

ISSN 1562-3637



АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Том 17, № 3
2016

СОЮЗ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ



**Президент
академик Р.И. Сепиашвили**



**Почетный председатель
академик Р.В. Петров**

Союз Аллергологов и иммунологов СНГ является ведущей общественной организацией, координирующей деятельность ученых и практических врачей России и других стран СНГ в области иммунологии, аллергологии и по проблемам астмы. Союз объединяет более **4500** членов из **12** стран СНГ, а также **15** национальных и **7** региональных обществ аллергологов, иммунологов и иммунореабилитологов.

Союз Аллергологов и иммунологов СНГ наравне с ЕААСИ, ААААИ и АСААИ является региональным членом *Всемирной организации по иммунопатологии (WIPO)*, *Всемирной организации по аллергии (WAO)*, а также членом других международных организаций:

- *Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ)*;
- *Международного союза иммунологических обществ (IUIS)*;
- *Европейской федерации иммунологических обществ (EFIS)*;
- *Всемирной федерации обществ клинических иммунологов (FOCIS)*;
- *Всемирной организации по иммунопатологии (WIPO)*.

ЧЛЕНЫ СОЮЗА АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ АВТОМАТИЧЕСКИ СТАНОВЯТСЯ ЧЛЕНАМИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО АЛЛЕРГИИ (WAO) И ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ИММУНОПАТОЛОГИИ (WIPO).

ПЕЧАТНЫЕ ИЗДАНИЯ

Союз Аллергологов и иммунологов СНГ издает журналы.

- Журнал Всемирной организации по аллергии (WAO) *JOURNAL OF THE WORLD ALLERGY ORGANIZATION. RUSSIAN EDITION* (на русском языке) (ISSN 1939-4551). ЧЛЕНЫ СОЮЗА ПОЛУЧАЮТ БЕСПЛАТНО.

НА ОСТАЛЬНЫЕ ЖУРНАЛЫ ЧЛЕНЫ СОЮЗА МОГУТ ПОДПИСАТЬСЯ СО СКИДКОЙ:

- *Аллергология и иммунология* (ISSN 1562-3637). Индекс по каталогу «Роспечати» 80738;
- *Международный журнал по иммунореабилитации – INTERNATIONAL JOURNAL ON IMMUNOREHABILITATION* (на русском и английском языках) (ISSN 1562-3629). Индекс по каталогу «Роспечати» 46809.

Решением Высших аттестационных комиссий (ВАК) России и других стран СНГ журналы *Аллергология и иммунология*, *Астма* и *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации)

включены 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).

ЧЛЕНАМ СОЮЗА АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ, СВОЕВРЕМЕННО ЗАПЛАТИВШИМ ЧЛЕНСКИЕ ВЗНОСЫ, ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ ЛЬГОТЫ НА УЧАСТИЕ В КОНГРЕССАХ И СЪЕЗДАХ, ОРГАНИЗУЕМЫХ ПОД ЭГИДОЙ СОЮЗА.

Для вступления в члены Союза Аллергологов и иммунологов СНГ и по вопросам подписки обращайтесь по адресу:

✉	117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
☎	(7-495) 735-1414
Факс	(7-495) 735-1441
E-mail	info@wipocis.org
Web site	www.isir.ru



Аллергология и иммунология

Том 17 № 3
2016

Редакционная коллегия

Главный редактор

Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габитов, И.С. Гущин,
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 № 3
2016

Volume 17 Number 3
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 № 3
2016

