвора у 680 пациентов с ЧМТ и 260 пациентов с СТ. Количественное измерение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ферритина (ФР) в гуморальных средах осуществлялось методикой твердофазного хемолюминесцентного иммуноанализа. Определение церулоплазмينا (ЦП) производилось по методу Равина. Определение продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах сыворотки крови и ликвора и интенсивности аскорбат-индуцированного ПОЛ проводилось спектрофотометрическим методом. Выявлено, что острый период ЧМТ и СТ сопровождался активацией ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение всех категорий липопероксидов во всех исследуемых гуморальных средах. Исследование уровня ФР, ЦП, ИЛ-1 β , ИЛ-6 в сыворотке крови и ликворе при ЧМТ и СТ различной степени тяжести в остром периоде выявило диагностическую и прогностическую значимость и корреляционную зависимость степени повышения концентрации данных показателей сыворотки крови и ликвора со степенью мозгового повреждения. При легкой и средней степени тяжести ЧМТ пневмонии выявлялись односторонние и развивались на стороне противоположной очагу ушиба головного мозга. Присоединение нозокомиальной пневмонии при правополушарной и левополушарной локализации очагов повреждения головного мозга прогнозировалось после СТ и ЧМТ при определенных для каждой локализации значениях ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФР и ЦП. При поражениях левого полушария пневмонии развивались, как правило, раньше – на 3–4 сутки, при правополушарной – чаще на 5–14 сутки. Рентгенологическая диагностика отставала от клинко-иммунобиохимической на 2–3 суток. 6,5% пневмоний, имевших положительные клинко-иммунобиохимические данные и отрицательные рентгенологические данные, были подтверждены патологоанатомически. Иммунобиохимический мониторинг необходим в остром периоде ЧМТ и СТ для разработки алгоритмов ранней диагностики и прогнозирования развития нозокомиальных пневмоний.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ЛИКВОРЕ ПРИ ОТЕКЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (ЧМТ)

В.Ю. Шкаредных, В.А. Садова, Д.Б. Сумная, Е.И. Львовская *Областная клиническая больница № 3, Уральский государственный университет физической культуры, Челябинск, Россия*

Цель исследования: изучение показателей ферритина (ФР), нейронспецифической енолазы (NSE), нейроспецифического белка (S100 β) в сыворотке крови и ликворе для ранней диагностики и прогнозирования развития отека головного мозга в остром периоде ЧМТ. Клинико-иммунологический и компьютерно-томографический (КТ) анализ проведен у 250 пациентов с ЧМТ средней и тяжелой степени, проходивших лечение в ГБУЗ ОКБ № 3. В исследовании использовались гуморальные среды: сыворотка крови и ликвор. Количественное измерение уровня ФР осуществлялось методикой твердофазного хемолюминесцентного иммуноанализа, также в сыворотке крови и ликворе определялось содержание NSE и S100 β иммуноферментным методом. Исследование уровня ФР в сыворотке крови и ликворе при ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде выявило диагностическую и прогностическую значимость и корреляционную зависимость степени повышения концентрации ФР сыворотки крови и, более значимо, ФР ликвора со степенью мозгового повреждения. При отеке головного мозга с явлениями дислокации отмечалась высокая степень коррелятивной зависимости между выраженностью данных изменений и степенью повышения содержания ФР в сыворотке крови и, наиболее выражено, в ликворе. В течение первых дней посттравматического периода отмечалось нарастание уровня S100 β , NSE, причем наивысших значений они достигали в первые часы и сутки после травмы. Величина повышения значений данных показателей происходила в соответствии с нарастанием степени тяжести травмы, наибольших значений достигали данные показатели при наличии отека головного мозга. Одним из факторов, определяющих течение и исход ЧМТ, является динамика выработки биологически активных веществ (БАВ), которые способствуют повреждению мозговой ткани, но одновременно и включают защитные и репаративные механизмы. Определение в гуморальных средах (кровь–ликвор) БАВ и маркеров повреждения ГЭБ в динамике посттравматического периода позволяет прогнозировать и рано диагностировать развитие отека головного мозга в остром периоде ЧМТ.

ВЛИЯНИЕ HINDIII ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОГЕННЫМИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯМИ

Г.С. Маль *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Исследование гипOLIпидемической эффективности розувастатина с учетом динамики ХС ЛНП к 48 неделе лечения проведено проспективным методом. Под наблюдением находились 62 мужчины (40–60 лет) с ИБС и атерогенными ГЛП фармакологическая коррекция проводилась розувастатином в дозе 10 мг/сутки в течение года с контролем параметров липидного обмена (ЛО) через 4, 8, 24 и 48 недель от начала лечения. Процент снижения медиа-

ны уровня ХС ЛНП рассчитывался, как выделение геномной ДНК, осуществлялось стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов LPLHindIII (T+495G) (rs320) проведено ПЦР в режиме реального времени. Проверка вида распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, количественные признаки были выражены медианой и 25–75% интерквартильным размахом (в скобках). Сравнение групп проводилось с использованием рангового дисперсионного анализа по Фридмену, критерия χ^2 , критерия Манна–Уитни. Частота генотипов LPL HindIII +495GG, +495GT, +495TT были 52,5, 44 и 0,5% соответственно. Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга. Медиана уровня ХС ЛНП снизилась до 3,32, 1,92, 1,74 и 1,65 на 4, 8, 24 и 48 неделях лечения соответственно. Общее снижение уровня ХС ЛНП составило 60% к 48 неделе лечения от начального уровня. Для оценки влияния полиморфизма HindIII гена LPL тестировались аддитивная, доминантная и рецессивная генетические модели. В результате тестирования аддитивной модели с помощью критерия Краскела–Уоллиса не было обнаружено статистически значимого влияния исследуемого полиморфизма на эффективность розувастатина, однако, влияние носительства мутантного аллеля Т на было определено при тестировании рецессивной модели с помощью критерия Манна–Уитни. TT полиморфизм гена LPL HindIII обнаружил статистически значимое влияние на базальный уровень ТГ. У гомозигот по Т аллелю прослеживалась тенденция к меньшей эффективности лечения розувастатином в дозе 10 мг/сутки по уровню ХС ЛНП. HindIII полиморфизм гена LPL оказывает статистически значимое влияние на уровень ХС ЛНП у пациентов с ИБС и атерогенными ГЛП при терапии розувастатином.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ИНТЕРЛЕЙКИН IL-2 КАК АГЕНТ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Л.В. Липатова, 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*

Учитывая недостаточную эффективность существующих лечебных воздействий при лечении больных эпилепсией (БЭ) и ассоциированных с ней аффективных расстройств (АР), актуальным является поиск новых методов лечения этих терапевтически резистентных форм заболеваний. Цель исследования – изучение возможности использования препарата Ронколейкин®, содержащего рекомбинантный человеческий интерлейкин IL-2 (rIL-2h), являющегося центральным иммунорегуляторным цитокином, в качестве адъювантной терапии аффективных расстройств у больных эпилепсией. Препарат rIL-2h вводился в виде раствора подкожно по 1 мл в дозе 1,0 млн МЕ (1 000 000 МЕ rIL-2) через день, № 3, 60 больным ФРЭ; 20 пациентов продолжали получать только базовую терапию АЭП (контроль). Исходный уровень депрессии по шкале Бека у БЭ с АР составил $17,53 \pm 1,19$, что соответствует умеренной степени выраженности депрессивных расстройств. После короткого курса лечения препаратом Ронколейкин® среднее значение данного показателя снизилось до $13,97 \pm 0,82$ ($p < 0,001$) и перешло в диапазон значений, соответствующих легкой степени выраженности депрессии, или субдепрессии. Сравнительный анализ степени тяжести депрессии, определяемой с помощью шкалы Монтгомери–Асберга (MADRS), показал, что выраженность депрессивного синдрома после проведенного лечения стала достоверно ниже первоначального уровня. Среднее значение этого показателя в группе БЭ с АР до лечения Ронколейкином®, составил $16,32 \pm 1,034$ баллов, при норме до 15 баллов, что соответствует депрессивному состоянию легкой степени. После проведенного лечения среднее значение выраженности депрессивного состояния по шкале MADRS снизилось до $14,63 \pm 0,878$ баллов и вошло в границы диапазона нормативных значений. явлено достоверное снижение первоначального уровня выраженности симптомов депрессии, определяемой с помощью госпитальной шкалы депрессии (HADS-D), исследуемых симптомов у БЭ с АР на фоне комплексного лечения с применением препарата Ронколейкин®. До лечения средний показатель депрессивного состояния в группе БЭ с АР составил $8,58 \pm 0,605$, что соответствует депрессивному состоянию легкой степени. На фоне лечения среднее значение выраженности депрессии снизилось в среднем в 2 раза и составило $4,59 \pm 0,36$ балла при норме до 7 баллов. Наибольшие изменения иммунного статуса обнаружены у БЭ с АР депрессивного регистра, установлена прямая корреляционная связь между иммунным дисбалансом и наличием депрессивных нарушений ($r = 0,67$; $p < 0,01$) ($r = 0,71$; $p < 0,01$) ($r = -0,83$; $p < 0,01$). В контрольной группе БЭ с АР, не получавших препарат rIL-2h, достоверных различий психометрических показателей не обнаружено.

ТЕПЛОВИДЕНИЕ С НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБОЙ В ОЦЕНКЕ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ РУК У БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИЕЙ МИОКАРДА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.В. Попова, В.А. Попов *Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия*

Для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) в неясных случаях проводятся электрокардиографические пробы с физической нагрузкой или приемом некоторых медикаментов, выявление зон ишемии миокарда с помощью вентрикулографии или радиоизотопным методом, подтверждением стенозирования коронарографией. Недостатками этих методов является отсутствие строгой специфичности, ограниченная информативность использования в силу возможного развития тиреотоксического криза, угрожающего жизни больного, значительная трудность ряда методик. Конечности являются интенсивными областями терморегуляции: у ладоней пальцев рук находится большое количество артерио-венозных анастомозов, которые играют большую роль в регуляции местной температуры, общего и тканевого обмена. Тем более известна взаимосвязь симпатической иннервации сердца, щитовидной железы и рук. Поэтому одновременное дистанционное исследование кожной температуры верхних конечностей в сочета-

нии с нитроглицериновой пробой являются одним из надежных способов выявления степени участия сосудистого спазма в возникновении коронарной недостаточности. Итак, обзорная термограмма рук у 31 здорового человека симметричная и проявляется незначительным усилением инфракрасного излучения в области межпальцевых промежутков и небольшим ослаблением его на выпуклых поверхностях пальцев кисти ($\Delta T 0,2 \pm 0,04^\circ\text{C}$). На термограммах на уровне нижней трети левого предплечья, тыла и пальцев левой кисти у 52 пациентов ИБС регистрировалось достоверное снижение температуры кожи ($\Delta T 1,0 \pm 0,05^\circ\text{C}$, $p < 0,001$) по сравнению с симметричными участками правой руки. Применение 0,5 мг нитроглицерина сублингвально и тепловизионное наблюдение за вазодилатационным эффектом препарата, проявляющимся на термограммах в виде усиления инфракрасного излучения пальцев рук ($\Delta T 0,7 \pm 0,03^\circ\text{C}$, $p < 0,001$), позволяет оценить эффективность антиангинальных препаратов для лечения ИБС. Термограммы верхних конечностей у 31 больного тиреотоксикозом характеризуются понижением температуры пальцев обеих рук по сравнению с предплечьями, что обусловлено нарушением функции вегетативной нервной системы ($\Delta T 0,5 \pm 0,09^\circ\text{C}$, $p < 0,01$). Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы при гипертиреозе сопровождается наряду с функциональными сдвигами в деятельности различных органов (тахикардия, увеличение потоотделения, глазные симптомы и др.) и повышением тонуса сосудов пальцев рук как приспособительной реакции перераспределения крови в ответ на увеличение теплопродукции щитовидной железы, обеспечивая, таким образом, постоянство внутренней среды организма. Диагностическая и прогностическая информативность тепловизионной нитроглицериновой пробы у больных ИБС умеренно коррелирует ($r = 0,34$), а у пациентов с тиреотоксикозом выражает заметную тесноту связи ($r = 0,68$) с состоянием вегетативной нервной системы.

Выявление признаков ИБС при тепловизионном исследовании у больного с регистрацией на ЭКГ ишемии или очагового повреждения миокарда позволяют диагностировать ИБС и трактовать поражение сочетанного генеза – тиреотоксическое и ишемическое. Отсутствие признаков ИБС при тепловизионном исследовании больного тиреотоксикозом позволяют считать ЭКГ-данные «ишемии» или очагового повреждения миокарда признаками тиреотоксической дистрофии миокарда. При усилении теплопродукции левой руки на фоне действия нитроглицерина диагностируют ИБС, а при отсутствии усиления теплопродукции на пальцах рук – тиреотоксическую дистрофию миокарда. Предлагаемый способ информативен, безопасен, физиологичен, легко воспроизводим, не имеет противопоказаний и позволяет проводить динамическое наблюдение больного на всех этапах заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ОБРАТИВШИХСЯ НА «СКОРУЮ ПОМОЩЬ» ТЮМЕНИ В 2013 ГОДУ

И.В. Ярков, В.Г. Яркова, Е.Б. Клестер, Т.В. Решетникова Тюменский государственный медицинский университет, Станция скорой медицинской помощи, Тюмень, Россия

Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется непредсказуемостью исходов, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и является одной из ведущих причин смерти в развитых странах. Цель исследования: оценить клиническую характеристику больных с ОКС обратившихся на «скорую помощь» Тюмени в 2013 году. При анализе карт вызова «скорой помощи» Тюмени в 2013 году из 261593 вызовов, число больных с ИБС составило 13122 (5%). Из числа обратившихся с ИБС в скорую помощь, ОКС был диагностирован у 977 человек (8%). Среди больных с ОКС в возрастных группах до 69 лет мужчины составляли 465 (77,9%), а женщины – 132 (22,1%) человека. В возрастных группах старше 70 лет наблюдается обратная динамика: мужчины составляли 147 человек (38,7%), а женщины – 233 (61,3%). Продолжительность болевого приступа до приезда бригады «скорой помощи» в 38% случаев превысила 6 часов. Прибытие бригады в максимально короткие сроки после появления болевого симптома – в течение 1 часа происходило в 24%. Сопутствующие заболевания имели 61% обратившихся, самые распространенные: артериальная гипертензия – 44%, сахарный диабет – 14%, сердечная недостаточность – 7%, последствия ОНМК – 5%, хронические заболевания легких – 4%, алкогольная болезнь – 1,5%, ожирение – 12%. В 19% случаев наблюдается комбинация нескольких сопутствующих заболеваний. При анализе ЭКГ у больных с ОКС подъем сегмента ST был отмечен в 63% случаев, у 37% больных подъем сегмента ST не выявлен. При оценке проведения лабораторных исследований было установлено, что тропониновый тест проводился у 205 (21%) пациентов с ОКС, при этом положительный результат получен в 18%, отрицательный – 82%. Чаще тест проводился больным, у которых на ЭКГ нет признаков подъема сегмента ST, причем в 4,6% случаев, тест оказался положительным, т. е. инфаркт миокарда диагностирован. Таким образом, среди пациентов с ОКС, обратившихся за медицинской помощью в скорую помощь Тюмени в 2013 г. преобладала доля лиц мужского пола в возрасте до 69 лет. Продолжительность болевого приступа преимущественно была менее 6 часов, при этом у многих отмечался подъем сегмента ST.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА ДИСЛИПИДЕМИЮ У МАШИНИСТОВ И ИХ ПОМОЩНИКОВ, БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.Г. Яркова, В.А. Жмуров, А.С. Шум, А.Ш. Халиуллина, Д.В. Жмуров Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Работники локомотивных бригад (РЛБ), являются группой повышенного риска развития АГ, что обусловлено высоко-стрессовой профессией. Хронический эмоциональный стресс приводит к повышению потребности в магнии, вызывая его дефицит, что в свою очередь, снижает устойчивость организма к стрессу и является фактором риска развития артериальной гипертензии. Цель работы: оценить влияние дефицита магния (ДМ) на показатели липидного обмена у РЛБ больных артериальной гипертензией. В настоящей работе представлен анализ результатов

клинического наблюдения, специальных биохимических и функциональных исследований 136 больных мужского пола с артериальной гипертензией (АГ), РЛБ. По результатам исследования уровня магния в сыворотке крови у 58 больных АГ (42,6%) уровень магния сыворотки крови составил менее 0,8 ммоль/л, что характерно для умеренного дефицита магния; у 78 больных АГ (57,4%) уровень магния сыворотки крови выше 0,8 ммоль/л, что соответствует отсутствию ДМ. У всех РЛБ больных АГ средние результаты теста для предварительной диагностики ДМ были характерны для «группы риска по ДМ», но у больных с ДМ этот результат был достоверно выше, чем у больных без ДМ ($p < 0,05$), что указывает на наличие клинических проявлений ДМ у больных с гипомagneзиемией. Нужно отметить, что данные результаты у РЛБ больных АГ достоверно отличались от показателей у здоровых лиц ($p < 0,001$), средние результаты тестирования которых соответствовали ответу «нет дефицита магния». При анализе показателей липидного обмена у РЛБ больных АГ с ДМ и без ДМ, который показывает, что уровень ОХС, ХС ЛПНП достоверно выше, а уровень ХС ЛПВП достоверно ниже у больных АГ, как с ДМ, так и без ДМ в сравнении со здоровыми лицами, при этом, у больных с ДМ выявлена тенденция к более выраженному повышению уровня ХС ЛПНП в сравнении с больными без ДМ.

Следовательно, больные с гипомagneзиемией имеют большую частоту встречаемости факторов риска АГ, и следовательно, подвержены более тяжелому течению АГ и ее осложнений.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП АНТИБИОТИКОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.А. Калугин *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Изучена частота использования антибактериальных средств в амбулаторных условиях городских поликлиник Курска. Проведен анализ первичной медицинской документации (300 амбулаторных карт) пациентов, находящихся под наблюдением участковых терапевтов. Работа выполнена в дизайне одномоментного ретроспективного аналитического исследования. Изучена частота назначения антибиотиков различных групп (макролиды, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин, цефалоспорины, фторхинолоны), которые применялись в амбулаторной практике для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, инфекций верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, кожи. Фармакоэпидемиологическое исследование показало, что цефалоспорины применялись в 40% случаев, макролиды – в 26%, амоксициллин – у 22% пациентов, тетрациклин только у 2% больных, фторхинолоны – у 10% людей, находящихся под наблюдением участковых терапевтов поликлиник Курска. Следует отметить гендерные особенности применения антибактериальных средств у амбулаторных пациентов. У женщин с меньшей частотой назначались цефалоспорины (32% против 44% у мужчин) и макролиды (19% против 31%), в то же время чаще применялись амоксициллин (25% против 17% у мужчин) и фторхинолоны (в 16% у женщин и 4% у мужчин). Результаты проведенных фармакоэпидемиологических исследований могут косвенно указывать на развитие возможной антибиотикорезистентности бактерий, вызывающих различные заболевания, к антибиотикам, которые чаще применяются в амбулаторной практике – цефалоспорины и макролиды. У женщин в данную группу также входят фторхинолоны.

ОЦЕНКА ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ β -ТАЛАССЕМИИ

Т.А. Аскерова, Н.Ч. Гасанзаде *Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан*

В последние годы возрос интерес к проблеме перегрузки человеческого организма железом при различных заболеваниях. К таким заболеваниям относятся талассемические синдромы, серповидно-клеточная анемия (HbS), ферментопатии, наследственный гемохроматоз (НГХ), анемии связанные с нарушением синтеза порфиринов и др. Наиболее выраженное увеличение запасов железа в организме, приводящее к гемосидерозу внутренних органов с развитием в них фиброза, наблюдается при большой β -талассемии. Однако в литературе не нашли должного освещения вопросы изучения обмена железа при различных формах β -талассемии, которое приводит к избыточному накоплению железа в организме. Всего исследовано 794 пробы венозной крови детей и взрослых и 120 доноров, отличающихся по полу и возрасту. В общей сложности выявлено 282 детей с диагнозом β -талассемии (232 гетерозигот и 450 гомозигот) в возрасте от 1 месяца до 15 лет и 130 их родственников. Критерием диагностики перегрузки организма железом было повышение сывороточного железа (СЖ) 30 мкмоль/л и коэффициент насыщения трансферрином (КНТ) более 50%. У выявленных 200 (71,1% больных) с гетерозиготной β -талассемией параметры обмена железа мало отличаются от нормы. У 50 гомозигот (17,7%) обнаружено СЖ в пределах 37,5–75,2 мкмоль/л, а КНТ – 55,9–73,4%. При обработке материалов мы пришли к выводу, что при гомозиготной β -талассемии запасы железа значительны по сравнению с таковыми при гетерозиготной форме независимо от числа гемотранфузии.