Статьи и обзоры

Full Papers and Reviews

- Р.И. Сепиашвили**
Иммунореабилитология: Истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации
- Т.А. Славянская, Н.А. Авдонкина, С.В. Сальникова**
Оптимизация условий получения жизнеспособной первичной культуры клеток уротелиальной карциномы
- А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Земскова, В.И. Золоедов, Р.И. Сепиашвили**
Особенности и алгоритмы иммунокоррекции
- О.В. Калюжин**
Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуностимуляторов
- И.В. Нестерова**
Интерфероны в практике клинициста: лучшие друзья или опасные враги?
- В.В. Новиков**
Растворимые дифференцировочные молекулы при иммуноопосредованных заболеваниях
- О.А. Свитич, Л.С. Намазова-Баранова, Б.Г. Брагвадзе, М.А. Зайцева, Л.В. Ганковская**
Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы
- А.А. Эюбова, Н.Г. Султанова, А.О. Джафарова**
Роль витамина D в диагностике и лечении atopической формой бронхиальной астмы у детей
- П.В. Самойликов, В.Б. Гервазиева, Г.В. Васильева, О.О. Магаршак**
sIgE-реактивный профиль к рекомбинантным аллергенам Bet v1, Bet v2 и Gly m4 у пациентов с аллергическим ринитом
- Р.Я. Мешкова, Н.В. Ковригина, А.В. Витчук, С.А. Аксенова, Т.В. Максакова, В.В. Битюцкая, Е.В. Слабкая, Е.В. Волкова, Е.А. Грищенко**
Характер экспрессии CD-маркеров лимфоцитов у больных холодовой и хронической спонтанной крапивницей
- Н.И. Быкова, А.В. Одолский, В.А. Григорян**
Применение глюкозамина и хондроитина при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта (экспериментальное исследование)
- Г.А. Зайцева, А.Н. Киселева, И.В. Парамонов**
Особенности распределения MICA и MICB генов в разных популяциях населения (обзор литературы)
- 165 R.I. Sepiashvili**
Immunorehabilitology: Sources, Present and Perspectives. From Immunotherapy to Personalized Targeted Immunorehabilitation
- 176 T.A. Slavyanskaya, N.A. Avdonkina, S.V. Salnikova**
Optimization of the conditions for obtaining the viability of primary cell cultures of urothelial carcinoma
- 180 A.M. Zemskov, V.M. Zemskov, V.A. Zemskova, V.I. Zoloyedov, R.I. Sepiashvili**
Features and algorithms of immunocorrection
- 186 O.V. Kalyuzhin**
The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunostimulants
- 189 I.V. Nesterova**
Interferons in clinician's practice: the best friends or dangerous enemies?
- 192 V.V. Novikov**
Soluble differentiation molecules in immuno-mediated diseases
- 194 O.A. Svitich, L.S. Namazova-Baranova, B.G. Bragvadze, M.A. Zaitseva, L.V. Gankovskaya**
Mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of asthma
- 197 A.A. Aybova, N.G. Sultanova, A.O. Dzhafarova**
The role of vitamin D in diagnostic and treatment of atopical bronchial asthma in children
- 199 P.V. Samoylikov, V.B. Gervazieva, G.V. Vasil'yeva, O.O. Magarshak**
sIgE reactivity profile to recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2 and Gly m 4 in allergic rhinitis patients
- 204 R.Y. Meshkova, N.V. Kovrigina, A.V. Vitchuk, S.A. Aksenova, T.V. Maksakova, V.V. Bityutskaya, E.V. Slabkay, E.V. Volkova, E.A. Grishchenko**
Expression of CD-lymphocyte markers in patients with cold urticaria and chronic spontaneous urticaria
- 208 N.I. Bykova, A.V. Opolski, V.A. Grigoryan**
The use of glucosamine and chondroitin in inflammatory and inflammatory-dystrophic diseases of periodontium (an experimental study)
- 214 G.A. Zaitseva, A.N. Kiseleva, I.V. Paramonov**
Features of MICA and MICB genes distribution in different populations (Review)

Расписание циклов повышения квалификации врачей различных специальностей и медсестер на кафедре аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов (2016)

Правила для авторов

164 Chair of Allergology and Immunology, Russian University of Peoples Friendship, Schedule of Postgraduate Education Courses (2016)

220 Author Instructions

**РАСПИСАНИЕ
ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ И МЕДСЕСТЕР
НА КАФЕДРЕ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ (2017)**

<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 03.04.2017 с 15.05.2017 с 18.09.2017 с 13.11.2017	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	03.04.2017 – 4.05.2017 15.05.2017 – 15.06.2017 18.09.2017 – 18.10.2017 13.11.2017 – 14.12.2017	Сертификат
Тематические усовершенствования ✓ Аллергология и иммунология для клиницистов ✓ Аллергенспецифическая иммунотерапия ✓ 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	03.04.2017 – 13.04.2017 15.05.2017 – 25.05.2017 18.09.2017 – 28.09.2017 13.11.2017 – 23.11.2017	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 интерфероно- и иммунотерапии в медицине ✓ Иммуномодулирующая терапия в клинике внутренних болезней: когда и как? ✓ Первичные и вторичные иммунодефициты. Проблемы диагностики и иммунотерапии ✓ Особенности вакцинации при первичных и вторичных иммунодефицитах ✓ Бронхиальная астма. Современные стратегии достижения контроля ✓ Аллергический ринит. Новые подходы к терапии ✓ Аллерген-специфическая иммунотерапия ✓ Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике ✓ Новое в вакцинопрофилактике. Вакцинопредотвратимые заболевания ✓ Иммуномодулирующие аспекты антибактериальной терапии ✓ Антигистаминные препараты во врачебной практике ✓ Патология иммунитета слизистых. Пути коррекции. Выбор иммуностропного препарата ✓ Иммуностропная терапия при ОРЗ. Взгляд иммунолога ✓ Как поднять иммунитет или неопределенные 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

ИММУНОРЕАБИЛИТОЛОГИЯ: ИСТОКИ, БУДНИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ОТ ИММУНОТЕРАПИИ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТАРГЕТНОЙ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ

Р.И. Сепиашвили

Российский университет дружбы народов, Москва,
Институт иммунофизиологии, Москва

Разработка и внедрение в практическую медицину современных клинико-диагностических тестов оценки функциональной системы иммунного гомеостаза, бурный рост данных о ведущей роли иммунной системы в патогенезе возникновения и развития большинства острых и хронических заболеваний и даже выделение в отдельные нозологические формы заболеваний этой системы, поставили перед учеными вопрос о разработке и изыскании новых средств и методов, оказывающих терапевтическое воздействие на восстановление нарушенного иммунного гомеостаза человека.

Толчком к накоплению нового уровня знаний и катализатором научных исследований в клинической иммунологии послужило внедрение нового понятия – иммунореабилитация. Чуть более 30 лет прошло с публикации первых работ по этой [7, 8]. Именно Р.И. Сепиашвили вдохнул жизнь в понятие иммунореабилитация. Ему посчастливилось быть у истоков ее зарождения и стать не только основоположником совершенно нового научного направления – иммунореабилитации, но и основателем новой медицинской науки – иммунореабилитологии. В данной работе автор возвращается к истокам и вспоминает путь, который прошла медицинская наука, прежде чем прийти к пониманию иммунореабилитологии, а также рассказать читателям о современных ее успехах и перспективах развития.

Ключевые слова: иммунореабилитология, иммунореабилитация, клиническая иммунология, иммуномодуляторы, иммунотерапия, иммуносупрессия, классификация иммуномодулирующих препаратов, иммуностропные препараты, реабилитация, физиология иммунной системы, иммунофизиология, санаторно-курортная иммунореабилитация.

Адрес для корреспонденции: Член-корреспондент РАН, академик АН Грузии Р.И. Сепиашвили
117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии,
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
Телефон: (+7-495) 735-1414; E-mail: wipocis@gmail.com

УДК 616-087

Успехи, достигнутые в клинической иммунологии за последние годы, позволили к настоящему времени выявить нарушения функционирования иммунной системы при различных состояниях организма. Однако не всегда применяемые средства и методы их лечения обладали достаточным терапевтическим эффектом и давали желаемые результаты. Для восстановления нарушенной функции иммунной системы необходимы были иные подходы к принципам лечения. Толчком к накоплению нового уровня знаний и катализатором научных исследований в клинической иммунологии послужило внедрение нового понятия – иммунореабилитация [7, 8]. В его смысл по современным представлениям вкладывается не только восстановление нарушенных звеньев иммунной системы, но и выздоровление больного при остром течении заболевания или достижение стойкой ремиссии при хронической патологии [1, 3–6, 10–22].