ВЛИЯНИЕ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Д.В. Жмуров, В.А. Жмуров, В.Г. Яркова, С.А. Осолков

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Хроническая болезнь почек (ХБП) является широко распространенной патологией. Контроль и поддержка целевого уровня артериального давления и кардиопротекция является важнейшей стратегией в лечении больных с ХБП (Мухин Н.А., 2010). Первым прямым ингибитором ренина, обладающим достаточной продолжительностью действия и снижающим повышенное артериальное давление (АД), стал алискирен (Nussberger J. et al., 2002). Цель ра-

боты: исследовать эффективность алискирена в коррекции артериальной гипертензии (АГ) и показателей центральной гемодинамики у больных с ХБП. Под наблюдением находились 25 больных с ХБП (2–3 стадия по NKF-K/DOQI) и АГ 1–2 степени в возрасте от 25 до 55 лет. Всем пациентам проводилась ЭХО-КГ и доплерокардиография, а также суточное мониторирование АД исходно и через 8 недель лечения алискиреном (Расилез, Novartis) в дозе 150–300 мг/сутки. По данным измерения АД у больных в результате лечения алискиреном наблюдалось снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также уменьшилась величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД ($p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения). Целевой уровень АД (140/90 мм. рт. ст. и менее) был достигнут у 17 больных (68%). У больных достоверно уменьшились ($p < 0,05$) показатели толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки, а также индекса массы миокарда ЛЖ и увеличение фракции выброса ЛЖ ($p < 0,001$). У больных после лечения уменьшилась скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, а время изоволюмического расслабления ЛЖ сократилось ($p < 0,001$). Таким образом, алискирен в дозе 150–300 мг/сутки через 8 недель лечения оказывает выраженный гипотензивный эффект, что приводит к снижению как систолического, так и диастолического АД, улучшению показателей центральной гемодинамики и диастолической функции ЛЖ, что свидетельствует о кардиопротективном эффекте прямого ингибитора ренина.

ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА

Р.П. Матвеев, С.В. Брагина *Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия*

Проведено изучение уровня электропотенциалов в биологических активных точках (БАТ) у больных гонартрозом и мониторинг его изменения до и после курса консервативного лечения. Цель исследования. Изучить динамику электропотенциалов БАТ у больных гонартрозом под влиянием консервативного лечения для уточнения их диагностической информативности. Обследовано две группы людей. Контрольная I группа – условно здоровые 12 человек и II группа – 12 больных гонартрозом с признаками обострения. Измерения проводились цифровым вольтметром Ф. 216-1/3 в 10 корпоральных парных БАТ на нижних конечностях, в 1 парной точке на туловище и 1 срединной точке на лице. У каждого пациента проведено 48 исследований. После проведения консервативного лечения (одно–двух курсовой цикл НПВП (диклофенак, кетонал, найз), хондропротекторы (ДОНА, структум), витаминотерапия (группа В), дезагреганты (трентал, пентоксифиллин), физиотерапия (магнитотерапия, ультразвук), ЛФК, массаж) через $(12,9 \pm 1,5)$ дня повторно проводились измерения электропотенциалов БАТ. Все пациенты отмечали улучшение: снижение болевого синдрома в области коленного сустава, отека мягких тканей, скованности, улучшение функции сустава, Интенсивность болевого синдрома оценивали при помощи визуальной аналоговой 10 см шкалы ВАШ. Средний уровень показателей электропотенциалов БАТ больных гонартрозом до лечения (29,2 мВ) на 24,9% ниже показателей электропотенциалов БАТ в контрольной группе (38,9 мВ) ($p < 0,001$). После курса консервативного лечения гонартроза показатели электропотенциалов БАТ выросли относительно показателей до лечения на 25,7% ($p < 0,001$) с $(29,2 \pm 1,0)$ мВ до $(36,7 \pm 1,1)$ мВ, но остались ниже на 5,6%, чем у здоровых людей. Отмечено снижение показателей боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на 46,3%. Количественная оценка электрического потенциала БАТ у больных гонартрозом может дать диагностическую информацию о тяжести деструктивных изменений в суставе. Данный вывод составляет основу электрофизиологического контроля эффективности лечения гонартроза «Способ оценки качества лечения гонартроза» (Патент 2499551 РФ, МПК А61В5/053).

АНТИТЕЛА К АНТИГЕНАМ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ХЕЙЛИ–ХЕЙЛИ

Н.В. Махнева, Е.С. Черныш, В.А. Зайденов, Л.В. Белецкая

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова, Москва, Россия

Болезнь Хейли–Хейли – наследственный буллезный дерматоз с участием иммунной системы. Выявлены слабоаффинные IgG-антитела против антигенов десмосомального аппарата и других тканевых структур эпидермиса, включая сарколемму гладкой мускулатуры. Наличие антител к последней, позволяет предположить возможное существование подобных антител также к антигенам миокарда. Цель: выявление антикардиальных антител у больных болезнью Хейли–Хейли. Материалы и методы: непрямым методом иммунофлюоресценции исследованы сыворотки крови 9 больных болезнью Хейли–Хейли в стадии активного иммунопатологического процесса и двух здоровых лиц, являющихся близкими родственниками больной. В качестве субстрата использован миокард теленка.

В сыворотке крови больных болезнью Хейли–Хейли выявлены IgG-антитела к ряду антигенов миокарда, титр которых составлял выше уровня естественных антител от 1:80 до 1:1280. Так, в 8 (88,9%) случаях обнаружены антитела к антигенам сарколеммы (средний уровень 1:450). В 7 (77,7%) случаях – антитела к антигенам саркомера (средний уровень 1:503). Во всех (100%) случаях антитела к антигенам эндотелия капилляров (средний уровень 1:409). В тех же структурах сердца у всех больных отмечено присутствие циркулирующего С3 компонента комплекса, но в меньшей степени его разведения от 1:5 до 1:80. При этом среднее значение его титра к антигенам сарколеммы, саркомера и эндотелия капилляров составляло 1:47, 1:48 и 1:69 соответственно. У здоровых лиц уровень выявленных подобных IgG-антител и С3 компонента комплекса был выше уровня естественных антител, но ниже среднего показателя у больных. Таким образом, наличие антител к большинству белковых компонентов тканевых структур сердца свидетельствует о происходящих в нем иммуновоспалительных процессах с участием полных иммунных комплексов. Возможность экстракutanнх поражений при болезни Хейли–Хейли требует углубленного изучения данной патологии с целью разработки патогенетически обоснованных схем лечения.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ ЭНДОДОНТА И ПАРОДОНТА

П.В. Мороз *Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

Целью работы явилось изучить особенности местного иммунитета ротовой полости у больных с эндодонтопародонтальным синдромом. Наблюдали 34 пациента с инфекционной патологией пародонта, которые были в зависимости от наличия или отсутствия периапикальной инфекции разделены на две группы. В I группу были объединены 16 пациентов с наличием пародонтита и одновременно с признаками хронического верхушечного периодонтита (эндодонтопародонтальный синдром, ЭПС). Во II группу вошли 18 больных с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и отсутствием периапикальной инфекции. Контрольную группу составили 14 пациентов (8 женщин и 6 мужчин) с санированной ротовой полостью по поводу кариеса зубов, без воспалительного изменения пульпы и без признаков поражения тканей пародонта. В ротовой жидкости определяли уровень лактоферрина и интерлейкина-8 (ИЛ-8) методом иммуноферментного анализа. Концентрация лактоферрина в слюне в I группе составила $2,11 \pm 0,24$ мкг/мл, во II группе – $2,78 \pm 0,18$ мкг/мл и в контрольной группе – $1,16 \pm 0,09$ мкг/мл. Уровень ИЛ-8 в ротовой жидкости соответствовал в I группе $9,84 \pm 0,37$ пг/мл, во II группе – $8,32 \pm 0,45$ пг/мл и в контроле – $2,67 \pm 0,11$ пг/мл. Таким образом, уровни лактоферрина и ИЛ-8 у пациентов двух клинических групп были статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о формировании антимикробного ответа при воспалении. Однако у пациентов с ЭПС по сравнению с пациентами с ХГП концентрация лактоферрина в ротовой жидкости была ниже на 24,6% ($p < 0,05$), а уровень ИЛ-8 выше на 18,3% ($p < 0,05$). Снижение лактоферрина слюны при ЭПС несмотря на повышение в данной биологической среде ИЛ-8 является проявлением декомпенсации врожденного иммунитета несмотря на интенсивно протекающий процесс воспаления в апикальном и маргинальном пародонте. Итак, развитие ЭПС сопровождается снижением секреции антимикробных факторов на фоне активно протекающих воспалительных процессов.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРИОДОНТИТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (В ОДНО ПОСЕЩЕНИЕ)

К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, Е.Г. Бабаян, М.А. Цурова, З.А. Сеираниди
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

В структуре стоматологических заболеваний верхушечные периодонтиты занимают третье место после кариеса зубов и пульпитов. Зубы, лишенные пульпы и с элементами деструкции у верхушки корня, являются очагами хронической инфекции. Цель исследования: дать сравнительную оценку методов лечения хронических периодонтитов с применением временного пломбирования корневых каналов и обработкой корневого канала антибактериальной фотодинамической системой (АФТ) – лечение в одно посещение. Нами было обследовано и пролечено 88 корневых каналов у 65 пациентов с диагнозом хронического апикального периодонтита. Все обследуемые были в возрасте от 18 до 60 лет, имели хорошее состояние здоровья. Корневые каналы были обработаны по методике “crowndown”. Пациентам I группы дезинфекцию корневого канала проводили при помощи АФТ (в канал вводился раствор Helbo Endo Blue на рабочую длину (60 секунд). Затем эндодонтическим излучателем проводится активация лазерным лучом – 120 секунд). Пациентам II группы каналы временно пломбировали препаратом Calasept (Швеция) на основе гидроокиси кальция на 2 недели. Клиническое благополучие в ближайшие сроки (14 дней) наблюдалось в 95,5% случаев у пациентов I группы и в 76% – у пациентов II группы; спустя 6 месяцев – в 97,3% и в 85,5% случаев соответственно; спустя 12 месяцев – в 100% и в 94,7% случаев. По данным рентгенограмм спустя 6 месяцев после лечения в обеих группах восстановление периапикального очага в костной ткани наблюдалось в 50,3% случаев у пациентов I группы и в 33,5% – во II группе. Частичное восстановление – в 47,7% и в 59,8% случаев соответственно. Спустя 12 месяцев – в 83% и в 70% случаев, частичное восстановление костной ткани выявлено в 17% и 28,1% случаев соответственно. Применение АФТ привело к снижению клинических случаев, сопровождающихся болевой реакцией после одноступенчатого лечения хронических периодонтитов при сравнении с данными пациентов, леченных с применением препарата гидроокиси кальция.

РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА

К.Г. Караков, Э.Э. Хачатурян, Т.Н. Власова, А.В. Огаган, А.Э. Хачатурян, П.А. Савельев
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Патология пародонта – наиболее распространенное заболевание, и до сегодняшнего дня остается актуальной проблемой общественного здравоохранения. Это требует разработки новых стратегий и дополнения к существующим мерам сокращения риска возникновения данной нозологической формы. Под нашим наблюдением находилось 20 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом катаральный гингивит легкой степени тяжести. Всем пациентам был проведен урок гигиены и рекомендованы средства для домашнего использования. 10 пациентов в течение 14 дней пользовались преимущественно зубными щетками, флоссами, флоссетами, межзубной нитью, 10 пациентов – зубными щетками и ирригаторами после каждого приема пищи. Об эффективности проведенного профилактического лечения судили через 14 дней. При осмотре пациентов I группы гигиенический индекс соответствовал 3,0 баллам. Явления воспаления были отмечены в области вершин межзубных сосочков, что можно отнести

к нанесенной травме флоссами и межзубными нитями. У пациентов II группы индекс гигиены составил 1,0 баллов. При осмотре десны и проведении зондирования физиологического желобка, кровоточивости не отмечалась. На этапе коррекции проведения гигиенических мероприятий полости рта при гингивите легкой степени тяжести, нами было выявлена эффективность преимущества использования ирригатора с функцией озонирования в режиме струи, для гигиены межзубных пространств. В результате объективного обследования на 14 сутки применения отмечалось снижение показателями индекса гигиены, что способствовало стиханию воспалительных процессов в десне. Анализируя полученные данные, очевидно, что, корректируя индивидуальную гигиену полости рта путем применения ирригаторов с озонированием для межзубных пространств, позволит достичь позитивного клинического результата, как в ближайшие, так и в отдаленные сроки профилактических мероприятий при патологии пародонта.

АНАЛИЗ КОМПЕНСАТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ПОЛНОЙ ПОТЕРИ ЗУБОВ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НА ИМПЛАНТАТАХ

М.В. Малик, А.И. Ступников, М.И. Воропаева *Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия*

Реабилитация пациентов с полным отсутствием зубов успешно осуществляется с применением дентальных имплантатов. Путь улучшения результатов лечения является создание четких критериев выбора количества дентальных имплантатов, как необходимого условия приспособления костной ткани к механической нагрузке. В работе было обследовано 25 пациентов с полными съемными протезами на обеих челюстях (22 женщины и 3 мужчин) в возрасте 65–75 лет. Всем были установлены имплантаты фирмы “Straumann” в межментальной области нижней челюсти. В последующем пациентам изготовлены покрывные протезы на нижнюю челюсть с опорой на 2 и 4 имплантата (2 имплантата – 11 протезов с кнопочной фиксацией, 4 имплантата – 14 протезов с балочной фиксацией). С помощью аппарата “Ossstell” оценивали стабильность имплантата методом RFA (Resonance Frequency Analysis). Для изучения биоэлектрических показателей жевательных и височных мышц использовали портативный компьютеризированный 8-канальный электромиограф BioPak –EMG. Оценка биоэлектрического потенциала (БЭП) височных и жевательных мышц пациентов первоначально выше физиологической нормы, а при пользовании покрывными протезами с опорой на имплантатах нормализуется. БЭП височных и жевательных мышц в пробе «максимальное сжатие» первоначально характеризуется показателями симметрии и синергии выше нормы, а через месяц пользования покрывным протезом с опорой на имплантатах наблюдается снижение показателей БЭП. Разница в снижении БЭП в течение первого месяца пользования покрывными протезами на нижней челюсти с опорой на 2 и 4 имплантата незначительная и не зависит от вида фиксации и количества имплантатов.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОФИЛЬ СОДЕРЖАНИЯ СЕРОТОНИНА И ГИСТАМИНА В КЛЕТКАХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В.С. Гордова, Е.М. Лузикова, О.В. Мельникова, Л.Р. Ялалетдинова, С.А. Ястребова, И.М. Дьячкова, О.И. Олангин, В.Е. Сергеева, В.В. Алексеев, А.Т. Смородченко

Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия; Чувашский государственный педагогический университет, Чебоксары, Россия; Институт вегетативной анатомии, Клиника Шерите, Университет им. Гумбольдта, Берлин, Германия

Люминесцентно-гистохимическими методами избирательного выявления серотонина (метод Фалька–Хилларпа в модификации Крохиной) и гистамина (метод Кросса–Эвена–Роста) были исследованы изменения интенсивности люминесценции (ИЛ) этих биогенных аминов в люминесцирующих гранулосодержащих клетках (ЛГК) лимфоидных органов лабораторных мышей (n=138) и крыс (n=187) при разных экспериментальных воздействиях. Изменения ИЛ серотонина и гистамина фиксировали в милливольты при помощи насадки ФМЭЛ-1А, в последующем проводили статистическую обработку наблюдаемых данных. Ежедневное введение мелатонина («Мелаксен», «Юнифарм. Инк.») мышам в течение 14 дней в дозе 0,03 мг/мышь приводит к снижению ИЛ серотонина в ЛГК красной пульпы селезенки в 4,3 раза, но не влияет на ИЛ гистамина. Введение с питьевой водой кальция (235 мг/л) в течение 8 недель ведет к возрастанию ИЛ серотонина и гистамина в ЛГК лимфоидных узелков селезенки вдвое. Поступление *ad libitum* с питьевой водой кремния (10 мг/л) через 2 месяца вызывает увеличение ИЛ гистамина в ЛГК тимуса, селезенки и пейеровых бляшек, при этом ИЛ серотонина в ЛГК тимуса снижается, а в селезенке и в пейеровых бляшках существенно не меняется, через 9 месяцев фиксируется повышение ИЛ гистамина в ЛГК лимфоидных узелков селезенки и пейеровых бляшек. В ЛГК лимфоидных узелков брызжеечных лимфатических узлов крыс в первый час после введения корпускулярного антигена (эритроциты барана) наблюдается увеличение ИЛ гистамина, в то время как ИЛ серотонина значительно не меняется. Хорионический гонадотропин (в/м, 2 МЕ/мышь) через 4 недели введения уменьшает ИЛ серотонина, и повышает ИЛ гистамина в большинстве ЛГК тимуса небеременных мышей. У крыс на всех сроках беременности в ЛГК тимуса значимо увеличивается только ИЛ серотонина. В первые сутки действия «Галавита» («Медикор», Россия) и «Т-активина» («Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия) в дозировках 0,2 мг/мышь в ЛГК тимуса наблюдаются синхронные изменения ИЛ исследуемых биогенных аминов.

Таким образом, профиль и характер изменения ИЛ гистамина и серотонина в клетках лимфоидных органов лабораторных животных варьирует в зависимости от органа, сроков и видов воздействия, что свидетельствует о неодинаковой степени вовлечения биоаминсодержащих структур этих органов в специфический иммунный ответ.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕТРАБОРАТА НАТРИЯ НА ПАРЕНХИМУ СЕЛЕЗЕНКИ

Т.Ж. Умбетов, А.К. Бердалинова, А.Г. Беккужин

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

При хронической интоксикации организма крысы тетраборатом натрия на гистологических срезах отчетливых деструктивных изменений, по сравнению с контрольной группой не обнаружено. Как в препаратах контрольной группы, так и в эксперименте, нередко отмечалось слияние лимфоидных узелков с периаартериальной зоной. В результате хронической интоксикации организма тетраборатом натрия происходило увеличение относительного веса селезенки по сравнению с массой тела, что приводило к увеличению весового коэффициента селезенки до $4,32 \pm 0,39$ (в контроле $3,95 \pm 0,34$). Достоверно уменьшался индекс красная/белая пульпа до $2,42 \pm 0,22$ (в контроле $3,22 \pm 0,34$). Наряду с этим на многих препаратах была установлена гиперплазия лимфоцитов с формированием новых первичных лимфоидных узелков. В паренхиме селезенки происходило возрастание относительной площади белой пульпы до $27,12 \pm 2,27\%$ и уменьшение относительной площади красной пульпы до уровня $65,7 \pm 5,45\%$. Наблюдались изменения относительной площади различных функциональных зон лимфоидных узелков белой пульпы. Происходило выраженное увеличение относительной площади герминативного центра до $1,7 \pm 0,14\%$ (в контроле $0,8 \pm 0,07\%$). В результате уплотнения и расширения периаартериальной зоны ее площадь увеличилась до $2,3 \pm 0,12\%$ (в контроле $1,8 \pm 0,07\%$). Возрастала до $7,2 \pm 0,53\%$ площадь мантийной зоны ($5,52 \pm 0,47\%$ в контроле). Наблюдалось увеличение площади маргинальной (краевой) зоны до $1,4 \pm 0,12\%$ (в контроле $1,22 \pm 0,09\%$). В целом, в эксперименте происходило достоверное увеличение площади лимфоидных узелков до $12,6 \pm 1,08\%$ (в контроле $9,34 \pm 0,95\%$). Величина лимфоидных узелков на срезах препаратов селезенки, как в контроле, так и в эксперименте неодинакова. В некоторых участках белой пульпы наблюдалась диффузная концентрация лимфоцитов.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАРАКОРТИКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФЕТАЛЬНЫМИ ГЕПАТОЦИТАМИ ЗАВИСИМО ОТ ИХ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ НА ФОНЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

А.Н. Жексенова, Г.Е. Таскожина, Г.Д. Мукушева, А.К. Жылкыбекова, Л.М. Алиева, М.Ж. Альмаханова

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

Нами было проведено экспериментальное наблюдение с морфологическими исследованиями подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) с изучением клеточного состава всех функциональных зон ЛУ при воздействии фетальных гепатоцитами (ФГ) на фоне асептического воспаления. Эксперимент провели на 62 белых нелинейных крысах весом 180–220 гр. Воспалительный процесс вызывали в подлопаточной области в рыхлой соединительной ткани. Животных разделили на три группы: Животным в опытной группе через сутки после вызванного воспаления вводили ФГ (Ж.А. Доскалиев (2000)) вблизи воспалительного очага и во второй опытной группе ФГ вводили в терапевтической дозе, внутрибрюшинно, животным контрольной группы аналогично 0,9% физраствора. Материалы для гистоморфологического анализа брали ЛУ на 1, 3, 7 и 14 сутки и с помощью стандартной сетки Автандилова. Результаты показывают, что у опытных животных I группы на 1 сутки в паракортикальной зоне ЛУ количество ретикулярных клеток, больших и средних лимфоцитов, макрофагов больше ($p < 0,05$), чем у контрольных, а количество малых лимфоцитов заметно уменьшается, это указывает на то, что под действием ФГ активность гуморальной системы иммунитета повышается. Во II опытной группе отмечается, что количество больших и средних лимфоцитов схожей с контрольной, а количество малых лимфоцитов отмечается достоверное увеличение ($p < 0,05$). У животных I опытной группы на 3 сутки объем паракортикальной зоны увеличен на $11,7 \pm 0,39\%$ (в контрольной $8,4 \pm 0,52\%$), во II группе $12,8 \pm 0,9\%$, а на 7 сутки отмечается уменьшение до контрольных величин $7,9 \pm 0,52\%$. На 14 сутки наблюдения во всех структурных зонах у опытных животных I группы уменьшается количество blastных, больших и средних лимфоцитов, а II группе результат ближе к контрольной. Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что на фоне воздействия ФГ на воспалительный процесс в лимфоузлах перестройка проявляется иммуноморфологическими процессами клеточной пролиферацией и дифференциацией лимфоидных клеток. При внутрибрюшинном введении ФГ, в паракортикальной зоне клеточный процесс протекает более интенсивно, чем вблизи воспалительного очага.