Мне посчастливилось быть у истоков ее зарождения и стать не только основоположником совершенно нового научного направления – иммунореабилитации, но и **основателем новой медицинской науки – иммунореабилитологии.**

Сегодня можно уверенно сказать, что иммунореабилитология прошла путь от простого термина, от «восточной сказки» до всемирного признания. Многие мои ученики, последователи в различных странах и регионах мира активно включились в разработку и изучение проблем, основных методов и принципов иммунореабилитологии. Выпускаются монографии, статьи, публикуются обзоры, защищаются диссертации, проводятся научные конгрессы, конференции, симпозиумы и т. д., то есть иммунореабилитология как наука живет полноценной жизнью. Мне хотелось бы оглянуться назад и вспомнить путь, который прошла медицинская наука, прежде чем прийти к пониманию иммунореабилитологии, а также рассказать читателям о современных ее успехах и перспективах ее развития.

Исторически сложилось так, что термин *иммунореабилитация* возник на фоне уже имеющих определенных успехов лечения больных с нарушенной функцией иммунной системы. Вначале возникло понятие **иммунотерапии**, когда лечение той или иной патологии проводили иммунологическими методами. Например, применение при дифтерии противодифтерийного анатоксина.

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

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

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

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

В многочисленных работах показано стимулирующее и супрессорное влияние на иммунную систему различных факторов экзогенного и эндогенного характера. К ним относятся разнообразны вещества органической и неорганической природы, биополимеры, компоненты чужеродных органов и тканей, микробных клеток и т. д. При этом все вещества, благоприятно влияющие на иммунитет, получили название «адьюванты» (от англ. *adjuvant* – помогающий, полезный).

В ряде работ понятие иммуномодуляторов толкуется очень широко: к ним относят адьюванты, иммунодепрессанты и т. д. Приняв такую точку зрения, мы должны были бы констатировать, что все зарегистрированные иммунобиологические препараты (а их более тысячи) – вакцины, иммуноглобулины, бактериофаги, препараты нормофлоры, аллергены, цитокины – являются иммуномодулирующими препаратами. Ежегодно только в России 20–30 новых иммунобиологических препаратов успешно проходят государственные испытания, причем 1/3 из них – это препараты, вводимые людям [12]. Такая широкая трактовка была бы вполне справедливой, **если бы иммунный ответ не был специфической реакцией на антиген.**

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

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

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

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

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

Совершенно логично, что на определенном этапе развития науки, в середине 80-х годов XX века, появилось новое направление современной медицины – **иммунореабилитация**, учитывающее взаимосвязь между иммунной и другими системами организма (нервной, эндокринной, дыхательной, кровообращения). В это понятие вкладывалось не только восстановление нарушенных звеньев иммунной системы, но и выздоровление больного при остром течении заболевания или достижение стойкой ремиссии при хронической патологии. Понятие иммунореабилитации включает реконструктивное, медикаментозное, физиотерапевтическое, санаторно-курортное восстановление способности иммунной системы осуществлять защитные и регуляторные функции [7, 8, 11, 17, 19]. Первые исследования проблемы иммунореабилитации при некоторых заболеваниях внутренних органов в клинике, аутоиммунной патологии и вторичных иммунодефицитов [1–19] показали большую эффективность ее принципов.

А началось все это в 1984 году, когда судьба распорядилась так, что я был вынужден переехать работать из Краснодара в Цхалтубо, где нами был организован общекурортный иммунологический центр, а в 1989 году создан Цхалтубский научно-исследовательский институт клинической иммунологии и аллергологии, который за время существования стал признанным в мире лидером в разработке и научном обосновании основных принципов и методов иммунореабилитации как в клинических, так и санаторно-курортных условиях, определяющих назначение тех или иных лекарственных препаратов, курортных и преформированных физических факторов при патологии иммунной системы. Кроме того, в Институте были разработаны показания и противопоказания к их применению в зависимости от возраста и стадии заболевания, отработаны клинические и лабораторные, в том числе иммунологические тесты оценки действия изучаемых естественных факторов, возможность их сочетанного применения, установлены оптимальные условия для их назначения (разовые и курсовые дозы, способы применения, совместимость между собой, с лекарственными иммуномодуляторами и другими медикаментозными средствами, выявление осложнений), разработаны превентивные и противорецидивные меры. Установлена взаимосвязь клинического течения болезни с состоянием иммунологической реактивности организма. У пациентов с достаточно стойкой ремиссией (до 6–12 месяцев), как правило, определялись нормальные, близкие к норме или незначительные изменения иммунологических параметров. В противоположность этому, относительные ранние рецидивы болезни (до 1–2 месяцев) выявлялись преимущественно у лиц с наиболее стойкими и долговременными нарушениями функции иммунной системы. Показана возможность сочетания санаторно-курортных факторов иммунореабилитации с лекарственными иммуномодуляторами. Впервые применен способ введения в организм иммуномодулирующих препаратов с использованием физиотерапевтических процедур (электрофореза, фонофореза). Показана высокая эффективность и безвредность указанного метода.

Для реабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы нами впервые был предложен и внедрен в практику принцип этапности – «клиника института – санаторий (иммунореабилитационный центр)». При этом оценка иммунной системы осуществлялась по единым методикам на всех этапах. Показано преимущество данного принципа лечения перед традиционными методами терапии.

Учет клинико-иммунологической характеристики больных с нарушенной функцией иммунной системы является обязательным базисом для выбора дальнейшей реабилитационной практики. Методы иммунореабилитации безвредны, не обладают побочными действиями, не вызывают осложнений, легко доступны для применения не только у лиц в молодом возрасте или средних лет, но и у пожилых людей, для которых применение некоторых медикаментозных средств или методов лечения противопоказано и чревато различными осложнениями.

Результаты наших исследований показали, что иммунореабилитация является необходимым этапом терапии пациентов с нарушенной функцией иммунной системы,

обладает большой эффективностью, что выражается в торможении прогрессирования патологического процесса, сокращении сроков лечения основного заболевания, уменьшения числа рецидивов, значительном удлинении ремиссии или полном восстановлении здоровья и трудоспособности больных.

Полученные данные явились базисом нового направления – иммунореабилитации – сложного, многогранного процесса, включающего не только медицинские, но и профессиональные, психологические аспекты и имеющего при различных патологических процессах свои особенности и закономерности, которые составляют основу новой области знаний медицинской науки в общем и иммунологии в частности.

Но для осуществления этого процесса нам необходимо было осознать, что же мы подразумеваем под иммунореабилитацией, чем она отличается от иммунотерапии, каковы ее принципы? Нужно было ответить и на ряд других вопросов. Отправной точкой стало понятие самой концепции реабилитации (восстановление прав). Но даже в этом вопросе есть свои сложности. В некоторых странах в последние годы пользуются «принципом нормализации» (“principle of normalization”), сближающимся с термином «абилитация» (“habilitation”) – предоставление прав, применением часто в отношении лиц, страдающих с раннего возраста каким-либо физическим или психическим дефектом. Во Франции и франкоязычных странах предпочитают говорить о «реадаптации» (“readaptation”), вкладывая в этот термин несколько иное содержание – восстановление приспособляемости (чаще всего имеется в виду восстановление приспособляемости на измененном болезнью уровне). Термин «адаптация» многие авторы предлагают сохранить лишь для биологической приспособляемости. Длительная активация иммунной системы является одним из патогенетических факторов срыва адаптационных механизмов, что обуславливает хронизацию воспалительного процесса.