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА И СТАТИНОВ ПРИ ЭНДОТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Т.А. Денисюк, М.В. Покровский *Курский государственный медицинский университет, Курск; Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, Россия*

Открытие рЭПО в миокарде, на мезангиальных клетках, фибробластах мышечной ткани и нейронов позволило изучить не эритропоэтические функции гормона. Плейотропные эффекты ЭПО дают перспективы применения его в кардиологии. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение эндотелиопротективной и кардиопротективной активности нового рекомбинантного эритропоэтина «Дарбопозтина альфа» в сочетании с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы для коррекции сосудистых осложнений эндотоксической интоксикации. Опыты проводились на белых крысах-самцах. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем подкожного введения 0,1 мл свежей взвеси *Staphylococcus aureus* (штамм 603) в концентрации 10 миллиардов микробных тел в 1 мл. Статины в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином альфа «Дарбопозтин альфа» 500 мг/кг вводили ежедневно внутривенно в течение 7 суток. Монотерапия рекомбинантным эритропоэтином

на фоне моделирования сепсис-индуцированной эндотелиальной дисфункции умеренно нормализовала коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) и существенно не влияла на показатели АД. Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин (8,5 мг/кг), аторвастатин (4,3 мг/кг), розувастатин (8,5 мг/кг) и нанопартикулированным розувастатин (11,6 мг/кг) дозах существенно улучшали КЭД и не влияли на АД. Значения КЭД находились в диапазоне 2,3–1,5 у.е. Сочетанное применение «Дарбопэтина альфа» со статинами показало аддитивность эффекта в отношении КЭД и АД. «Дарбопэтин альфа» (500 мкг/кг) превосходил статины как в отношении предотвращения увеличения адренореактивности, так и в отношении сохранения расширительного резерва. Сочетанное использование рекомбинантного эритропэтина со статинами привело к аддитивному усилению. Наиболее существенно протективное действие сочетанного применения рекомбинантного эритропэтина со статинами проявлялось в отношении уровня С-реактивного белка и значений провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО, уровни которых были сопоставимы во всех сериях экспериментов получавших фармакотерапию. Вышеизложенное позволяет констатировать рациональность сочетания плейотропных эффектов рекомбинантного эритропэтина и статинов при эндотоксин-индуцированной патологии сердечно-сосудистой системы.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ И СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ 2 ПРИ ЭНДОТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Т.А. Денисюк, М.В. Покровский, С.А. Демченко, П.И. Лосенок *Курский государственный медицинский университет, Курск; Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, Россия*

Эндотоксиновый шок с полиорганной патологией, выброс провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция требуют формирования осознанной стратегии профилактики атеросклеротического процесса. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение эндотелиопротективной и кардиопротективной активности селективного ингибитора фермента аргиназы 2 в сочетании с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы для коррекции сосудистых осложнений эндотоксической интоксикации. Опыты проводились на белых крысах-самцах. Моделирование эндотоксин-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводили путем подкожного введения 0,1 мл свежей взвеси *Staphylococcus aureus* (штамм 603) в концентрации 10 миллиардов микробных тел в 1 мл. Статины в сочетании с селективным ингибитором аргиназы 2 (лабораторный шифр ZB49-0010C) 3 мг/кг вводили ежедневно внутривенно в течение 7 суток. Монотерапия селективным ингибитором аргиназы 2 умеренно нормализовала коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) и существенно не влияла на показатели АД. Значения КЭД составило $2,1 \pm 0,3$ у.е. Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатин (8,5 мг/кг), аторвастатин (4,3 мг/кг), розувастатин (8,5 мг/кг) и нанопартикулированным розувастатин (11,6 мг/кг) существенно улучшали КЭД и не влияли на АД. Значения КЭД находились в диапазоне 2,3–1,5 у.е. Сочетанное применение селективного ингибитора аргиназы 2 со статинами показало аддитивность эффекта в отношении КЭД и АД. Селективный ингибитор аргиназы 2 превосходил статины как в отношении предотвращения увеличения адренореактивности, так и в отношении сохранения расширительного резерва. Сочетанное использование селективного ингибитора аргиназы 2 со статинами привело к аддитивному усилению. Аналогичная тенденция обнаружена и в отношении значений биохимических маркеров у животных с сепсис-индуцированной эндотелиальной дисфункцией. Наиболее существенно протективное действие сочетанного применения селективного ингибитора аргиназы 2 с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы проявлялось в отношении уровня С-реактивного белка и значений провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО, уровни которых были сопоставимы во всех сериях экспериментов получавших фармакотерапию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

О.Н. Бушмина, А.Л. Локтионов, С.А. Долгарева, Н.А. Быстрова *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Цель – разработка метода фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений при хронической интоксикации этанолом. Исследования проведены на 36 здоровых крысах-самцах Вистар массой 150–200 г. с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Экспериментальных животных делили на три равные группы: I группа (здоровые животные); II группа получала внутривенно 20% этанол в дозе 3 мл/кг 60 дней через 24 часа; III группа – этанол и препараты: Лонгидазу, Мексикор и Эссенциале форте Н. Забой осуществляли через 24 часа после последнего введения этанола и препаратов. Для оценки функционального состояния гепатоцитов в плазме крови определяли активность аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), содержание билирубина, фибриногена и протромбиновый индекс (ПТИ). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА). Определяли активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), общую антиокислительную активность (ОАА), концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (CMNO). Функционально-метаболическую активность нейтрофилов крови оценивали по фагоцитарному показателю, фагоцитарному числу, индексу активности фагоцитоза. Активность кислородзависимых систем оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном, с расчетом функционального резерва. Установлено, что 60-дневная интоксикация этанолом вызывает развитие токсического поражения печени (повышение ПТИ, активности АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, содержания билирубина, снижение концентрации фибриногена и соотношения

АСТ/АЛТ), «окислительного стресса» (повышение содержания МДА, АГП, CMNO, снижение активности каталазы, СОД), нарушения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови (снижение показателей фагоцитоза с одновременным повышением кислородзависимой активности). Применение сочетания иммуномодулятор (лонгидаза), антиоксидант (мексикор) и мембранопротектор (эссенциале форте Н) эффективно корригирует иммунные и метаболические нарушения.

РЕДОКС-СТАТУС ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПО СХЕМЕ САР

Е.Ю. Насырова, Д.Р. Долгова, С.О. Генинг *Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия*

Для оценки редокс-статуса в плазме крови белых беспородных крыс с асцитной опухолью яичников (АОЯ) в стационарной фазе роста через 3 и 8 дней после внутривенного введения химиопрепаратов по схеме САР (цисплатин 50 мг/мл, доксорубин 50 мг/мл, циклофосфан 500–750 мг/мл) оценивали уровень продуктов: окислительной модификации белков (ОМБ) по Е.Е. Дубининой. Результаты регистрировали при $\lambda=346$ нм и $\lambda=370$ нм (альдегидные и кетонные группы нейтрального характера), при $\lambda=430$ нм и $\lambda=530$ нм (альдегидные и кетонные группы основного характера) в ед. опт. плотности на 1 мг белка. Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по И.А. Волчегорскому; (диеновые конъюгаты (ДК) при $\lambda=232/220$ нм, кетодиены (КД) – при $\lambda=278/220$ нм, Шиффовы основания (ШО) – при $\lambda=400/220$ нм). Содержание вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) оценивали по А.И. Андреевой. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью Statistica 6.

В результате проведенных исследований показано, что в стационарной фазе роста АОЯ в плазме крови значимо, по сравнению с интактными животными, возрастание уровня продуктов ОМБ (при $\lambda=346$ нм – $4,956 \pm 0,326$ ед/мг белка против $2,330 \pm 0,517$ ед/мг белка в контроле; при $\lambda=370$ нм $4,337 \pm 0,796$ ед/мг белка против $1,802 \pm 0,404$ ед/мг белка в контроле; при $\lambda=530$ нм $0,825 \pm 0,104$ ед/мг белка против $0,124 \pm 0,049$ ед/мг белка в контроле), КД ($0,108 \pm 0,014$ у.е. против $0,099 \pm 0,018$ у.е. в контроле) при одновременном снижении активности антиоксидантного фермента GST, что может свидетельствовать о возникновении карбонильного и оксидативного стресса. Установлено, что внутривенное ведение химиопрепаратов по схеме САР животным с АОЯ приводит к усилению ПОЛ (кетодиены $0,162 \pm 0,037$ у.е. против $0,099 \pm 0,018$ у.е. в контроле, шиффовы основания $0,052 \pm 0,00$ у.е. против $0,013 \pm 0,002$ у.е. в контроле) через 3 дня; МДА ($5,105 \pm 0,962$ мкмоль/л против $3,419 \pm 0,559$ мкмоль/л в контроле) через 8 дней после введения, что свидетельствует о развитии оксидативного стресса. Вывод. Введение химиопрепаратов по схеме САР животным с АОЯ, вероятно, усиливает явления оксидативного стресса в плазме крови организма-опухоленосителя. Работа выполнена при поддержке гранта Госзадания Минобрнауки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛУДАНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОНЪЮНКТИВИТЕ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ АНОМАЛЬНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

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

Группа заболеваний переднего отрезка глаза включает в себя конъюнктивиты различной этиологии, которые являются одной из главных причин обращения за офтальмологической помощью. К факторам, обуславливающим течение конъюнктивита, относятся как культуральные особенности возбудителя, так и параметры антиинфекционной защиты организма. Кроме того, на течение конъюнктивита влияют факторы внешней среды, в частности значения уровня геомагнитного поля. В отдельных географических зонах, таких как Курская магнитная аномалия, они могут значительно превышать средние значения. Течение заболеваний в таких зонах отличается тем, что инфекционный процесс имеет тенденцию к переходу в хроническую форму, а уровень антиинфекционной защиты организма снижен. Поэтому разработка адекватных методов лечения инфекционных заболеваний в соответствии с уровнем геомагнитного поля позволит сократить сроки течения заболевания и облегчить симптоматику воспалительного процесса. В связи с этим было исследовано влияние препарата полудан на динамику показателей антиинфекционной защиты и ферментативных систем морских свинок с экспериментальным конъюнктивитом, находящихся в условиях действия аномального магнитного поля напряженностью 3 эрстеда, значительно превышающего фоновый уровень (0,5 эрстеда). К 14 суткам эксперимента у животных, находившихся в аномальном магнитном поле, отмечено повышение фагоцитарного показателя и снижение значений спонтанного и стимулированного НСТ-теста. При инстилляциях полудана в течение 10 суток от начала заболевания наблюдалось увеличение значений фагоцитарного показателя, спонтанного и стимулированного НСТ-теста с одновременным снижением уровня каталазы и супероксиддисмутазы. У животных этой группы отмечалось снижение выраженности воспалительного процесса по сравнению с животными, не получавшими лечения. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном действии полудана на течение экспериментального конъюнктивита у лабораторных животных в условиях аномального магнитного поля.

КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ: РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Т.А. Денисюк *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Ингибиторы 3-гидрокси-3 метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА-редуктазы) являются одними из наиболее широко используемых лекарств в лечении гиперхолестеринемии и профилактики ишемической болезни сердца. Результаты многих исследований позволяют предположить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют независимые

от холестерина или «плейотропные» эффекты. Один из таких эффектов является прекондиционирующим подобный эффект при ишемии – реперфузии мозговых, мезентериальных и коронарных сосудов. Целью настоящего исследования явилось исследование кардиопротективной активности симвастатина, аторвастатина и розувастатина, а также оценка вклада K^+ -АТФ-азных каналов и iNOS в протективные эффекты статинов. Эксперименты выполнены на белых крысах самцах линии Wistar 200–250 г. Препараты крысам вводили внутривенно 1 раз в сутки за 30 минут перед моделированием инфаркта миокарда (ИМ). ИМ воспроизводится на наркотизированных животных путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. Наложение лигатуры на нисходящую ветвь левой коронарной артерии у крыс в группе контрольных животных приводило к развитию некроза миокарда, размер которого составил $12,71 \pm 0,59\%$ от всего миокарда. Применение ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина оказывало дозозависимое кардиопротективное действие. При этом исследуемые статины оказались приблизительно равноэффективны. Блокада блокады K^+ -АТФ-азных каналов глибенкламидом (5 мг/кг) полностью снимала кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы симвастатина, аторвастатина, розувастатина и нанопартикулированного розувастатина при моделировании коронароокклюзионного инфаркта у крыс. Использование амингуанидина (40 мг/кг) для блокады iNOS, также полностью снимало кардиопротективное действие исследуемых статинов. Это свидетельствует об участии эффектов участвующих в реализации механизмов фармакологического прекондиционирования как «первого окна» (блокада K^+ -АТФ-азных каналов глибенкламидом (5 мг/кг), так и «второго окна» (блокада iNOS амингуанидином 40 мг/кг). На основании представленных экспериментальных данных можно предположить, что статины могут быть отнесены к группе препаратов с плейотропными свойствами фармакологического прекондиционирования.

ВЛИЯНИЕ АУТОПЛАСТИКИ РАН ПОЧКИ СЕРОЗНО-МЫШЕЧНЫМ ЛОСКУТОМ ЖЕЛУДКА НА ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНОЙ АСПАРТАМИНОТРАНСФЕРАЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Исследования проведены на 79 кроликах. В опытной группе (45 кроликов) была выполнена аутопластика смоделированной раны почки серозно-мышечно-подслизистым лоскутом желудка на сосудистой ножке. В серии контроля 17 кроликам осуществлялась оментонефропластика и 17 кроликам проводилась нефрэктомия. Сроки наблюдения – от 1 до 360 суток. Сыворотку крови отделяли центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин и хранили до исследования при температуре -18°C . Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) определяли на биохимическом анализаторе «MicroLab» с использованием стандартных наборов «Vitalab» (Нидерланды). Полученные данные показали, что на 1-е сутки после гастронефропластики значение АСТ составило $60,3 \pm 0,68$ Ед/л, что в 6,04 раза выше нормы ($N=9,99 \pm 0,22$ Ед/л), после оментонефропластики – $51,0 \pm 1,48$ Ед/л, нефрэктомии – $73,0 \pm 1,04$ Ед/л. К 3-м суткам после гастронефропластики и нефрэктомии АСТ повышалась до $64,8 \pm 0,59$ Ед/л и $89,0 \pm 0,7$ Ед/л соответственно. На 5-е сутки АСТ повышалась как в группе гастронефропластики – $72,0 \pm 1,1$, так и после оментонефропластики – $40,7 \pm 0,75$ Ед/л. К 7-м суткам АСТ в опыте продолжала повышаться – $75,46 \pm 0,78$ Ед/л, и в том числе в группе оментонефропластики – $45,4 \pm 0,74$ Ед/л также как и в группе нефрэктомии ($62,86 \pm 1,08$ Ед/л). На 14-е сутки после гастронефропластики констатируется снижение АСТ до $69,1 \pm 0,42$, а к 21-м суткам оно было уже в норме – $12,3 \pm 0,99$. В группах оментонефропластики и нефрэктомии на этом же сроке наблюдалось её снижение до $30,4 \pm 0,62$ Ед/л и $48,0 \pm 0,72$ Ед/л и с 30-х суток – до $26,18 \pm 1,03$ Ед/л и $38,58 \pm 0,64$ Ед/л соответственно. К 90-м суткам после оментонефропластики АСТ вновь повышалась и на 180-е сутки достигла $45,6 \pm 0,89$ Ед/л. Её нормализация наступала только на 360-е сутки. В группе нефрэктомии на всем протяжении эксперимента имело место плавное снижение АСТ до $15,7 \pm 0,67$ Ед/л (на 360-е сутки). Нормализация АСТ после аутопластики раны почки желудочным лоскутом происходила на 30-е сутки, что в 12 раз быстрее по сравнению с оментонефропластикой и нефрэктомией. Повышение АСТ в отдаленном периоде после оментонефропластики свидетельствует о хронизации воспаления, а тест на АСТ может быть рекомендован в экспериментальной хирургии как индикатор репаративных процессов.

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ, ГЕПТРАЛА И МЕКСИКОРА НА ИММУННЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.С. Литвинова, О.Н. Кузмицкая, М.С. Разумова, А.И. Конопля, А.И. Михайлова, Е.В. Гаврилюк

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Изучена иммунотропная и метаболическая активность культуральной жидкости аллогенных гепатоцитов, гептрала и мексикора у интактных животных. Эксперименты проводили на здоровых половозрелых крысах линии Вистар. Мексикор вводился внутривенно по 5 мг/кг через 24 ч № 5, гептрал – внутримышечно по 5,5 мг/кг через 24 ч № 5, а культуральную жидкость (КЖ) аллогенных гепатоцитов (АГ) в объеме 0,1 мл – внутривенно. В условиях введения интактным животным КЖ АГ достоверных различий между изучаемыми показателями иммунной реактивности и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови получено не было. При этом КЖ АГ приводит у интактных животных к повышению кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, о чем свидетельствует повышение значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного опсонизированного и неопсонизированного. Введение интактным животным сочетания гептрала и мексикора не оказывает достоверного влияния на изучаемые показатели иммунной реактивности и функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови. Применение сочетания КЖ АГ и гептрала с мексикором позволило по сравне-

нию с группой животных, получавших только КЖ АГ, повысить значения НСТ-теста стимулированного опсонизированного. После введения КЖ АГ интактным животным у последних не получено было достоверных различий в функциональной активности гепатоцитов и уровне продуктов ПОЛ в плазме крови. Тогда как применение гептрала и мексикора как отдельно, так и в сочетании с культуральной жидкостью аллогенных гепатоцитов у животных повышает активность в плазме крови щелочной фосфатазы. Полученные результаты свидетельствуют о возможности апробирования предложенных схем коррекции иммунометаболических нарушений, возникающих при патологии печени, как в эксперименте, так и в условиях клиники.

ЭНДОГЕННЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН В ПРИСУТСТВИИ ХРОМА В ОПЫТАХ *IN VITRO* С ЯДРАМИ ТИМОЦИТОВ

А.Г. Беккужин, Т.Ж. Умбетов, Н.А. Таджимуратова, А.К. Бердалинова

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

Влияние дестабилизации мембран (хромом) микроморфоструктур на энергообмен практически не изучен, что является целью настоящей работы. Ядра изолированы из зобной железы белых крыс методом OLFA исходный уровень АТФ в ядрах (0,5 мг ДНК/мл) определяли ферментативным способом (0,40±11,4 мкмоль/мг Ф-ДНК). Над H₂ (2 мкмоль/мл) проницаемость ядерных оболочек определяли по Pennial et. al., 1964 г. Синтез макроэрга исследовался при использовании эндогенных и экзогенных субстратов (карбогидратов). Опыты проводились ядрами преинкубированными Сг (5,2×10⁻⁶ М) с временными интервалами (30 мин, 1 ч, 2 ч) а также внесением ксенобиотика в ходе эксперимента (временные интервалы те же). Поступление НАДН₂ в ядра служила показателем интактности ядерных мембран (в норме не проницаемы). Карбогидрат вносился в ходе эксперимента. В преинкубированных ядрах к 2 часам снижается (постепенно) уровень АТФ на 87,5% (0,35±9,97 мкмоль/мг Ф-ДНК) по сравнению с контролем (см. выше). В этих ядрах наблюдается окисление НАДН₂ (0,54±0,0023). В опытах с глюкозой на начальных этапах (30 мин) снижение АТФ незначительное. К 2 часам инкубации снижается уровень макроэрга на 67,5% (0,27±3,078 мкмоль/мг Ф-ДНК). Этот показатель не так выражен как в преинкубированных ядрах (87,5%, 0,35±9,97 мкмоль/мг Ф-ДНК). Снижение уровня АТФ в преинкубированных ядрах объясняется постепенным поступлением Сг. Ксенобиотик накапливаясь непосредственно взаимодействует с ферментами энергообмена, образуя хелатные комплексы. Сг также окисляет кофактор (HS-ГЛЮ) дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида. Сг образует коллоидные соединения с белками нуклеоплазмы. Снижение макроэрга за счет эндогенных энергосубстратов более выраженное (87,5%) по сравнению с экзогенными (67,5%). Не выраженный убыль АТФ, синтезируемый за счет экзогенного энергосубстрата по всей вероятности объясняется тем, что Сг не влияет на активность автономно работающих ферментов. Ксенобиотик дестабилизируя мембраны микроструктур нарушает энергетический обмен в них. Дестабилизация Сг интактности микрокомпартментализации мембран является одним из основных механизмов генеза «Постоянного энергодиффицита» в клетках мишенях для ксенобиотика.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ И АКТИВИРОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА НА УДЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ В ТКАНЯХ ГИПОТАЛАМУСА КРЫС В ПЕРИОД ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Н.А. Мусаева, Г.Дж. Велиева, Г.А. Гасанова, А.Ш. Рустамзаде, З.Т. Бахшиева

Азербайджанская государственная академия физической культуры и спорта, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Значение эпифиза в обмене биогенных аминов и их ферментативных систем в гипоталамусе в постнатальном онтогенезе играет огромную роль, так как гипоталамус выступает как нейроэндокринная железа. Известно, что МАО является внутринейронным ферментом, обеспечивающим содержание моноаминов и участвующим в процессах их инактивации. Установлено, что при ингибировании и активировании функции эпифиза происходит торможение или интенсивное образование тропного рилизинг-фактора и тропное гормонообразование в гипофизе, в результате чего наступает суточный ритм нейроэндокринной регуляции физиологических функций. Поэтому мы исследовали активность МАО в тканях гипоталамуса крыс на определенных этапах онтогенеза при различных функциональных состояниях: суточном световом и темновом режимах. Результаты исследований показали, что в условиях зрительной депривации удельная активность МАО на 17 день в ткани гипоталамуса крыс возрастает на 43% по сравнению с нормой. Такая же закономерность наблюдается и у 3-месячных крыс, у которых значение показателя достоверно повышается (на 20%). Достоверно возрастает удельная активность МАО и у годовалых крыс. В отличие от зрительной депривации при 10-суточном световом режиме удельная активность МАО в тканях гипоталамуса на 17 день достоверно снижается на 33% по сравнению с контролем. Достоверное снижение удельной активности фермента отмечается также как в период прозревания, так и в месячном возрасте, причем степень снижения наибольшая: в месячном возрасте на 43% по сравнению с контролем. В 3-месячном возрасте, в период половозрелости, удельная активность МАО достоверно снижается на 42%. Снижение удельной активности МАО наблюдается и у годовалых крыс (на 45%). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что и при подавлении функции эпифиза (содержание животных в круглосуточном 10-дневном световом режиме), и при активировании эпифиза (содержание животных в 10-дневном темновом режиме) происходит изменение удельной активности МАО в тканях гипоталамуса. Это позволяет рассматривать гипоталамус как участок мозга, обеспечивающий возрастную дифференцировку и функциональную специализацию моноаминергических нейронов, а также их пластические перестройки при изменении условий среды (в частности, при круглосуточном световом режиме и световой депривации).

ВЫРАЖЕННОСТЬ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ИММУНОСУПРЕССИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ КАНДИДА-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.В. Шаталова, О.В. Парахина *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Известно, что депрессия иммунологических систем при любой патологии непременно приводит к агрессии условно-патогенной флоры. В эксперименте на мышах линии СВА с ожоговой травмой изучена выраженность гуморального иммунного ответа (ГИО) в условиях Кандида – бактериальной инфекции. Термический ожог III-В степени площадью 30% поверхности тела вызывали под эфирным рауш-наркозом с помощью прибора для нанесения дозированного ожога (Минухин В.В., 1985). Для создания модели гнойно-септического процесса, ожоговую поверхность орошали смесью живых культур, выделенных от больных, через сутки после воспроизведения ожоговой травмы: *Candida albicans* + *Staphylococcus aureus*, *C. albicans* + *E. coli*, *C. albicans* + *Pseudomonas aeruginosa*. ГИО к *Candida spp.* имеет ряд особенностей, отличающих его от ответа на многие другие антигены. Широкое распространение условно-патогенных *Candida spp.* в окружающей среде, наличие у них общих внутривидовых антигенов, а также антигенов перекрестно реагирующих с *Saccharomyces cerevisiae* (истинными дрожжами), способствует накоплению естественных антител, реагирующих с *Candida spp.* (Шабашова Н.В., 2009). В связи с этим выраженность ГИО оценивали по двум интегральным показателям: количеству антителобразующих клеток (АОК) селезенки после иммунизации эритроцитами барана (Мальберг К., 1987) и эффекту подавляющего действия на образование антител естественного ингибирующего действия (ЕИФ), отличительной чертой которого является ингибирование активности циркулирующих в крови макромолекулярных (Jg M) антител различной специфичности с вычислением индекса ингибирования (ИИ) в реакции ингибирования агглютинации (РИА). РИА считали положительной, если ИИ был равен 1,2 и более (Журавлева Н.В., 1985). Нами установлено, что активность ЕИФ сыворотки крови животных находится в обратной зависимости относительно количества АОК. Выраженная активность ЕИФ (ИИ = от 2,0 до 3,9) в организме иммуносупрессированных животных сопровождалась резким снижением числа иммунных АОК (от 14,1 при *C. albicans* + *E. coli* до 5,5 – при *C. albicans* + *P. aeruginosa*) – количество АОК на селезенку в тыс./орган. Таким образом, уровень выраженности ГИО у иммуносупрессированных животных зависит от видовой принадлежности бактерий, образующих ассоциации с грибами.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ХЛОРОФИТУМА ХОХЛАТОГО (*CHLOROPHYTUM COMOSUM*)

Л.Д. Тимченко, И.В. Ржепаковский, Г.Н. Блажнова, А.В. Лыхварь, В.И. Заерко, В.Н. Лемешко
Северо-Кавказский федеральный университет, Ставропольская биофабрика, Ставрополь, Россия

Проблема вирусных болезней в последнее время привлекает внимание широкого круга исследователей как медицинского, так и биологического профиля. Это обусловлено появлением ранее неизвестных клонов и популяций вирусов, обладающих новыми свойствами, что приводит к появлению новых болезней человека и животных или к увеличению заболеваемости вплоть до эпидемий (Э.В. Трускинов, 2014). Арсенал современных противовирусных средств расширился как за счет появления синтетических препаратов и их комбинаций, так и новых средств природного происхождения, в том числе растительного. Тем не менее, поиск новых, доступных сырьевых растительных субстанций для разработки эффективных препаратов с низкой токсичностью и широким спектром противовирусного действия является актуальной задачей. Интерес вызывает растение хлорофитум хохлатый (*Chlorophytum comosum*), обладающее положительным действием на организм (М.А. Козлова, Д.А. Арешидзе и др., 2009; D.A. Areshidze, L.D. Timchenko, M. Kozlova et al., 2013; D.A. Areshidze, L.D. Timchenko, A.I. Klimenko et al., 2013), а также высокой бактерицидной и фунгицидной активностью против грибов *Candida*, и свойствами биофильтра (О.П. Тетеря, 2006; Ch.P. Kala, et al., 2006). Однако нет сообщений о противовирусном действии этого растения. Установлено отсутствие четких отличий характера монослоя фибробластов куриного эмбриона инфицированных вирусом Парагриппа-3 (*Paragrippus bovis*), полученного на питательной среде ГЛА с добавлением экстракта хлорофитума хохлатого (1% от объема среды) от монослоя, полученного на указанной среде без добавления экстракта. Таким образом, на данном этапе исследований не подтверждено выраженного противовирусного действия экстракта хлорофитума хохлатого по отношению вируса Парагриппа-3, что не исключает дальнейшие исследования с другими видами вирусов. Исследование проведено при финансовой поддержке Минобрнауки России, в рамках выполнения базовой части государственного задания (2014/216).

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ (МЕЛАНИНОВ) ИЗ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА

М.Х. Курбанов, М.К. Аннабердыева

Государственный медицинский университет Туркменистана, Ашгабад, Туркменистан

Меланины или полифенолы обладают целым рядом уникальных биологических и физико-химических свойств, которые делают их привлекательными с точки зрения использования в медицине. Меланины широко распространены в живой природе. Сегодня основными источниками получения меланинов являются микроорганизмы и растения. Для выделения полифенолов растительного происхождения используют несколько методов, которые адаптированы к конкретному виду сырья. Целью настоящей работы является выбор оптимального метода выделения преимущественно к используемому нами источнику растительных полифенолов. В нашей работы в качестве сырья для

выделения полифенолов были использованы косточки ягод винограда темных (красных) сортов. Для сравнения мы применили три метода выделения меланинов, которые условно могут обозначены как спиртовой (этанол), кислотный (HCl) и щелочной (NaOH), в различных модификациях. Эффективность метода выделения оценивали по количеству полученного препарата меланина. Количество меланинов определяли спектрофотометрически. В результате проведенной работы получены следующие результаты: из 1 гр косточек методом спиртовой экстракции выход оптически активного продукта составил 0,1–0,2 о.е., методом кислотной экстракции 0,01–0,03 о.е. и методом щелочной экстракции 0,5–0,8 о.е. Приведенные результаты позволяют сделать вывод, что наиболее оптимальным методом выделения полифенолов из использованного нами сырья можно считать метод щелочной экстракции.

ВТОРОЕ РОЖДЕНИЕ ДРЕВНЕГО БАЛЬЗАМА

З.О. Касымов, Б.Ю. Маматов, Ж.А. Абдуразаков, Ю.М. Мамадов

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Прополис (араб. *васах* – “грязевой налет”) – самый загадочный продукт. Учёные не знают о происхождении этого древнего бальзама. Полагают, что это смолистый сок деревьев, продукт тончайшей экстракции смолистых веществ цветочной пыльцы, или же он синтезируется пчелами. Прополис – продукт сложнейшего биологического синтеза, в результате которого рождается уникальный природный материал с широчайшим спектром лечебно-профилактического действия. Учёные предложили новую гипотезу, согласно которой прополис – уникальная энергетическая матрица, усиливающая биологическое действие любых компонентов, внедренных в ее структуру. Эта древняя технология в наши дни обрела второе рождение. Немалая заслуга в этом НИЦ Корпорация “Сибирское здоровье” и Алтайского научного центра пчеловодов, создавших новую линию ион-структурированных бальзамов. Золотой бальзам – нейтропротектор, структурированный ионами золота, стабилизирует энергию нервных клеток. Действие бальзама усилено лекарственными травами. Серебряный бальзам – иммуномодулятор, структурированный ионами серебра. Серебро обладает антибактериальными и противовирусными свойствами. Внедрение в его структуру ряда лекарственных растений придает антиоксидантное действие при опухолях, укрепляет и повышает иммунитет, активизирует организм. Малахитовый бальзам структурирован ионами меди и малахита. Он нормализует женский гормональный баланс, улучшает кроветворение, активно влияет на кожу и волосы. Омолаживающий эффект усилен травами содержащими фитостероиды. Агатный бальзам, бифидоген, структурирован ионами кремния и лекарственными растениями, нормализующими кишечную микрофлору. Обогащенный таким образом ион-структурированный прополис позволяет создавать высокоэффективные средства современности. Современная наука подтверждает описанные Абу Райханом ал-Беруни в “Китаб ас-сайдана фи-т-тибб” лечебные свойства бальзама прополиса, характеризуя его как нейтропротектор, иммуномодулятор, регулятор женских половых гормонов и кишечной микрофлоры.

ИЗМЕНЕНИЕ ГЕМОГРАММЫ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ПРИСУТСТВИИ РАСТВОРИМОГО ТКАНЕВОГО АНТИГЕНА ПОЧЕК *IN VITRO*

С.А. Плещановская, А.Т. Тачмухамедова

Государственный медицинский университет Туркменистана, Ашхабад, Туркменистан

Ранее нами было показано, что введение в образец крови отваров лекарственных трав (Плещановская С.А., Тачмухамедова А.Х., 2013, 2014) и некоторых иммуномодуляторов тималина (ТМ), иммунофана (ИМФ) и циклоферона (ЦФ) *in vitro* изменяется гемограмма ПЗЛ, определяемая на гемоанализаторе (Плещановская С.А., Тачмухамедова А.Х., 2014). Общей для всех исследованных препаратов является способность изменять MPV и GPV. В этой связи мы с осторожностью допустили участие тромбоцитов в процессах распознавания чужеродности. В настоящей работе представлены результаты изучения влияния на количественные и качественные характеристики гемограммы 45 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 27 лет введения в пробу крови тканевого антигена почек (ТАГП). В исследовании использован гемоанализатор ABX Pentra 60+. ТАГП готовили методом водно-солевой экстракции (Фримель Г., 1987) не менее, чем из 5 образцов трупной почечной ткани, взятых от молодых людей в возрасте не старше 30 лет, погибших от случайных причин, не имеющих морфологических признаков патологии почек. Полученный антиген содержал 20 мкг белка/мл. Антигены хранили в разовых пробирках по 1,0 мл при $t -19^{\circ}\text{C}$. Антиген вводили в пробу крови сразу после первичного измерения показателей на приборе. Затем пробирки раскачивали на шейкере со скоростью 150 об/мин при $+25^{\circ}\text{C}$ в течение 1 мин, 5 мин и 1 часа. В каждый отрезок времени повторно измеряли показатели на гемоанализаторе. Контролем служили пробы крови с добавлением эквивалентного объема физиологического раствора хлорида натрия. Полученные данные обработаны при помощи программы SPSS. Было установлено, что при добавлении ТАГП в исследуемый образец крови *in vitro* наблюдаются характерные изменения гемограммы – несколько увеличивается RDW ($p < 0,05$) и MPV ($p < 0,01$), снижается численность PLT ($p < 0,01$). Остальные показатели практически не изменяются. Реакция на присутствие тканевого антигена отличается от таковой на присутствие отваров лекарственных растений и иммуномодуляторов более значительным увеличением MPV – до 36% против 17–20% соответственно. Кроме того, снижение численности PLT *in vitro* возможно только при условии агрегации тромбоцитов.

Таким образом, полученные данные, на наш взгляд, позволяют допустить, что на цитоплазматической мембране тромбоцитов имеются рецепторы к тканевым аллоантигенам, что делает возможным их участие в процессах распознавания чужеродности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ УГЛЯ ИЗ СТЕБЛЕЙ ВИНОГРАДА

М. Аннабердыева, Оракаева, А. Коканов, Н. Спиридонова, Г. Сарыева, Ш. Ёллыева

Государственный медицинский университет Туркменистана, Институт лекарственных растений Академия наук Туркменистана, Ашгабад, Туркменистан

Цель работы: выявить антимикробную способность углей из стебля винограда “Кара узюм Ашхабадский” и “Поздний Вавилон” в отношении золотистого стафилококка 209 и кишечной палочки М-17. Стебли измельчались с помощью лабораторной мельницы, обугливались при 350°С в течение трех часов. Из обугленных стеблей приготовлены простерилизованные 1–5%-ные водные суспензии. Культуры взяты в посевных дозах 10^2 – 10^8 . Исследования проводились общепринятым способом. 1, 2%-суспензии из стеблей винограда “Кара узюм Ашхабадский” оказывали бактерицидное действие на 10^2 – 10^5 дозы стафилококка, сильно выраженное бактериостатическое было на 10^6 , бактериостатическое – на 10^7 , а 2% концентрация проявила слабый бактериостатический эффект на 10^8 . 3, 4, 5% концентрации проявили губительное действие и на 10^6 , 10^7 , бактериостатическое – на 10^8 . А на кишечную палочку более низкие концентрации оказывали бактерицидное действие только на дозы 10^2 – 10^4 . 4-, 5%-ные суспензии проявили бактерицидное действие на дозу 10^5 , а бактериостатический эффект выявлен у 4-, 5%-ных суспензий на остальные дозы микроба. 1-, 2-, 3-, 4%-ные суспензии угля стеблей винограда “Поздний Вавилон” проявили антимикробные свойства в отношении доз стафилококка 10^2 – 10^5 , а на остальные дозы оказывали бактериостатическое действие разной степени выраженности. 5%-ная суспензия губительно действовала на дозу 10^6 , на 10^7 – сильно выраженное бактериостатическое, 10^8 – бактериостатическое действие. 1, 2%-ное средство на 10^2 , 10^3 дозы кишечной палочки показало бактерицидную активность. 3, 4, 5%-ные суспензии проявили это свойство на 10^4 , а на 10^5 – 10^7 показали бактериостатическую активность. У 4,5%-ного препарата на 10^8 выявлен слабый бактериостатический эффект. Антибактериальная способность изученных средств выше к стафилококку, чем к кишечной палочке. Более выраженными антимикробными свойствами обладает уголь из стеблей винограда “Кара узюм Ашхабадский”.

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

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

Государственный медицинский университет Туркменистана, Туркменский государственный университет им. Махтумкули, Ашгабад, 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); Swayne 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 Gucler, 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 стимуляцией 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.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ОТВЕТ И АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЯДА БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР ПРИ АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКЕ

Н.В. Махнева, Н.И. Сюч, В.В. Воронова, Л.В. Белецкая

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Медицинский учебно-научный клинический центр имени П.В. Мандрыка, Москва, Россия

Аутоиммунная пузырчатка – IgG-опосредованное буллезное заболевание кожи и слизистых оболочек. Преобладание IgG2/IgG4-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции (МСС) эпителия при данной форме патологии свидетельствует о хронической антигенной стимуляции, преимущественно гликопротеиновой природы. Это наводит на мысль о существовании инфекционного агента, структура которого содержит большое количество гликопротеинов. В этом аспекте интересна роль вирусной инфекции из семейства герпесвирусов, в частности вируса Эпштейна-Барр, в инициации и активации болезни у генетически предрасположенных лиц. Цель:

выявление специфических антител к антигенам МСС и ряду белковых компонентов вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) у больных аутоиммунной пузырчаткой. Методами меченых антител и хемилюминесцентного иммуноанализа изучены образцы сыворотки крови 15 больных аутоиммунной пузырчаткой на стадиях клинической ремиссии (14 больных) и активности иммунопатологического процесса (1 больной). В сыворотке крови больных аутоиммунной пузырчаткой в 80% случаев выявлены IgG-антитела к антигенам МСС с преобладанием IgG2/IgG4-аутоантител. В 93,3% случаях обнаружены высокие титры IgG-антител к ядерному и капсидному белкам ВЭБ, что свидетельствует о ранее перенесенной инфекции. При этом в 9 случаях превалировали титры антител к капсидному белку, в 5 других случаях – к ядерному белку. Наличие у одной пациентки невысоких титров IgG-антител к ядерному белку при отсутствии IgM-антител к антигенам оболочки ВЭБ свидетельствует о произошедшем контакте с вирусом. IgG-антитела к раннему белку ВЭБ были обнаружены только в одном случае в невысоких титрах, что указывает на реактивацию этой вирусной инфекции. Специфические IgM-антитела к антигенам оболочки ВЭБ отсутствовали у всех больных аутоиммунной пузырчаткой. Таким образом, наличие специфических IgG2/IgG4-антител к антигенам десмосомального аппарата и IgG-антител к ВЭБ свидетельствуют о развитии и течении аутоиммунной пузырчатки на фоне персистирующей инфекции, вызванной ВЭБ. Кроме того, выявленная антигенная гетерогенность и формирование специфических антител к разным белковым компонентам ВЭБ, требует более углубленного изучения роли данной вирусной инфекции в патогенезе аутоиммунной пузырчатки.