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

В ряде стран Западной Европы и США реабилитацию рассматривают как «третичную профилактику», цель которой заключается в том, чтобы избежать инвалидности

или уменьшить ее последствия. Нередко приходится слышать о том, что концепция реабилитации включает в себя «всё и вся», то есть профилактику, лечение, последующее после болезни приспособление к жизни и труду и т. п. Таким образом, как бы стираются грани, различия между этими понятиями, что верно лишь отчасти. Реабилитация это не только профилактика, лечение и трудоустройство, это, прежде всего, новый подход к больному человеку.

Не обсуждая преимуществ и недостатков всех этих понятий, скажем только, что термин «реабилитация» получил в настоящее время международное признание и его распространение поддержала ВОЗ, по определению которой «реабилитация – это комбинированное и координированное применение медицинских, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки (переквалификации) индивидуума на оптимальном уровне трудоспособности».

Основными задачами реабилитации являются обеспечение пациенту наилучших условий не только медицинских, но и моральных, физических, профессиональных, общественных с тем, чтобы он мог в кратчайший срок вернуться к активной деятельности в обществе. Многоплановость задач реабилитации обуславливает необходимость условного деления его направления на виды и аспекты: медицинский, психологический, социальный, профессиональный, педагогический. К медицинской реабилитации относятся все виды лечебно-диагностических процедур, направленные на восстановление функциональных особенностей органа или организма в целом, его психологического статуса, на профилактику и ликвидацию осложнений и рецидивов заболевания с помощью медикаментозного, хирургического, санаторно-курортного лечения, трудо- и физиотерапии, а также на предупреждение прогрессирования заболеваний путем проведения мероприятий по вторичной профилактике.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в лечении больных с нарушенной функцией иммунной системы в стационарных условиях. На большом числе различных групп пациентов испытана терапевтическая эффективность многих иммуномодуляторов: тивина, тималина, миелопида, спленина, тимогена, нуклеината натрия, интерферона, продигозана, димефосфана, виллозена, тимункса, тимусмулли, имунокса, сандиммуна, гамимуна N, ликопида, полиоксидония и др. Кроме того, в клиническую практику внедрены такие методы коррекции нарушений иммунной системы, как иммунсорбция, плазмаферез, метод введения аутологических макрофагов, метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии и т. д.

Многочисленные примеры из опыта последних двух десятилетий свидетельствуют об эффективности реабилитационных мероприятий на санаторно-курортном этапе, после которого при правильно организованном лечении, направленном на восстановление трудоспособности, большинство больных полноценно возвращаются к своей прежней работе.

Если в реабилитации иммунной системы в стационарных условиях накоплен богатый опыт, то проблема

иммуномодулирующей терапии на санаторно-курортном этапе еще включает много вопросов, решение которых позволит широко использовать данный принцип в практической медицине.

Неизбежно возникает вопрос: «Знаем ли мы, иммунологи, как действуют на иммунную систему в норме и при патологии преформированные курортные и физические факторы?».

Мы говорим: «Данный курорт – кардиологического профиля, данный – неврологического, данный – гинекологического» и т. д. Сегодня мы можем уже сказать: «Данный курорт – иммунологического профиля». И это большой шаг вперед, ибо иммунологические механизмы лежат в основе развития многих заболеваний, которые показаны для санаторно-курортного лечения [1, 11, 12, 17, 19–21].