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

Д.В. Поляков, Е.Н. Конопля *Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия*

Цель – оценка иммунокорригирующих эффектов гепона, фосфоглива и мексидола у больных внебольничной пневмонией. Под наблюдением в ОБУЗ «Курская городская больница № 6» находились 44 пациента с верифицированным диагнозом: внебольничная пневмония средней степени тяжести. Стандартное лечение половины пациентов включало антибактериальные препараты, муколитики, инфузионную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Вторая часть больных дополнительно получала гепон (10 мг, перорально, через 24 часа, № 14), фосфоглив (2 капс., перорально, через 6 часов, № 90) и мексидол (200 мг, внутривенно, через 24 часа, № 10). При помощи наборов для иммуноферментного анализа в плазме крови до и после лечения определяли концентрацию цитокинов (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, ГМ-КСФ, ИЛ-2, ИФН γ), рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ), компонентов системы комплемента (С3, С3а, С4, С5, С5а) и ее регуляторов (фактор Н и С1-ингибитор), IgM, IgG, IgA. Контрольная группа состояла из 17 здоровых доноров. До лечения установлено повышение уровня всех исследованных цитокинов, С5а-компонента системы комплемента, С1-ингибитора, всех иммуноглобулинов, снижение РАИЛ, С3, С3а, С4, С5-компонентов комплемента при нормальной концентрации С1-ингибитора и фактора Н. Стандартное лечение полностью нормализовало уровень IgM, частично (не уровня здоровых доноров) ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ГМ-КСФ, РАИЛ, С4, С5а-компонентов комплемента и повышало содержание ИЛ-4, ИЛ-10, IgA. Введение в стандартную фармакотерапию комбинации гепон, фосфоглив и мексидол, дополнительно нормализовало уровень ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-8, РАИЛ, ИЛ-2, С3а-компонента системы комплемента, в большей степени корригировало концентрацию ИЛ-6, ИЛ-18, ГМ-КСФ, ИФН γ , С3, С5-компонентов комплемента, IgG, IgA, еще больше повышало содержание ИЛ-4, ИЛ-10. Исходя из полученных результатов, сочетание гепона, фосфоглива и мексидола можно рекомендовать для иммунореабилитации больных с внебольничной пневмонией.

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Л.Н. Серикова, Ю.В. Прокофьева, Н.П. Лесная

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Цель: оценка эффективности коррекции иммунных и оксидантных нарушений у больных внебольничной пневмонией с использованием диквертина и дерината. В исследование включались больные с диагнозом внебольничная пневмококковая пневмония средней степени тяжести в возрасте 30–40 лет без сопутствующей соматической патологии, получавших стандартную терапию (цефалоспорины III поколения, муколитики и отхаркивающие средства). При поступлении в клинику, по сравнению со здоровыми донорами, у больных с пневмонией обнаружено повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6), противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10), продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП)), С3, С4-компонентов комплемента и показателей кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, снижение содержания показателей фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов и активности каталазы. Из всего спектра изученных лабораторных показателей стандартное лечение нормализовало только концентрацию ИЛ-10. После применения диквертина (40 мг 4 раза в день № 10) снижалась, но не до уровня контрольной группы, концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, С3-компонента комплемента, АГП. По сравнению с группой пациентов, лечившихся стандартно, нормализовался фагоцитарный индекс, спонтанный и стимулированный зимозаном НСТ-тесты, повышались, но не до уровня здоровых доноров фагоцитарное число. Применение дерината (1,5%–5,0 внутримышечно 1 раз в день № 10) в составе комплексной фармакотерапии у данной категории больных нормализовало концентрацию ИЛ-8 и ИЛ-4, фагоцитарный индекс, показатели НСТ-теста спонтанного, АГП и активность каталазы.

Таким образом, использование дерината у пациентов с внебольничной пневмонией эффективнее, чем использование диквертина, корригирует и нормализует иммунные и оксидантные нарушения у данной категории пациентов.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРЕАПЛАЗМЫ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Л.В. Журило, Л.А. Каминская, В.Н. Мещанинов *ЗАО «Медицинские технологии», многопрофильная клиника «Здоровье 365»; Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия*

Методы "personalized medicine" – новое приоритетное направление. Индивидуальный подбор лекарств необходим в лечении любых заболеваний. Определение чувствительности к антибиотикам инфицированных *Ureaplasma urealyticum* пациентов – залог успешного излечения, минимального побочного действия высокотоксичных препаратов. *U. urealyticum* провоцирует заболевания урогенитального тракта у мужчин и женщин, при беременности представляет реальную опасность для плода. В современном медицинском наблюдении беременных обследование на уреоплазму является обязательным. Проведение микробиологического анализа у 245 пациентов (2013–14 гг.) с использованием наборов реагентов "Mycoplasma System Plus" (Италия), предназначенных для культивирования и количественного определения чувствительности к антибиотикам урогенитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *T. vaginalis*) выявило положительный результат у 119 человек (48,6%), литературные данные 10–80%. Высокий титр обнаружен у 55% обследованных (у 33% титр < 10⁵; у 55% титр < 10⁴). При исследовании чувствительности к применяемым для лечения лекарствам (указаны соответственно концентрация препарата мг/мл, устойчивость %) обнаружены низкая чувствительность: Ofloxacin (1,0, 76%), Erythromycin (8,0, 24%), наименьшая резистентность выявлена по отношению к Tetracycline (4,0, 2%; 8,0, 0%), Minocycline (4,0, 4%; 8,0, 3%) Clindamycin (4,0, 3%), которые рекомендованы для проведения лечения. Результаты совпадают с (Turan H. 2014, Waites, K.B, 2014), свидетельствующие, что тетрациклины высокоактивны в отношении *U. urealyticum*.

ВЕРОЯТНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ФОНЕ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИ УСПЕШНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

А.Ф. Олейник, А.Т. Бешимов, В.Х. Фазылов *Казанский государственный медицинский университет, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, Казань, Россия*

Цель исследования – определить долю пациентов с ВИЧ-инфекцией, достигших оптимальных иммунологических параметров (ОИП): CD4>800мкл⁻¹ или CD4>500мкл⁻¹, ИРИ>1, на фоне проведения вирусологически эффективной АРВТ в зависимости от надира CD4-лимфоцитов. Под наблюдением находилось 118 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 34,6±8,2 лет (61% – мужчины). В 60% случаев путь заражения – парентеральный. Средний стаж инфицирования ВИЧ до начала лечения – 5,99±3,39лет. Все пациенты имели хроническую ВИЧ-инфекцию в стадиях: 3 – 36,5%, 4А – 39%, 4Б – 22%, 4В – 2,5%. Отмечено прогрессирование ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ у 3,4% пациентов. Средняя длительность АРВТ – 2,67±1,43 лет. Схема АРВТ первой линии включала в себя: AZT+3ТС-52,5%, ННИОТ-60%, ИП-37,5%. До начала лечения среднее значение РНК ВИЧ в плазме крови составило 243955±721399 коп/мл, средний уровень CD4-Lph в периферической крови – 212±121,7мкл⁻¹. В зависимости от уровня CD4-Lph до начала АРВТ пациенты были разделены на четыре группы: I – CD4 0–99мкл⁻¹ – 15 (12,7%) человек; II – CD4 100–199 мкл⁻¹ – 51 (43,2%) человек; III – CD4 200–349мкл⁻¹ – 43 (35,4%) человек; IV – CD4>350мкл⁻¹ – 9 (7,6%) человек. Оценка достижения ОИП проводилась через 6 и 12 месяцев лечения, далее ежегодно. Количественное определение РНК ВИЧ выполнялось методом ПЦР; численность CD4-Lph определялась методом проточной цитофлуориметрии. Результаты исследования показали, что доля пациентов, достигших ОИП, минимальна в I группе (13,3% достигли CD4>500 мкл⁻¹), растет в соответствии с увеличением надира CD4 во II и III группах (3,9% и 20,9% достигли CD4>800мкл⁻¹; 11,8% и 25,6% – ИРИ>1; 29,4% и 53,5% – CD4>500мкл⁻¹, соответственно), достигая максимума значений в IV группе (55,6%, 66,7%, 22,2% человек достигли CD4>800мкл⁻¹; ИРИ>1; CD4>500мкл⁻¹, соответственно) (p<0,05). Достижение двух целей одновременно (CD4>800мкл⁻¹+ИРИ>1 и CD4>500мкл⁻¹+ИРИ>1) демонстрирует лишь часть пациентов в группах III и IV (2,3% и 16,3% из III; 33,3% и 22,2% из IV) (p<0,05). Таким образом, лишь половина пациентов (56,7%) достигли ОИП на фоне АРВТ за период наблюдения. Способность иммунной системы к восстановлению пропорциональна уровню CD4-Lph перед началом терапии. Однако даже в группе со стартовым уровнем CD4>350мкл⁻¹ не все пациенты достигают ОИП за указанный период лечения.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ ЗАГРЯЗНЕННОСТЬЮ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА «А» И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ СЕЛЬСКИХ РАЙОНОВ

И.Х. Шуратов, А.К. Рахимбаева, А.С. Жапарова, А.Б. Джумагалиева

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, Алматы, Казахстан

Вирус гепатита А (HAV) долго может сохраняться в воде открытых водоёмов и передаваться с водой детям, вызывая спорадические, иногда и вспышечные, заболевания гепатитом А (ГА). В свете сказанного биомониторинг воды открытых водоёмов на загрязнённость HAV и её связь с заболеваемостью ГА населения является одной из важных задач экологической эпидемиологии. Исследовали на загрязнённость HAV и заболеваемость ГА по территории 6 районов в 3 областях (по 2 района из области). Районы различались уровнем заболеваемости в пределах каждой области и служили взаимоконтролем друг другу. Сопоставляя в них показатели заболеваемости и загрязнённости HAV вычисляли цифровые значения показателей эпидемиологических параметров причинно-следственной связи между изучаемыми переменными: инцидентности ($I=Di/N$); соотношения плотности заболеваемости ($IDR=IDe/IDo$); связанного риска ($AR=Ie-Io$); атрибутивной доли ($AR/Iex100$; отношения шансов

($OR=ab/cd/ad/bc$) (Принципы эпидемиологии. Введение в биостатистику. Атланта, США, 1998). Показатели эпидемиологических параметров по грязным районам по сравнению с «чистыми» в Алматинской области составили: загрязненность – 2,3%; заболеваемость – 75,40/0000; $IDR=1,35$; $AR=19,5$; атрибутивная доля – 25,8%; $OR=1,34$. По Акмолинской области: загрязненность – 2,1%; заболеваемость – 23,10/0000; $IDR=3,08$; $AR=15,6$; атрибутивная доля – 67,3% и по Атырауской области – соответственно 7,8%; 2,710/0000; 3,1; 1,85; 68,5%; 3,17. Во всех исследованиях уровень значимости составлял 0,05. Таким образом, показатели исследуемых параметров соответствуют значениям, подтверждающим наличие причинно-следственной связи между загрязненностью НАВ открытых водоемов и заболеваемостью гепатитом А в изучаемых районах.

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ «С»

Ю.И. Бажора, В.М. Говорун, Е.М. Усыченко, Е.Н. Усыченко

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В настоящее время изучаются регуляторные механизмы взаимодействия различных сигналов, как результат полиморфизма спектра генов у больных ХГС. Одним из таких механизмов является BMP/SMAD сигнальный путь. Известно, что белок SMAD, принадлежащий суперсемейству TGF-лигандов (трансформирующий фактор роста) участвует в регуляции клеточной сигнализации, пролиферации, дифференциации и апоптозе клеток, но патогенетическое значение полиморфизма гена SMAD7 и его роль в различных межгенных взаимодействиях и в различных исходах ХГС изучено недостаточно. Исследован аллельный полиморфизм генов цитокинов IL-4 (C-590T), IL-10 (G-1082A) и гена SMAD7. Под наблюдением находилось 100 жителей Одесского региона, которые состоят на диспансерном учете Одесской городской клинической инфекционной больницы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. По результатам генотипирования: у 48% больных выявлен вирус гепатита С генотип 1b, у 36% больных – генотип 3a, наиболее редко генотип встречались генотип 1b и 2 (12% и 4% соответственно). При анализе полиморфного участка -590 TC IL-4 выявлено преобладание гомозиготного варианта CC (норма) в контрольной группе (88%) в сравнении с исследуемой (65%) ($\chi^2=5,44$). Кроме того, в группе больных HCV-инфекцией отмечалось преобладание гетерозиготной аллели TC в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=7,73$). Таким образом, можно предположить вероятную взаимосвязь гомозиготной аллели и определенной устойчивости к вирусу гепатита С. Установлена более низкая частота GG генотипа IL-10 (1082G/A) у больных хроническим гепатитом С, чем у здоровых лиц: 4% и 48% соответственно ($\chi^2=5,44$). Генотип GA с одинаковой частотой встречался как в группе больных, так и у здоровых индивидуумов. IL-10-1082 AA генотип (мутация) встречался более часто у больных HCV, что подтверждает возможность этой ассоциации с более высокой степенью восприимчивости к HCV-инфекции ($\chi^2=8,55$). При изучении встречаемости аллельных вариантов гена SMAD7 выявлено, что генотип ST встречался у 57% больных, TT – у 23% человек и CC – у 20% человек. В клинической практике выявление и анализ различных генетических вариантов генов цитокинов человека позволит в дальнейшем рассматривать другие механизмы влияния на исходы хронических вирусных гепатитов.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА БРУЦЕЛЛЕЗА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ АНТИГЕНСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ С ЛАТЕКСНЫМ ИММУНОРЕАГЕНТОМ

М.Н. Омарова, Б.В. Каральник, Т.Г. Денисова, Г.Б. Жунусова, Т.И. Туганбаев

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Алматы, Казахстан

Решающее значение для исхода бруцеллезного процесса имеет своевременное использование специфической терапии. Для выявления бруцеллеза у людей и сельскохозяйственных (с/х) животных, которым принадлежит ведущая роль в эпидемиологии и эпизоотологии бруцеллеза необходима ранняя надежная диагностика заболевания. В настоящее время из большого арсенала методов лабораторной диагностики бруцеллеза этим требованиям удовлетворяет разработанный нами ранее метод выявления антигенсвязывающих лимфоцитов. Однако иммунорегент, созданный на основе бычьих эритроцитов в качестве корпускулярного сорбента из-за антигенных перекрестов с клетками людей и животных может давать ложноположительные результаты. Для улучшения метода выявления антигенсвязывающих лимфоцитов у людей и применения его для обследования с/х животных нужен инертный носитель, например: активированный латекс. Для сравнения чувствительности нового латексного иммунореagenta бруцеллезной специфичности с ранее разработанным иммунорегентом на бычьих эритроцитах провели иммунизацию 12 кроликов убитой бруцеллезной вакциной для индукции формирования у них АСЛ (лимфоцитов с рецепторами к иммуногену). При приготовления латексных иммунореагентов бруцеллезной специфичности были использованы активированные латексы с карбокси- и аминогруппами. Для определения оптимальной нагрузочной дозы сенсирина применяли различные концентрации бруцеллезного липополисахарида от 2000 мкг/мл до 16,5 мкг/мл. С каждым из латексных иммунореагентов выполнили реакцию антигенсвязывания с лимфоцитами иммунизированных кроликов. Параллельно с теми же лимфоцитами ставили реакцию антигенсвязывания лимфоцитов с бруцеллезным иммунорегентом на бычьих эритроцитах в оптимальной концентрации сенсирина и постановкой контроля неспецифического связывания. Была выбрана оптимальная доза липополисахарида для нагрузки карбоксированного латекса. Амнированный латекс в варианте создания иммунореagenta без посредника оказался не пригодным. В результате эксперимента был получен латексный иммунорегент бруцеллезной специфичности не отличающийся по чувствительности выявления АСЛ от ранее разработанного на бычьих эритроцитах реагента, но исключающий неспецифическое связывание с лимфоцитами.

АНАЛИЗ УРОВНЯ И ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗОМ НАСЕЛЕНИЯ АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.Ю. Черепанова, М.Н. Омарова, Л.Ж. Оракбай, А.М. Тулеуов

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга, Алматы, Казахстан

В Республике Казахстан (РК), эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу остается напряженной, особенно в сельской местности. Вместе с тем, проводимые противоэпидемические и противоэпизоотические, санитарно-гигиенические и профилактические мероприятия обусловили четкую тенденцию к снижению уровня заболеваемости в целом по стране с 20,1 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 8,47‰ – в 2014 г. с отрицательным темпом прироста (-)57,86%. По данным многолетней заболеваемости одним из регионов РК с высоким уровнем заболеваемости бруцеллезом является Алматинская область. Целью исследования явилось оценка эпидемической ситуации по бруцеллезу в Алматинской области за период 2004–2014 гг. Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Преобладание в сельском хозяйстве Алматинской области животноводства с преимущественным разведением овец и коз, обусловило высокий удельный вес мелкого рогатого скота в структуре источников заражения людей бруцеллезом – 72,51±6,60%. 2. Заболеваемость бруцеллезом населения области в целом за период характеризовалась волнообразной динамикой с превышением среднереспубликанского показателя в 1,2–2,2 раза. В 2004 г. уровень заболеваемости составил 28,95 на 100 тыс. населения со снижением показателя до 19,1 на 100 тыс. населения в 2007 г. В 2008 г. наблюдается подъем заболеваемости до 30,6‰, с небольшим снижением в 2009–2011 гг. до 26,3–27,1‰. В последующие годы периода уровень заболеваемости бруцеллезом в целом по области стабильно снижался с отрицательным темпом прироста в 2014 г. (-) 54,6%. 3. Из числа заболевших бруцеллезом, доля сельских жителей по Алматинской области составляет более 85%, однако в последние годы периода наметилось снижение показателя, что может быть обусловлено вовлечением в эпидемический процесс городских жителей через алиментарный путь заражения при употреблении животноводческой продукции без должной термической обработки. 4. Сравнительная динамика заболеваемости бруцеллезом населения различных возрастных групп показала положительный тренд уровня заболеваемости взрослого и детского населения области с отрицательным темпом прироста (-)45,7% и (-)53,8% соответственно. Удельный вес подростков (15–17 лет) в общем числе заболевших бруцеллезом ниже, чем доля детей до 14 лет, как по области, так и по РК. Однако интенсивный показатель в подростковой группе выше, чем среди детей до 14 лет, а в 2008 и в 2011 гг. он превысил аналогичный показатель и среди взрослого населения (37,2–36,9‰ и 28,2–27,1‰ соответственно). 5. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу отмечается в 8 районах: Аксуском, Алакольском, Енбекшиказахском, Ескельдинском, Кербулакском, Райымбекском, Сарканском и Уйгурском, где средний показатель за период в 1,2–3,3 раза превышает многолетний средний показатель по области, а среднегодовой показатель заболеваемости среди подростков превышает среднеобластной уровень в 2,2–5,3 раза.

ЭНДОХИРУРГИЯ ЭХИНОКОККОЗО ПЕЧЕНИ, ОСЛОЖНЕННОГО ЖЕЛЧНЫМИ СВИЩАМИ

Ф.Г. Назыров, М.М. Акбаров, Е.М. Сайдазимов

Республиканский специализированный центр хирургии им. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

Изучены возможности использования эндовидеальной хирургии при эхинококкозе печени, осложненном желчными свищами. С 1995 года в клинике наряду с традиционными способами хирургического лечения кист печени стали впервые применять лапароскопическую эхинококкэктомию. Малоинвазивная технология применена у 62 больных, из них мужчин – 26, женщин – 36, возраст варьировал от 12 до 50 лет. Нами используется техника PAIR, пункция кисты выполняется через печеночную ткань с целью профилактики попадания содержимого кисты в брюшную полость либо специальным троакаром-присоской, представляющим собой троакар со стилетом и пункционной иглой. После пункции эвакуируется 10–20 мл содержимого кисты на экспресс-диагностику. После ее полного опорожнения и отсутствия следов желчи, при помощи аквапуратора вводится двукратно 76% этиловый спирт, затем 20–30% раствор натрия хлорида, а при наличии желчного свища – стерильный концентрированный глицерин с целью предупреждения развития склерозирующего холангита. Далее хитиновая оболочка отделяется от фиброзной капсулы и при помощи вакуум-аспиратора через 10 мм трубку хитиновая оболочка эвакуируется из брюшной полости. Проводится эндовидеоскопия остаточной полости на наличие желчных свищей, фрагментов хитиновой оболочки. У 3 больных при эндовидеоскопии остаточной полости удалось выявить желчные свищи. В одном случае выполнили контактную диатермокоагуляцию шаровидным электродом желчного свища, диаметр которого не превышал 1 мм. В одном случае желчный свищ диаметром до 0,3 см располагался в области дна в виде сосочка, на который удалось наложить две 5 мм клипсы на всем его протяжении. В одном случае выполнено ушивание желчного свища с дополнительной коагуляцией свищевого отверстия. Операцию завершали частичной перицистэктомией с абдоминализацией остаточной полости и подведением дренажной трубки. Во всех случаях в интра- и послеоперационном периодах желчеистечения не наблюдалось. При контрольном УЗИ размеры остаточной полости не превышали 10% от первоначального объема кисты. У всех больных отделяемое по дренажам имело серозный характер без признаков инфицирования. Следует отметить, что не всегда удается при ревизии остаточной полости только в одном наблюдении отмечалась примесь желчи до 15–20 мл за сутки по дренажной трубке, установленной в остаточной полости отмечено. Интраоперационно у данной больной при видеоскопии остаточной полости желчные

свищи выявлены не были. В послеоперационном периоде больной проводилась консервативная терапия и в последующем желчный свищ самостоятельно закрылся на 13 сутки после операции.

Накопленный нами опыт показал, что при солитарных эхинококковых кистах небольших размеров, осложненных желчными свищами в арсенале различных методических и технических приемов, возможно присутствие эндоскопических технологий. По своей эффективности видеолaparоскопические методы не уступают традиционным методам, наряду с тем являясь менее травматичным, сопровождаются лучшими отдаленными результатами.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИФFUЗНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ НА РИСК ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ РЕЗЕКЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПЕЧЕНИ

Ф.Г. Назыров, М.М. Акбаров, М.Ш. Нишанов, Е.М. Сайдазимов, Ю.У. Хакимов

Республиканский специализированный центр хирургии им. В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан

Улучшение технических аспектов выполнения резекций печени позволило нивелировать риск многих специфических пострезекционных осложнений. Однако среди последних до настоящего момента сложной проблемой остается пострезекционная печеночная недостаточность (ППН), которая на фоне диффузных изменений в печени значительно усложняет послеоперационный период. Изучено влияние сопутствующей хронической диффузной патологии печени на результаты резекций, выполненных по поводу доброкачественных и злокачественных очаговых образований печени. Для оценки влияния хронического диффузного процесса в печени на частоту осложнений резекций печени анализирована контрольная группа больных (81 пациент), оперированных в отделении хирургии печени и желчных путей и в отделении хирургии портальной гипертензии и панкреатодуоденальной зоны за период с 1998 по 2009 гг. Больные были распределены на группу с сопутствующей диффузной патологией печени (хронические вирусные гепатиты и жировой гепатоз) – 53 пациента (65,4%) и группу из 28 больных без сопутствующей патологии печени. Исследование частоты ППН показало, что развитие этого грозного осложнения в ранний послеоперационный период отчетливо коррелирует с наличием диффузной патологии печени. В группе больных без хронической патологии печени ППН встречалась в 2 случаях на фоне обширных резекций печени, что составило 7,1% (2/28). В группе больных с сопутствующей патологией печени, частота ППН различной степени тяжести составила 18,9% (10/53). Общая частота развития ППН в группах исследования составила 14,8% (12/81). На фоне обширных резекций печени, частота ППН, осложняло послеоперационный период, более чем вдвое чаще при наличии хронической патологии печени, 28,6% против 13,3% (8/28 против 2/13). При сегментарных резекциях ППН имела место только лишь в группе больных с хроническими патологиями в печени и составила 8,0%. Наличие сопутствующей хронической диффузной патологии печени обуславливает достоверное снижение функционального статуса гепатоцитов, что отражает снижение фракции печеночной экстракции на 17,1% ($67,5 \pm 2,3\%$ против $81,4 \pm 1,9\%$) и увеличение периода полувыведения радиофармпрепарата на 26,5% ($37,2 \pm 1,7$ мин против $29,4 \pm 1,2$ мин) ($p < 0,001$) по отношению к группе без паренхиматозных процессов.

Выполнение резекционных вмешательств при очаговых заболеваниях печени на фоне хронической диффузной патологии печени увеличивает риск развития ППН, что связано со сниженным функциональным резервом гепатоцитов и замедлением компенсаторного процесса регенерации.

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ СТУДЕНТОВ О ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

С.Г. Гулиева

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

С отменой в 2015 году обязательных занятий по физической культуре и соответственно ликвидацией специальной медицинской группы в вузах Азербайджана, актуальность расширения сети лечебно-реабилитационных учреждений в республике возросла. Хотя ежегодно создаются все новые реабилитационные центры различного профиля, как в городских условиях, так и в загородных и сельских местностях, потребность в их услугах неуклонно растет. Цель настоящего исследования – оценка возможностей студенческой молодежи, нуждающейся в реабилитации после перенесенных заболеваний и травм, получать соответствующее восстановительное лечение в близко расположенных специализированных учреждениях без отрыва от учебы, а также изучение информированности студентов об их наличии. Было проведено анкетирование 62 студентов II–III курса Азербайджанского медицинского университета, которые при медицинском осмотре на I курсе по состоянию здоровья были отнесены в специальную медицинскую группу. Студенты были разделены на две группы: в группу А были включены местные студенты ($n=32$), в группу В – иногородние студенты ($n=30$). Вопросы в анкете касались состояния здоровья, лечения студентов, наличия у них сведений о местонахождении соответствующих лечебно-реабилитационных учреждений требуемого профиля, а также достаточного количества свободного времени для обращения в эти учреждения. Установлено, что в группе А 15,6% студентов ранее получали квалифицированную медицинскую помощь в столичных и загородных лечебно-реабилитационных учреждениях соответствующего профиля, еще 25,0% знали об их существовании и местонахождении, однако по ряду причин не имели возможности обратиться к их помощи. В группе В обращаемость и информированность студентов составляла 6,7% и 3,3% соответственно.

Результаты проведенного исследования позволили выработать рекомендации по проведению санитарно-просветительной работы для повышения информированности студентов о наличии и местонахождении соответствующих учреждений, оказывающих лечебно-реабилитационную помощь студентам вузов после перенесенных заболеваний и травм и обеспечения ее доступности.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИАРАЛЬЯ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ

Б.С. Жумалиев, Т.Ф. Машина, И.А. Калиева

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Караганда, Казахстан

Среди экологических факторов, влияющих на состояние здоровья населения Приаралья, следует отметить дефицит доброкачественной питьевой воды, усиление солепылевыноса с осушенного дна Аральского моря, массированное засоление земель, химическое загрязнение природных сред (воды, воздуха, почвы, растений), повышение сухости воздуха, сильные перепады температур. Разумеется, что масштабы катастрофы Приаралья нуждаются в более подробном описании многофакторной природы и последствий этого бедствия. Особое внимание, привлекают проблемы качества здоровья населения в экологически неблагополучных регионах Приаралья. Интенсивное длительное воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды сопровождается перенапряжением и нарушением адаптивных возможностей организма, что может привести к срыву адаптации, развитию предболезненных состояний и хронизации основных патологических процессов, которые вследствие этого по существу являются экологически обусловленными. Особую актуальность в ранней диагностике заболеваний приобретает доклинический подход, позволяющий при проведении профилактических осмотров населения выявить донозологические изменения и бессимптомные стадии заболеваний. Значительное увеличение объема данных о состоянии здоровья населения и окружающей среде позволяет наиболее точно и корректно, с учетом причинно-следственных связей оценивать индивидуальное здоровье на донозологическом уровне. Полученные результаты позволят, на основании новых научных данных, провести практические мероприятия по совершенствованию профилактики, а также дать оценку донозологического состояния и разработать новые подходы к организации реабилитационной помощи лицам, проживающим в районах Приаралья с различной степенью воздействия экотопогенных факторов.

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ УРБАНИЗИРОВАННЫХ ТЕРРИТОРИЙ

З.И. Намазбаева

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Караганда, Казахстан

Проведен микроэлементный анализ крови у взрослого населения, проживающего в кризисной зоне Приаралья. Выявлен дисбаланс микроэлементов (МЭ) в организме, что проявляется повышением меди и снижением цинка, селена, йода. Нарушение микроэлементного состава крови является объективным критерием возникновения различной экологообусловленной патологии. Нами было обследовано 882 взрослых в возрасте от 20 до 69 лет, проживающих на экологически неблагополучном регионе – кризисной зоне Приаралье. При частотном анализе выявлен, что у взрослого населения 20–69 лет наблюдается повышенное содержание меди в крови, что характерно для 50,1% женщин и 50,7% мужчин. Пониженное содержание цинка (у 68,7% женщин и у 70,7% мужчин), селена (у 66,6% женщин и у 76,2% мужчин), йода (у 19,1% женщин и у 23,5% мужчин). Формированию дефицита способствует неполноценное питание, нарушение кишечного всасывания и повышенная потеря МЭ через ЖКТ. Микроэлементы входят в состав многих ферментативных систем организма. Примером такого участия может быть система антиоксидантов. Ключевым звеном этой системы является фермент супероксиддисмутаза., (Cu/Zn-зависимая). В ходе воспалительных реакций процессы генерации активных радикалов усиливаются. Возникает риск повреждения собственных мембранных структур организма, предотвращаемый ферментами антиоксидантной системы. Баланс между активностью прооксидантных и антиоксидантных ферментов является необходимым условием оптимального состояния и целостности клеточных мембран. В то же время дефицит микроэлементов может приводить у обследуемого населения недостаточности потенциала естественных антиоксидантов. Дефицит цинка отрицательно сказывается на функции практической всех органов и систем человеческого организма. При дефиците йода угнетается синтез гормонов щитовидной железы, по механизму отрицательной обратной связи увеличивается продукция ТТГ. Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что дисбаланс МЭ в организме приводит к серьезным заболеваниям. Поскольку микроэлементы в живых системах не синтезируются, для поддержания нормального обмена необходимо обеспечить их сбалансированное поступление в организм.

АНАЛИЗ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО КАЗАХСТАНА

Д.Т. Амирханова, В.М. Цой, М.Г. Аскарбекова

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Актуальным является изучение уровня физической активности (ФА) среди городского и сельского населения Центрального Казахстана, для оценки взаимосвязи с рисками возникновения социально-значимых заболеваний. Цель исследования: оценить уровень ФА среди населения Центрального Казахстана. Выборка состояла из 1868 респондентов в возрасте 18–65 лет из двух городских (г. Балхаш и г. Сарань) и двух сельских районов (Жана-Аркский и Осакаровский районы) Карагандинской области, Центральный Казахстан. Из общей выборки выбыло 634 респондентов по причине неполного объема ответов на поставленные вопросы, либо отказа от ответа. Таким образом, было опрошено 1234 респондентов (город – 685, село – 549). Опрос респондентов, проводился с помощью Международного опросника IPAQ. Согласно ключу к опроснику использовалась формула, выделяющая три категории ФА: высокая – ≥ 3000 MET мин/нед., средняя – 600–3000 MET мин/нед., низкая – 0–600 MET мин/нед. Полученные данные, выраженные в MET мин/нед были обработаны в программе Statistica v6.0.

Среди городского населения высокая ФА установлена у 524 (80,8%) респондентов, среднее значение в единицах MET – 16555,29; средняя у 128 (16%) – 1545,621 MET и низкая ФА у 33 (3,2%) – 372,2672 MET. Среди жителей села высокая ФА установлена у 492 (87,8%) – 14279,5 MET, средняя у 38 (7,3%) – 1385,508 MET, и низкий уровень ФА у 19 (4,9%) – 310,1889 MET. Средний балл, характеризующий высокую и низкую ФА, был достоверно выше среди городского населения ($p < 0,01$). Среди городского и сельского населения выявлено преобладание физического характера труда – 57,9% и 64,2% соответственно, что возможно обуславливает высокий уровень физической активности у опрошенных. Проживание в частном доме у 72,7% респондентов жителей села может быть дополнительным фактором физической нагрузки. Таким образом, среди городского и сельского населения Центрального Казахстана установлен высокий уровень физической активности, обусловленный преобладанием физического характера труда среди опрошенных респондентов. Процент лиц, имеющих высокую физическую активность выше в сельской местности, по сравнению с городским населением.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗОНАХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО БЕДСТВИЯ ПРИАРАЛЬЯ

Л.К. Ибраева, Ж.М. Мутайхан, А.У. Аманбекова, Л.Ш. Сексенова

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Караганда, Казахстан

Цель исследования – определение наличия метаболического синдрома у лиц молодого возраста, проживающих в зоне экологического бедствия Приаралья. Для исследования был выбран поселок Айтеке-би Кызылординской области. Критерием включения человека в обследование являлась длительность проживания в зоне экологического бедствия не менее 5 лет, отсутствие контакта на рабочем месте с производственными факторами выше 2 класса вредности и опасности. Набор в группы взрослого населения был осуществлен по принципу стратификации (по полу) и квотной равной выборки для мужчин и женщин в возрасте от 18 до 39 лет. Обследовано 302 человека. Исследования проведены на базе поликлиники поселка, обследование включало осмотр терапевта, определение индекса массы тела, липидного спектра крови, электрокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование почек. Клиническое обследование пациентов осуществлялось посредством стандартного сбора жалоб и анамнеза, а также объективного физикального исследования основных органов и систем. Диагнозы были выставлены с учетом диагностических критериев. Среди лиц молодого возраста наиболее часто встречалась артериальная гипертония (26%). Среди них у 37% обследованных лиц был повышенный индекс массы тела, у 54% выявлен латентно текущий пиелонефрит с наличием скудных жалоб и расширением чашечно-лоханочной системы при ультразвуковом исследовании, у 46% – гипертрофия миокарда левого желудочка, у 65% – гиперхолестеринемия и у 52% – гипертриглицеридемия. Анализ питания показал преобладание в рационе у этих лиц мясных, рыбных, молочных продуктов домашнего изготовления, а также употребление рафинированных углеводов с низким содержанием клетчатки. Таким образом, у молодых людей в возрасте 18–39 лет отмечается сочетание артериальной гипертонии, повышенного индекса массы тела, гиперхолестеринемии. Это свидетельствует о развитии у данных лиц метаболического синдрома, требующего подбора адекватной терапии.

КАРТИРОВАНИЕ ТЕРРИТОРИЙ ГОРОДОВ И ПОСЕЛКОВ ПРИАРАЛЬЯ ПО СОСТОЯНИЮ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

О.В. Гребенева, М.Б. Отарбаева, Н.М. Жанбасинова, Е.Ю. Иванова

Национальный центр гигиены труда и профессиональной заболеваемости, Караганда, Казахстан

Наступление пустыни в регионе Приаралья определяет актуальность доступа населения к чистой воде, как и для многих людей в нашем мире. В связи со сложившейся ситуацией ООН провозгласила 2006–2015 гг. Всемирным десятилетием мероприятий «Вода для жизни». Как известно, оценка экологических условий проживания включает покомпонентную оценку воздействия качества питьевой воды на уровень здоровья человека. Цель: разработать карты экологического загрязнения питьевой воды в населенных пунктах Приаралья на основе программного продукта (ПП) по визуализации экологической информации на картографической системе выбранных территорий. Разработанный нами ПП позволяет накапливать, сортировать, готовить числовой материал для визуализации загрязнения и выделять на территории поселковой и городской застройки зоны с различным экологическим риском проживания населения. Зоны загрязнения были выделены на территориях 5 населенных пунктов Приаралья по данным интегрального показателя загрязнения питьевой воды тяжелыми металлами. Качество водопроводной воды в городах и поселках Приаралья в летнее время года соответствовало уровню чистоты I–III класса, что было более низким, чем в зимнее время. Наиболее некачественной оказалась водопроводная вода в г. Шалкар, где водой I–II класса обеспечено население только 78,6%, а водой III класса – 21,4% территории поселка. Снижение класса чистоты воды определялось наличием никеля и ртути, которые незначительно, но превышали допустимые уровни санитарных нормативов. В остальных населенных пунктах Актюбинской, Южно-Казахстанской и Карагандинской областей уровень интегрального загрязнения воды металлами в летнее время был низким, но в отдельных пробах отмечали небольшое повышение (до 1,4 ПДК) содержания ряда металлов: в п. Ирғиз мышьяка и никеля, в г. Арыс – хрома, в п. Улытау – никеля, а в п. Атасу – хрома, ртути, марганца и цинка.

Таким образом, наличие повышенных уровней тяжелых металлов в питьевой воде отражает возрастающий в летнее время дебит воды в открытых источниках водопользования Приаралья.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО ОПРОСА НАСЕЛЕНИЯ ПОСЕЛКА АТАСУ

Д.С. Абитаев, С.Ш. Атшабарова, А. Гайсин, М.С. Рахимбеков, Б.Б. Рахметуллаев, М.К. Шалова, М. Игембаева
Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний? Караганда, Казахстан

В последнее время методы социально-гигиенических исследований, такие как анкетирование, тестирование и др. все чаще используются в учреждениях здравоохранения для оценки и прогноза состояния здоровья населения и среды обитания, установления вредного воздействия ее фактора на человека. Для исследования был выбран поселок Атасу Карагандинской области. В анкетном опросе принимало участие 1512 человек в возрасте от 18 до 69 лет. По своему социально-демографическому положению респонденты представлены следующим образом: 41,27±1,6% опрошенных составили мужчины и 58,73±1,6% женщины. Основная масса населения п. Атасу, как основной источник дохода, указывает на самозанятность 66,5±1,47%, на заработную плату живут 16,22±0,90% респондентов. Случайные заработки, то есть, не постоянные, носящие спорадический характер указывают 22,4±1,22% опрошенных лиц. Довольно низкий процент лиц имеющих доход с личного хозяйства 6,15±0,38%. Менее 9% опрошенных, указывали на социальные выплаты, как источник основного дохода в семье. Несмотря на общее благополучие в поселке, более четверти населения 21,43±1,11% указывают среднемесячный доход на каждого члена семьи до 10 тыс. тенге, что является довольно низким показателем. При этом 35,98±1,52% опрошенных 50–70% своего дохода тратят на продукты питания. Таким образом, большинство населения практически не используют шансы на относительно лучшее выживание, в частности не занимаются выращиванием овощей и фруктов на своем приусадебном участке, а также содержанием скота и птицы.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НАСЕЛЕНИЯ ПОСЕЛКА АЙТЕКЕ-БИ АРАЛЬСКОГО РЕГИОНА

Ш.Б. Баттакова, А.К. Жумартова

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Караганда, Казахстан

Экология и здоровье человека – одна из актуальных проблем, к которой в настоящее время привлечено внимание общественности как Республики Казахстан, так и всего мирового сообщества. Одним из таких проблемных регионов является область высыхания Аральского моря – крупнейшая экологическая катастрофа антропогенного происхождения. В поселке Айтеке-би было обследовано 912 человек, из них 328 мужчин, 584 женщины. Проведенный анализ данных скринингового исследования неврологического статуса выявили, что 351 человек (38,4±2,1%) были здоровы, из них 102 мужчин (31,11±2,6%), 249 женщин (43,0±2,0%). Остальные 561 человек (61,5±2,1%) расценены как больные, у которых было следующее распределение выявленных патологии нервной системы (по классам МКБ): 50,1±2,1% – с цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), 32,3±2,0% – с энцефалопатией неуточненного генеза, 9,6±1,2% – вертеброгенная патология и 8,0±1,2% – различные нейропатии. В результате анализа выявлено, что у женщин (65,1±2,6%) чаще, чем у мужчин встречались ЦВЗ (27,9±3,0%). Распределение вертеброгенной патологии совпадали у мужчин и у женщин (12,0±2,2% и 8,1±1,5%), различные нейропатии выявлены у 27 мужчин (12,0±2,2%) и у 18 женщин (5,8±1,3%). Таким образом, по результатам клинко-неврологического исследования населения в поселке Айтеке-би было выявлено, что 38,5% обследованных лиц оказались здоровыми, а 61,5% был поставлен диагноз. Выявлено, что женщины болеют чаще (97,7%), чем мужчины (89,9%). По встречаемости классов нозологий на I месте были ЦВЗ (50,1±2,1%), на II месте – энцефалопатии неуточненного генеза (32,3±2,0%), III место – вертеброгенная патология (9,6±1,2%) и IV место – различные нейропатии (8,0±1,2%).

Выполненные исследования позволяют оценить комплексное влияние факторов среды обитания и социальной организации жизни населения на состояние его здоровья. Это будет служить основой для обоснования и разработки организационных мероприятий по его профилактике, по совершенствованию безопасности санитарно-эпидемиологических условий жизни.

ИЗМЕНЕНИЕ КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ ПРИ ДИСКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НАСЕЛЕНИЯ ПРИАРАЛЬЯ (ПОСЕЛОК АЙТЕКЕ-БИ)

Ш.Б. Баттакова, А.Р. Тусупбаева

Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний, Караганда, Казахстан

Одним из кризисных регионов Казахстана признана зона Приаралья. Неблагоприятное действие экологических факторов проявляется увеличением нарушений со стороны центральной нервной системы (психические расстройства, снижение интеллекта). Актуальность исследования состояния психики людей, проживающих на территориях экологического неблагополучия, определяется необходимостью сохранения в условиях глобального экологического кризиса физических и психических возможностей человека, составляющих, по большому счету, главный ресурс развития любой страны, основу и гарантию ее социальной безопасности. Изучение особенностей когнитивного статуса и эмоциональной сферы при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у жителей п. Айтеке би. По результатам клинко-неврологических исследований населения п. Айтеке би среди обследованных 530 человек было выявлено 249 (47%) здоровых, а остальные 281 (53%) расценены как больные с ДЭ различной стадии. При определении кратковременной памяти на слова (КПС) у мужчин с ДЭ I стадии средняя величина (Me) составила 0,7 (min – 0,4), долговременная память на слова (ДПС) – 0,3 (02). При ДЭ II стадии средние величины (Me) кратковременной и долговременной памяти на числа составили 0,6 (0,4) и 0,2 (0) соответственно. Тесты на объем внимания у мужчин при ДЭ

I стадии средняя величина (Me) составила 11,0 (min – 7,0), при ДЭ II стадии – 4,5 (min – 3). У женщин отличия были более выраженными во всех двух стадиях ДЭ и достоверно отличались ($p < 0,02$). Следовательно, состояние памяти и объем внимания равномерно падали с нарастанием тяжести заболевания. Оценка психологического состояния по шкале Спилберга выявила преобладание высокой личностной тревожности (ЛТ) у мужчин, которая составила 55%, при этом умеренная тревожность составила 29%, низкая – 16%, а у женщин преобладали высокая (39%) и умеренная (34%) ЛТ. Таким образом, ДЭ II стадии протекала наиболее выраженными когнитивными и эмоциональными расстройствами, которые определяли выраженность клинических проявлений и этапы прогрессирования основного заболевания.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ В ПОСЕЛКЕ АЙТЕКЕ-БИ АРАЛЬСКОГО РЕГИОНА КАЗАХСТАНА

Г.Р. Хантурина, Г.Ж. Сейткасымова, И.А. Федорова, Н.Ж. Амирханова, Т.А. Кызылтаева

Национальный центр гигиены труда и профзаболеваний, Казахстан, Караганда

По результатам лабораторных исследований во всех пробах питьевой воды, отобранных в теплый период 2014 г. не отмечалось превышения ПДК по содержанию марганца, свинца, ртути, селена, ванадия, ПАВ, никеля, железа, цинка, кобальта, а также нитратов, фосфатов, хлоридов, сульфатов, кроме показателя сухого остатка. В 45,5% пробах имеется превышение сухого остатка, средний показатель – 1022,7 мг/л при ПДК не более 1000 мг/л. Индекс загрязнения питьевой воды тяжелыми металлами (ИЗВ т. м.) в п. Айтеке-би в анализируемый период был низким – 0,5 у.е., что дает возможность отнести питьевую воду этого поселка ко II классу качества, вода чистая. Однако содержание хрома было выше нормы и составило 1,8 кратности ПДК, содержание кадмия было на уровне нормы и составило 1,0 ПДК. По органолептическим свойствам (вкус, запах, цветность, мутность) питьевая вода в данном населенном пункте соответствовала норме. Таким образом, индекс загрязнения питьевой воды тяжелыми металлами (ИЗВ т. м.) в поселке Айтеке-би в летний период 2014 г. был низким – 0,5 у.е., т. е. II класс качества (вода чистая), при том, что содержание хрома в питьевой воде было 1,8 кратности ПДК, содержание кадмия было на границе ПДК – 1,0, сухой остаток 1,02 кратности ПДК.

ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

М.А. Газалиева, Н.Ш. Ахметова, Б.К. Жумабекова

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Цель – изучение репродуктивного здоровья у рабочих при воздействии вредных факторов бериллиевого производства. Обследованы 27 рабочих бериллиевого производства АО «Ульбинский металлургический завод» РК в возрасте 20–43 лет, которые были разделены по стажу работы. Контрольная группа – 25 практически здоровых лиц, не имеющих контакта с вредными факторами производства. Для изучения генеративной функции проведены макроскопическое и микроскопическое исследования эякулята. Изучали состояние окислительного метаболизма в половых клетках. Статистическая обработка результатов проводилась методами параметрической статистики с оценкой значимости различий по Стьюденту, коэффициента корреляции по Спирмену (k_s), использовались непараметрические критерии: пакет Excel (Microsoft) и Statistica 5.0 (StatSoft). Полученные данные показали нарушение интегральных характеристик эякулята у мужчин, работающих в контакте с соединениями бериллия. Так, у лиц I группы выявлен высокий процент полиспермии (37,5%), у лиц III группы – высокий процент олигоспермии (70,0%). Кроме того, во всех трех группах наблюдался эякулят с пониженной плодovitостью. Сопоставление характера изменений активности ферментов в спермиях обследованных лиц имело тенденцию снижения активности каталазы и глутатионпероксидазы, более выраженная супрессия последней отмечалась у лиц I группы, для каталазы – III группы. Значительное уменьшение активности АДА в 6,2 раза выявлено у мужчин I группы по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Таким образом, соединения бериллия оказывают повреждающее действие на репродуктивную систему рабочих, что сопровождается нарушением генеративной функции, в частности угнетением сперматогенеза, и индуцируют каскад сложных метаболических нарушений, отражающихся на процессах ПОЛ и активности ферментов АОЗ. Воздействие химических факторов бериллиевого производства с репротоксическим действием приводит к угнетению процессов сперматогенеза. Значительные изменения в репродуктивной системе происходят на начальном этапе адаптации организма к вредным факторам производственной среды.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

М.Н. Омарова, Е.Ж. Жаркинов, М.М. Калимолдин, А.С. Катчибаева, Л.С. Шарасулова

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Алматы, Казахстан

Экологическую радиационную ситуацию во многих населённых пунктах ВКО следует считать неблагоприятной, потому что практически во всех случаях рекомендованный предел облучения населения превышен. Причём это имеет место, как у взрослых, так и у детей. В целом санитарно-эпидемиологическая ситуация, сложившаяся вокруг Семипалатинского ядерного полигона в течение 40 лет, нанесла здоровью населения региона невосполнимый ущерб, объём которого до настоящего времени точно не определён. Одной из объективных причин такого внимания к этой проблеме является современный научно-технический прогресс. Высокие темпы развития в последние годы

промышленности, сельского хозяйства, транспорта, энергетики, атомной промышленности, исследовательские работы по совершенствованию ядерного оружия. Всё это непрерывно вносит в окружающую среду большое количество радиоактивных веществ и в конечном итоге привело к появлению регионов с повышенным уровнем радиации – как кратковременным, так и постоянным. Большое количество людей вынуждено жить в районах, где уровень радиации достигает предела допустимой дозы. Многие населённые пункты южных районов Восточно-Казахстанской области (ВКО), пострадавшие от испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, подверглись также воздействию облучения в результате ядерных взрывов Лооб-Норского полигона. Экологическая оценка радиоактивного загрязнения почв селитебных территорий проводится по двум основным показателям: мощности экспозиционной дозы на уровне 1 м от поверхности почвы (МкР/час) и степени радиоактивного загрязнения по отдельным радиоизотопам (кюри/км²). Основной критерий, характеризующий степень радиоэкологической безопасности человека, проживающего на загрязнённой территории – среднегодовое значение эффективной дозы. Единицей эффективной дозы является зиверт (Зв). Для оценки общих последствий облучения населения в случае проживания на загрязнённой территории используется коллективная эффективная доза, которая представляет собой произведение средней эффективной дозы по группе людей на число индивидуумов в этой группе. Международной комиссией по радиологической защите (МК РЗ) рекомендована в качестве предела дозы облучения населения – доза, равная 1 м Зв/год (0,1 бэр/год). Территории, в пределах которых среднегодовые значения дополнительной эффективной дозы облучения человека не превышают 1 м Зв, относятся к территориям с относительно благополучной экологической обстановкой. Территории, в пределах которых среднегодовые значения эффективной дозы облучения могут превысить 5 м Зв, а также в диапазоне доз до 10 м Зв, необходимо относить к территориям чрезвычайной экологической ситуации. Уровень индивидуального риска на этих территориях возрастает до 0,001 год. Территории, в пределах которых среднегодовые значения эффективной зоны облучения могут превысить 10 м Зв, относят к территориям экологического бедствия. Естественная радиоактивность территории ВКО обусловлена элементами урано-радиевого и ториевого рядов. До конца не выяснены все стороны многочисленного влияния экологической ситуации на здоровье населения региона не только близлежащих, но и более отдалённых районов. Сейчас наступил период проявления радиации в третьем поколении людей.

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.Ж. Оракбай, Л.Ю. Черепанова, Ж.С. Байшуакова

Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Алматы, Казахстан

Одним из важнейших направлений гендерно ориентированной социальной политики государства является повышение продолжительности здоровой, трудоспособной, социально активной жизни населения и репродуктивного здоровья женщин и мужчин. В этом аспекте изучение структуры причин преждевременной смертности населения в разрезе половозрастных групп имеет большое научное значение.

Анализ преждевременной смертности сельского населения Южно-Казахстанской области (ЮКО) по причинам смерти в возрастно-половом аспекте за десятилетний период позволил сделать следующие выводы. (1) Уровень смертности лиц трудоспособного возраста в сельской местности оставался стабильным и варьировал в пределах 33,71%–35,86% от общего числа умерших. В структуре причин смерти ведущее место занимают предотвратимые причины – болезни системы кровообращения, травмы и несчастные случаи, болезни системы пищеварения. (2) Уровень смертности от болезней системы кровообращения среди лиц мужского пола во всех возрастных группах в 1,7–2,4 раза превышает таковой у женщин. Наибольшее превышение показателя отмечается в группах 40–49 лет и 50–59 лет. (3) Травмы и отравления более чем в 4 раза чаще являлись причиной смерти у мужчин по сравнению с женщинами. Лидирующие позиции занимают дорожно-транспортные происшествия и самоубийства. Динамика смертности в результате ДТП в возрастном диапазоне 20–49 лет у лиц обоего пола стабильна с незначительным снижением за период. Доля самоубийств среди женщин несколько превышает таковую у мужчин, особенно в молодых возрастных группах, отмечается рост показателя с темпом прироста +43,3%. (4) Третье место в структуре причин смерти среди лиц 30–49 лет занимают болезни системы пищеварения. Ведущей причиной смерти являются болезни печени, как у мужчин, так и у женщин, особое внимание необходимо обратить на возраст 20–29 лет и 50–59 лет, где они составляют абсолютное большинство среди всех причин смерти по классу болезней пищеварения. (5) Первое ранговое место среди причин онкологической смертности у лиц обоего пола трудоспособного возраста в сельской местности принадлежит злокачественным новообразованиям желудка. На II месте у мужчин находятся болезни органов дыхания, удельный вес которых за период 2010–2012 гг. остался практически без изменения – 17,4% и 17,2% соответственно. У жительниц села, II и III место занимают злокачественные новообразования молочной железы и женской половой сферы с вариациями рангового места и ростом показателя +4,17% и +54,34% соответственно.

Полученные результаты показывают актуальность разработки и внедрения в сельской местности комплексных медико-социальных программ, направленных на снижение предотвратимой смертности среди лиц трудоспособного возраста от ведущих причин – болезней системы кровообращения, новообразований, болезней системы пищеварения, травм и отравлений. Необходимо совершенствовать профилактику и методы раннего выявления онкологических заболеваний, туберкулеза. Своевременно выявлять лиц группы риска, склонных к суициду, в связи с чем, необходимо повышать уровень доступности психологической и психиатрической помощи сельскому населению.

ОСОБЕННОСТИ КЛИМАТА ТЕРРИТОРИЙ ПРИАРАЛЬЯ

К.З. Сакиев, З.Т. Мухаметжанова, А.Ж. Шадетова, З.А. Диханова, Б.Ж. Алтаева, А.К. Исакова, Б.Г. Мукашева
Национальный центр гигиены труда и профзаболеваний, Караганда, Казахстан

Одним из негативных последствий антропогенного воздействия является снижение уровня Аральского моря, который способствовал изменению климата территорий Приаралья. Цель: изучение изменений параметров климата на территории Приаралья в теплый период года. Изучение климатических факторов изучаемых территорий Приаралья за период с 2004 по 2013 гг. выявил положительные аномалии температур (в пределах 1–2°C) на большей части изучаемых территории Кызылординской (г. Аральск, поселки Айтеке-би, Жосалы, Жалагаш и Шиели) области. Результаты краткосрочных исследований климатических параметров территорий Приаралья в теплый период года показали, что климат выражается в резкой смене суточной температуры и влажности воздуха. Высокие значения температуры воздуха до 39°C с низкими значениями относительной влажности воздуха от 10% обуславливают сухой климат в данной местности. На территориях поселков с большим озеленением с менее уплотненной застройкой и нахождением вблизи реки Сырдарья отмечались более низкая температура и высокая влажность воздуха. Для ветрового режима п. Айтеке-би, п. Жосалы, п. Жалагаш и п. Шиели характерна скорость ветра от 1 м/с до 6 м/с, с господствующим влиянием ветра северо-восточного направления. Для города Аральск в изучаемый период характерны ветры южного и юго-западного направлений со скоростью ветра от 1 до 12 м/с. Из-за южного нахождения Аральского моря по отношению к городу и общего уклона местности к морю, ветры со скоростью 12 м/с приносили пески со дна высохшего моря. В теплое время года на территории Приаралья наблюдаются пыльные бури. С оголенного морского дна Аральского моря ветрами разносится большое количество соли и пыли с частицами песка.

Таким образом, климатические особенности территорий Приаралья зависят от местного рельефа, застройки жилого массива, озеленения и расположения водных объектов. Вместе с повышенной температурой воздуха ветровой режим территорий Приаралья в теплый период года создает благоприятные условия для загрязнения воздушного бассейна, что оказывает отрицательное влияние на здоровье жителей.

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ КРИОТЕРАПИИ

И.Ю. Карась *Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского ФСБ России, Сочи, Россия*

Изучали влияние разных режимов ОКТ на состояние клеточного иммунитета (МАТ “IMK Plus”, “Becton Dickinson”, США) методом проточной цитометрии (“FACSCalibur”) в 4 этапа: I – до принятия процедур, II – после 1-ой, III – после курса ОКТ, IV – через 2 недели после ОКТ. Для статистического анализа использовали критерии Стьюдента, Фишера, Манн–Уитни, Хи-квадрата, корреляционный анализ. Всего обследовано 88 добровольцев, в трех режимах воздействия. 1 – ежедневно 1 процедура в день; 2 – через день, 3 – ежедневно 2 процедуры в день. Курс 10 дней. В общей группе позитивное воздействие выразилось в достоверном повышении абсолютного и относительного содержания CD3+HLA-DR+, негативное – снижение пула естественных киллеров после 1 процедуры и увеличение относительного содержания нулевых клеток, с сохранением эффекта до 2 недель. Преимущественное значение, определяющее направленность эффекта ОКТ имеет режим воздействия, а не исходное состояние. Выявлено повышение функциональной активности лимфоцитов при 2 режиме воздействия; стимуляция Т-клеточного звена после 1 процедуры, с удержанием эффекта до 2 недель – при третьем. Обратная картина при первом режиме: снижение параметров Т-клеточного иммунитета. Негативное действие ОКТ выразилось в снижении пула естественных киллеров после 1 процедуры при третьем режиме; увеличение относительного содержания нулевых клеток – при первом режиме с сохранением эффекта до 2 недель. Достоверные различия находились в пределах нормальных референсных диапазонов. Дозозависимый разнонаправленный характер влияния ОКТ на количественные и функциональные параметры Т-клеточного иммунитета можно характеризовать как: стимулирующий – при 3-ем, условно подавляющий – при 1-ом режиме, относительно инертный – при 2-ом (но с повышением функциональной активности лимфоцитов – качества иммунного ответа) режимах воздействия. Таким образом, достижение основной цели КТ – стимуляция и тренинг процессов саморегуляции организма и расширение функциональных резервов организма, возможно при адекватном дозозависимом воздействии, базирующемся на исходных данных пациента для предупреждения нарушения процессов иммунорегуляции.

ЗАВИСИМОСТЬ АДАПТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА ОТ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

Р.Г. Федина, В.И. Хаснулин, Е.Л. Потеряева

Новосибирский государственный медицинский университет, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Россия

В настоящее время актуальным и недостаточно изученным остается вопрос о зависимости механизмов регуляции и взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы и метаболических характеристик у практически здоровых людей. Цель работы: выявить зависимость влияния некоторых факторов на механизмы регуляции и взаимодействия гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы и метаболические характеристики у практически здоровых людей. Обследовано 1975 практически здоровых людей-доноров в возрасте 18–59 лет. Из них 917 (46,4%) женщин в возрасте 18–54 лет и 1058 (53,6%) мужчин в возрасте

18–59 лет. Женщин и мужчин разделили на возрастные группы: 18–19, 20–34, 35–44, 45–54 лет (женщины), 45–59 лет (мужчины), по сезону года: зима – ноябрь, декабрь, январь, февраль, март; весна – апрель, май; лето – июнь, июль, август; осень – сентябрь, октябрь, по курению табака и употреблению алкоголя. Женщин разделили по фазе менструального цикла и количеству имеющихся в прошлом в анамнезе беременностей, аборт, родов, а у мужчин работающих с виброинструментом исследовали влияние производственного вибрационного стресса. Обследуемые проживали в шести районах Новосибирска с разной экологической загрязненностью: условно «чистых» и «грязных» районах. Применяли многофакторный дисперсионный и корреляционный анализы. Результаты поведенного исследования свидетельствуют о том, что метаболические характеристики липидного, белкового и углеводного обменов, а также гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-надпочечниковой системы выходят за границы физиологической нормы. Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) в зависимости от пола, ($p < 0,03$) возраста, ($0,05$) сезона года, ($p < 0,01$, $p < 0,02$, соответственно) от курения табака и употребления алкоголя, ($p < 0,03$, $p < 0,05$, ($p < 0,02$, соответственно) беременностей, родов, аборт, ($p < 0,001$) экологического и производственного вибрационного стресса.

Получены высокие гормональные характеристики, свидетельствующие о важной роли системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников в адаптационных механизмах регуляции и взаимодействия, особенно на фоне экологического и вибрационного стресса. Установлено, что изучаемые факторы влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и метаболические характеристики и с разной силой.

При обследовании, диагностике и выявления лиц с факторами риска необходимо учитывать влияние вышеперечисленных факторов на исследуемые гормонально-метаболические характеристики.

ВКЛАД КЛЕТОЧНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПРОЦЕССЫ ГЕРОПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.Н. Мещанинов, Е.Л. Ткаченко, А.В. Попов, Т.Ю. Вержбицкая, И.В. Гаврилов, К.Ю. Егорин

*Институт медицинских клеточных технологий, Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Россия*

На сегодняшний день проблема эффективности геропрофилактических средств остается актуальной по причине низкой эффективности большинства из них и ее малой доказательности (Анисимов с соавт, 2006–2014; Хавинсон 2010–2014). Целью явилось показать сравнительную эффективность ряда воздействий под контролем регистрации изменения биологического возраста, содержания в крови разных видов стволовых клеток, рутинных биохимических и гематологических показателей до и после лечения фармпрепаратами, биоактивными добавками, газовой терапией. К исследованию было привлечено 260 пациентов с полиморбидной патологией в возрасте от 35 до 70 лет в стадии стойкой ремиссии. Использовались стандартизированные клинико-лабораторные показатели. Препараты и воздействия применялись в средних терапевтических дозировках в течение 2 недель. Наиболее эффективным геропрофилактическим воздействием обладал медицинский массаж спины, при этом биовозраст снижался на 34% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, концентрация стволовых клеток ($CD34^+$) в крови поднималась до 20% ($p < 0,01$), биохимические и гематологические показатели колебались в пределах референсных значений. Сочетание приема пинеалона и везугена почти в той же степени снижало биовозраст, но мало влияло на стволовые клетки, рутинные биохимические и гематологические показатели. Раздельное использование везугена и пинеалона было существенно менее эффективно. Достоверную эффективность показали интерлейкин-2 и аргинин, методы газовой терапии (гипокситерапия, сухие углекислые ванны) что сопровождалось значительными биохимическими сдвигами на фоне разнонаправленного изменения содержания стволовых клеток. Все исследованные воздействия обладали в различной степени выраженными геропрофилактическими свойствами на основании снижения показателя биовозраста (от 3,4 до 34%). При этом у части из них в механизме геропрофилактического действия преобладали клеточно-ориентированные явления (лечебный массаж, пинеалон, везуген), у остальных – биохимические процессы.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абдуллаева Л.М. 47
Абдуразаков Ж.А. 70
Абильдаева Г.А. 40
Абитаев Д.С. 79
Авдонкина Н.А. 50, 51
Адилханова А.Н. 40
Азизов К.Н. 37
Акбаров М.М. 75, 76
Алексеев В.В. 63
Алексеева Ф.Р. 42
Алиева Л.М. 64
Аллахвердиев М.Г. 45, 46
Алтаева Б.Ж. 82
Алшынбекова Г.К. 41, 42
Альмаханова М.Ж. 64
Аманбекова А.У. 78
Аманова М.Б. 71
Амирханова Д.Т. 77
Амирханова Н.Ж. 80
Андрееш Л.П. 40
Аннабердыева М. 69, 71
Антипова И.И. 34
Артамонов В.В. 54
Артыкова Н. 71
Аршакян Г.Г. 50
Аскарбекова М.Г. 77
Аскерова Т.А. 60
Аспетов Д.Р. 37
Атманский И.А. 57
Атшабарова С.Ш. 79
Ахмедов А.А. 52
Ахмедов М.М. 52
Ахметова Н.Ш. 80
Ашурова У.А. 47
- Бабарина М.Б. 36
Бабаян Е.Г. 62
Бажора Ю.И. 74
Байшуакова Ж.С. 81
Бакенова Р.А. 38
Балалаева И.В. 31
Барбашина Т.А. 36
Барбэ Д.В. 40
Баскаков И.С. 55
Баттакова Ш.Б. 79
Бахшиева З.Т. 68
Башкина О.А. 39, 41
Бегайдарова Р.Х. 41, 42
Беккужин А.Г. 64, 68
Белецкая Л.В. 61, 71
Бердалинова А.К. 64, 68
Бешимов А.Т. 73
Бияк А.С. 66
Блажнова Г.Н. 69
Бобровская Е.А. 53
Бондарчук В.И. 55
Бояринцева Ю.А. 43
Брагина С.В. 61
Брезгина Н.Н. 42
- Буданова М.Н. 55
Бустонов М.О. 37
Бушмина О.Н. 65
Быстрова Н.А. 54, 65
- Велиева Г.Дж. 68
Вержбицкая Т.Ю. 83
Виссарионов В.А. 33
Виткина Т.И. 33
Власова Т.Н. 62
Воробьев С.В. 52
Воронова В.В. 71
Воропаева М.И. 63
Ву Е.Дж. 32
- Гаврилов И.В. 83
Гаврилюк Е.В. 67
Гавриш С.А. 48
Газалиева М.А. 80
Гайсин А. 79
Гапархоева З.М. 39, 41
Гасанзаде Н.Ч. 60
Гасанова Г.А. 68
Генинг С.О. 66
Говорун В.М. 74
Гордова В.С. 63
Горячева С.А. 35
Гребенева О.В. 78
Григорович М.С. 43
Гудков С.А. 53
Гулиева С.Г. 76
Гусейнов Б.М. 45, 46
Гусейнова Г.А. 45, 46
Гусова З.Р. 52
- Дадаев Ш.А. 52
Деев А.И. 55
Деев С.М. 31, 32
Демченко С.А. 65
Денисенко Ю.К. 33
Денисова Т.Г. 74
Денисюк Т.А. 64–66
Деркач В.В. 30
Джумагалиева А.Б. 73
Джуманов А.К. 52
Дзантиева Е.О. 52
Диханова З.А. 82
Долгарева С.А. 65
Долгова Д.Р. 66
Дьячкова И.М. 63
Дюсембаева А.Е. 42
- Евстафьева Е.В. 43, 44
Егорин К.Ю. 83
Ёллыева Ш. 71
Ералиева Л.Т. 41
- Жанбасинова Н.М. 78
Жапарова А.С. 73
- Жаркинов Е.Ж. 80
Жексенова А.Н. 64
Жмуров В.А. 50, 59, 60
Жмуров Д.В. 50, 59, 60
Жумабекова Б.К. 80
Жумалиев Б.С. 77
Жумартова А.К. 79
Жуматова Б.Х. 37
Жунусова Г.Б. 74
Журило Л.В. 73
Жылкыбекова А.К. 64
- Заволовская Л.И. 36
Заерко В.И. 69
Зайденов В.А. 61
Залата О.А. 43
Зарипова Т.Н. 34
Звягин А.В. 31
Здобнова Т.А. 31
Земсков А.М. 54
Зенкина А.С. 34, 35
Золоторева О.А. 42
Зурнаджан С.А. 67
- Иармолук О. 40
Ибраева Л.К. 78
Иванова Е.Ю. 78
Иванова О.Ю. 48
Игембаева М. 79
Иманбаева Г.Н. 38
Исаев А.Б. 45, 46
Искакова А.К. 82
- Казиев А.А. 46
Калиева И.А. 77
Калимолдин М.М. 80
Калинина Е.П. 33
Калугин А.А. 60
Калуцкий П.В. 35
Каминская Л.А. 73
Канделис Г.В. 46
Канделис И.Г. 46
Капустина Т.В. 58
Караков К.Г. 62
Каральник Б.В. 74
Карась И.Ю. 82
Карпова О.В. 49
Касымов З.О. 70
Катчибаева А.С. 80
Кенжебаева А.Т. 37
Кизатова С.Т. 41
Кинзерский А.А. 56
Кинзерский С.А. 56
Киспаев Т.А. 44
Клестер Е.Б. 59
Клименко Л.Л. 55
Коба В.Д. 46
Коваленко Д.Д. 56
Коган М.И. 52
- Козулин Е.А. 32
Козулин Е.Е. 32
Коканов А. 71
Колоскова Е.А. 41
Коновалова Е.В. 32
Конович Е.А. 49
Конопля А.А. 48
Конопля А.И. 46, 48, 54, 67
Конопля Е.Н. 35, 72
Коробкова Т.Н. 52
Кострова И.В. 35
Коханов А.В. 67
Кузмицкая О.Н. 67
Кузнецов Н.Ю. 57
Кулик Е.Г. 36
Курбанов М.Х. 69
Кызылтаева Т.А. 80
- Лазаренко В.А. 53
Лебеденко Е.Н. 31
Лемешко В.Н. 69
Лесная Н.П. 72
Липатова Л.В. 58
Литвинова Е.С. 67
Лобанова Е.Г. 33
Локтионов А.Л. 46, 65
Лосенок П.И. 65
Лузиков Е.М. 63
Луцкий М.А. 54
Лучникова Т.А. 34
Лушников Ю.П. 54
Лыхварь А.В. 69
Львовская Е.И. 57
- Магомедова А.Ш. 49
Мазабшоев А.А. 37
Мазилина А.Н. 55
Малик М.В. 63
Маль Г.С. 57
Мальцева А.Н. 48
Мамадов Ю.М. 70
Маматов Б.Ю. 70
Мансурова Р.Ф. 42
Матвеев Р.П. 53, 61
Махмудназаров М.И. 37
Махнева Н.В. 61, 71
Махова О.Ю. 36
Машина Т.Ф. 77
Медведев В.Э. 33
Медведева М.В. 66
Мезенцева А.В. 53
Мельник И.В. 52
Мельникова О.В. 63
Мещанинов В.Н. 73, 83
Михайлова А.И. 67, 46
Мороз П.В. 62
Московчук К.М. 44
Московчук О.Б. 44

- Мукашева Б.Г. 82
Мукушева Г.Д. 64
Мусаева Н.А. 68
Мусатов О.В. 67
Мустафаева Ф. 47
Мустафина Ж.Г. 41
Мустафина К.К. 41
Мутайхан Ж.М. 78
Мухаметжанова З.Т. 82
- Назыров Ф.Г. 75, 76
Намазбаева З.И. 77
Нарышкина С.В. 36
Насырова Е.Ю. 66
Незнамова Н.В. 48
Нишанов М.Ш. 76
Носкова О.Ю. 43
Ныгызбаева Р.Ж. 38
- Образцов И.В. 49
Огаган А.В. 62
Олангин О.И. 63
Олейник А.Ф. 73
Омаров Н.С.-М. 49
Омарова М.Н. 74, 75, 80
Оракаева 71
Оракбай Л.Ж. 40, 75, 81
Осколков С.А. 50, 60
Отарбаева М.Б. 78
- Павленко В.И. 36
Павлов В.Е. 56
Палий И.И. 40
Панова Л.Д. 42
Парахина О.В. 69
Петренко В.М. 45
Пинчук Г.И. 42
Плескановская С.А. 70, 71
Покровский М.В. 64, 65
Поляков Д.В. 72
Пономарева Н.А. 48
Попов А.В. 83
Попов В.А. 51, 58
Попова Н.В. 58
- Потеряева Е.Л. 82
Прибылов С.А. 36
Прибылова Н.Н. 36
Приходько О.Б. 34, 35
Прокофьева Ю.В. 72
- Разумова М.С. 67
Рамазанова Б.А. 41
Рафикова А.Р. 42
Рахимбаева А.К. 73
Рахимбеков М.С. 79
Рахманин Ю.А. 30
Рахметуллаев Б.Б. 79
Решетникова Т.В. 59
Ржепаковский И.В. 69
Ротарь И.С. 40
Рустамзаде А.Ш. 68
Рыбников В.Н. 48
- Савельев П.А. 62
Савинова Т.А. 35
Савостина М.С. 55
Сагимбаев Б.Ж. 42
Садова В.А. 56, 57
Сайдазимов Е.М. 75, 76
Сакарэ В.К. 40
Сакиев К.З. 82
Сальникова С.В. 50, 51
Санадзе А.Г. 36
Сарыева Г. 71
Сеираниду З.А. 62
Сейткасымова Г.Ж. 80
Сексенова Л.Ш. 78
Селиверстова Е.Н. 39, 41
Сепиашвили Р.И. 30
Сергеева В.Е. 63
Серебряная Н.Б. 58
Серигова Л.Н. 72
Сивакова Н.А. 58
Синяев Е.А. 50
Скицко О. 40
Славянская Т.А. 30, 33, 50, 51
Слюсаренко А.Е. 44
- Смелянец М.А. 54
Смородина Е.И. 35
Смородченко А.Т. 63
Соколова В.И. 36
Соколова Е.А. 31
Сорвилов И.В. 57
Спиридонова Н. 71
Стабаева Л.М. 38
Стариков Ю.Г. 41, 42
Стремовский О.А. 31
Стройкова Т.Р. 39
Ступников А.И. 63
Сумная Д.Б. 56, 57
Сумная Т.А. 56
Суняйкина О.А. 46
Сушина М.А. 49
Сычев Д.А. 36
Сюч Н.И. 71
- Таджимуратова Н.А. 68
Таскожина Г.Е. 64
Тачмухамедова А.Т. 70
Твердой В.Е. 50
Тимченко Л.Д. 69
Тихонова И.В. 42
Ткаченко Е.Л. 83
Туганбаев Т.И. 74
Тулеуов А.М. 75
Турна А.А. 55
Тусупбаева А.Р. 79
Тусупбекова М.М. 38
- Умбетов Т.Ж. 64, 68
Усыченко Е.М. 74
Усыченко Е.Н. 74
- Фазылов В.Х. 73
Федина Р.Г. 82
Федорова И.А. 80
Федосеева В.Н. 30
Федотова Е.В. 51
Фролова В.И. 33
- Хакимов Ю.У. 76
- Халилова И.С. 49
Халиуллина А.Ш. 59
Халтурина Е.О. 39
Хантурина Г.Р. 80
Хаснулин В.И. 82
Хачатурян А.Э. 62
Хачатурян Э.Э. 62
Хрипун И.А. 52
Хыдыров Э.Е. 45, 46
- Цабиев С.М. 46
Цой В.М. 77
Цурова М.А. 62
- Черепанова Л.Ю. 75, 81
Черный А.А. 52
Черныш Е.С. 61
Чирков Р.Н. 54
- Шадетова А.Ж. 82
Шадлинский В.Б. 45
Шадлинский В.Б. 46
Шалова М.К. 79
Шапина М.В. 49
Шарасулова Л.С. 80
Шаталова Е.В. 69
Шелухина А.Н. 35
Широких К.Е. 49
Шкаредных В.Ю. 57
Шульга А.А. 32
Шульгинова А.А. 54
Шум А.С. 59
Шуратов И.Х. 73
- Юхневич Е.А. 41, 42
Ялалетдинова Л.Р. 63
- Ярков И.В. 59
Яркова В.Г. 59, 60
Ястребова С.А. 63

**Памяти члена-корреспондента РАН
Лилии Алексеевны ТРУНОВОЙ
(1928 – 2016)**



6 марта 2016 года ушла из жизни выдающийся ученый, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор Лилия Алексеевна Трунова, стоявшая у истоков современной российской клинической иммунологии и, в частности, иммунологии репродукции, Учитель с большой буквы, замечательная, любящая и любимая мать и бабушка, прекрасный друг.

Лилия Алексеевна родилась 13 марта 1928 года и с детства, пришедшегося на трудные предвоенные и военные годы, мечтала стать врачом. Она поступает в Черновицкий медицинский институт, при обучении в котором у Лилии Алексеевны проявился интерес к научной работе. Как человек целеустремленный, она уже на втором курсе занимается в студенческом научном кружке при кафедре микробиологии медицинского института. Молодую студентку всегда интересовали наиболее актуальные проблемы медицинской науки и она, с помощью своих наставников, выбрала темой для своих первых научных исследований серьезную научную проблему, остающуюся актуальной до настоящего времени – изучение механизмов изменчивости микроорганизмов, их способности перехода в фильтрующиеся и L-формы и возможной реверсии под влиянием физических, химических и других воздействий.

Полученные в студенческие годы знания и радость творческого поиска определили дальнейшую судьбу Лилии Алексеевны, до конца жизни связав ее с научной деятельностью, а данные первых научных исследований получили свое развитие после поступления в аспирантуру и были реализованы в кандидатской диссертации, которую Лилия Алексеевна успешно защитила в диссертационном совете при Центральном институте усовершенствования врачей (Москва) в 1960 году.

Огромное влияние на дальнейшую судьбу Лилии Алексеевны оказала произошедшая в эти годы встреча с выдающимся ученым, основателем современной советской и российской иммунологии академиком Рэмом Викторовичем Петровым. Их человеческое и научное общение, переросшее в длительную дружбу, убедило Лилию Алексеевну в высокой перспективности и приоритетности развития иммунологии для понимания механизмов развития многих заболеваний и разработки новых методов диагностики и лечения.

Бурное развитие медицинской науки в восточных регионах страны, глобальность задач, стоявших перед медицинской наукой и практикой в условиях освоения северных территорий, предопределили переезд Лилии Алексеевны в 1960 году в Новосибирск, где в Новосибирском государственном медицинском институте она возглавила созданную при поддержке ректора института профессора Г.Д. Залесского ревмато-иммунологическую лабораторию. В течение 10 лет Лилией Алексеевной совместно с сотрудниками лаборатории и кафедр института разрабатывались фундаментально-прикладные аспекты роли иммунной системы в механизмах развития ревматологических и аутоиммунных заболеваний, вылившееся в новое направление, которое в 1973 году было обозначено ВОЗ как клиническая иммунология. Итогом этого этапа жизненного и научного пути Лилии Алексеевны стала защита в 1971 году докторской диссертации на тему «Изучение клеточных реакций иммунитета у человека в норме и патологии».

В эти же годы в мире и в нашей стране происходит становление и бурное развитие иммунологии и Лилия Алексеевна совместно с академиком Вадимом Петровичем Лозовым принимает активное участие в формировании Сибирской школы клинической иммунологии.

Создание Сибирского филиала Академии медицинских наук СССР предопределило дальнейшую научную судьбу Л.А. Труновой. В 1970 году Лилия Алексеевна переходит на работу в созданный академиком В.П. Казначеевым Институт клинической и экспериментальной медицины, где возглавляет лабораторию иммунологии репродукции, в которой проработала до конца своей жизни и совместно с сотрудниками и единомышленниками разрабатывала новое и приоритетное для нашей страны направление – иммунология репродукции.

Этот период своей научной деятельности Лилия Алексеевна полностью посвятила изучению фундаментально-прикладных аспектов роли иммунных механизмов в функционировании системы мать–плацента–плод, влияния экзо- и эндозокологических факторов на становление иммунной системы на разных этапах онтогенеза, закономерностей функционирования иммунной системы человека в норме и при инфекционно-воспалительной патологии, выявлению донозологических критериев нарушения адаптационных механизмов, созданию программ реабилитации больных в период ремиссии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний с использованием полученных данных применительно к проблемам иммунологии репродукции.

Признанием успехов Новосибирской школы иммунологии репродукции под руководством Л.А. Труновой стало проведение в 1977 в Новосибирске I Всесоюзного съезда иммунологии репродукции с международным участием и создание при обществе иммунологов секции по иммунологии репродукции. Обобщение данного этапа научной деятельности Л.А. Труновой было сделано в первой в нашей стране монографии «Иммунология репродукции» и диссертационных работах ее учеников, а признанием личных заслуг Лилии Алексеевны стало её избрание членом-корреспондентом РАМН по специальности «иммунология».

Высокий теоретический и практический уровень проводимых Лилией Алексеевной и сотрудниками научных исследований, достигнутые результаты и внедрение их в деятельность практического здравоохранения позволил Л.А. Труновой создать в Новосибирске Межведомственный центр охраны здоровья матери и ребенка, который объединил усилия ученых СО РАМН, Новосибирского государственного медицинского института и практического здравоохранения. Забота

о подрастающем поколении выражалась у Лилии Алексеевны не только в научной деятельности, направленной на улучшение здоровья женщин и детей, но и в оказании практической помощи наиболее социально незащищенным детям, чем Лилия Алексеевна с полной отдачей занималась, возглавляя в течение ряда лет Новосибирское отделение Всесоюзного детского фонда.

Однако успехи на научном поприще никогда не слонялись от окружающих человеческих качеств Лилии Алексеевны. На разных этапах своего жизненного пути судьба сводила Лилию Алексеевну со многими замечательными учеными-иммунологами, среди которых академики В.А. Козлов, В.И. Коненков, Р.И. Сепиашвили, Г.Т. Сухих, Р.М. Хаитов, профессора Т.А. Славянская, Н.Ю. Сотникова и многие, многие другие. Лилия Алексеевна всегда искренне считала их своими друзьями, с уважением относилась к их мнению, радовалась их научным достижениям и старалась поддерживать во всех начинаниях. В глазах своих многочисленных учеников и последователей Лилия Алексеевна всегда была не только мудрым и строгим Учителем, но и человеком, который поддерживал их и в научном поиске, и в сложных жизненных ситуациях, всегда тактично стараясь помочь и искренне радуясь их успехам во всех сферах жизни.

Научная и общественная деятельность Лилии Алексеевны не осталась без внимания государства и научного сообщества. За свои заслуги перед обществом Л.А. Трунова была награждена орденом «Знак Почета», медалью к ордену «За заслуги перед Отечеством» II степени РФ, почетными медалями за научную деятельность им. Пуркинье, П. Эрлиха и др.

Светлый образ Лилии Алексеевны Труновой навсегда сохранится в наших сердцах.

*Союз аллергологов и иммунологов СНГ
Редакция журнала «Аллергология и иммунология»*

Календарь конференций

10–15 июня 2016

**КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ
ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ ПО ИММУНОЛОГИИ
(ЕААСІ)**

Вена, Австрия

**РАСПИСАНИЕ
ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ И МЕДСЕСТЕР
НА КАФЕДРЕ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ (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 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)		Государственный диплом о переподготовке, сертификат или удостоверение
Первичная специализация по КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ (лабораторная иммунология для лиц с высшим медицинским и биологическим образованием) (576 часов)		
Сертификационные циклы по ✓ аллергологии и иммунологии ✓ пульмонологии ✓ клинической лабораторной диагностике ✓ сестринской помощи больным с аллергическими и иммунодефицитными заболеваниями	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 ✓ 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 иммунореабилитации ✓ Иммуномодулирующая терапия в клинике внутренних болезней ✓ Современные методы лечения аллергических заболеваний	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 ✓ Современные методы оценки иммунного статуса ✓ Современные методы аллергодиагностики ✓ ПЦР-диагностика в медицине ✓ Иммуноферментный анализ	по согласованию (рабочее место)	Удостоверение
Однодневные семинары по тематическим циклам: ✓ Роль и место интерферон- 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 неоцененные 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