С различными дефектами иммунной системы миллионы людей направляются в санаторно-курортные учреждения. И, как правило, об этих нарушениях не знают ни те, кто направляет, ни те, кого направляют, и ни те, кто их принимает на лечение. Проводя комплексную терапию заболеваний, врачи не достигают желаемых результатов. Зачастую это связано с тем, что они не знают, как действуют те или иные природные и физические факторы на главное или сопутствующее патогенетическое звено в развитии болезни – на иммунный гомеостаз человека. В природе очень много целебных факторов, которые оказывают определенное воздействие на иммунный статус организма как в норме, так и при различных патологических состояниях. Изучение этого вопроса является актуальнейшей задачей современной медицины. А его решение позволит врачам в зависимости от ситуации регулировать функцию иммунного гомеостаза человека не только лекарствами, но и немедикаментозными, курортными и физическими факторами самостоятельно или в комплексе с медикаментозными средствами.

Необходимо учитывать, что больные приезжают на курорт в основном в стадии ремиссии, когда нарушения иммунологических параметров не столь выражены. Но это не значит, что их иммунная система функционирует нормально. В связи с этим необходимо совершенствовать методы, позволяющие объективно оценить ее состояние в курортных условиях.

Следует также изучить механизмы иммуномодулирующего действия отдельных преформированных факторов (радоновые, сероводородные, иодобромные ванны, питьевые минеральные воды, климат, спелеотерапия, морские ингаляции и т. д.) на каждом курорте самостоятельно с учетом местных особенностей.

Совершенствование, с одной стороны, и унифицированность, с другой, иммунологических методов исследования является обязательным условием качественного уровня диагностических тестов. В настоящее время на многих курортах изучаются те или иные параметры клеточного или гуморального иммунитета с применением различных методов, в связи с чем сопоставление полученных результатов в различных лабораториях становится затруднительным или невозможным. Необходимо согласовать перечень обязательных иммунологических тестов для всех центров и дополнительных для каждого

в отдельности и ознакомить с их возможностями медицинских работников курортов. Проводимые исследования мало координируются, носят разрозненный характер и решают вопросы «местного значения».

В стационаре, независимо от его географического положения, каждый лекарственный иммуномодулятор имеет однотипное действие на больных. Влияние же одинаковых по характеру преформированных курортных факторов в различных регионах страны может обладать совершенно противоположным воздействием. Поэтому необходимо разработать четкие критерии, определяющие назначение тех или иных курортных и физических факторов при патологии иммунной системы, изучить механизмы их иммуномодулирующего действия, разработать показания и противопоказания к их применению в зависимости от возраста больных и стадии заболевания, отработать клинические и лабораторные, в том числе иммунологические тесты оценки эффективности действия изучаемых естественных факторов, установить оптимальные условия для их назначения (разовые и курсовые дозы, способы применения, продолжительность каждой процедуры, возможность сочетания между собой, с лекарственными иммуномодуляторами и с другими медикаментозными средствами, выявление осложнений), разработать превентивные и противоречивые меры. Познание всего этого позволит врачам проводить патогенетически обоснованное лечение дефектов иммунной системы.

Иммуномодулирующий эффект курортных и преформированных физических факторов может быть усилен путем их дифференцированного применения с учетом клинических особенностей и состояния функционирования иммунной системы, а также индивидуальных особенностей больного. Под воздействием природных и преформированных физических факторов включаются многоступенчатые системы целостного организма, которые делятся на восемь ступеней – от рефлекторных реакций, развивающихся при участии субкортикальных и кортикальных структур мозга, до изменений тканевого метаболизма, оказывающих влияние на реактивность клеточных структур и систем, участвующих в реализации лечебного эффекта. Вызванные физическими факторами реакции на каждой ступени отражаются на функциональном состоянии иммунной системы. В частности, при радонотерапии энергия дочерних продуктов распада радона взаимодействует с нервными рецепторами кожи и другими кожными элементами. Нервнорефлекторное влияние радоновых ванн обуславливает подавление активности передней доли гипофиза и глюкокортикоидной функции коры надпочечников с последующим снижением активности воспалительного процесса и аутоиммунных реакций.

Есть все основания полагать, что многие физиотерапевтические и бальнеологические процедуры (массажи, определенные комплексы ЛФК, грязелечение, ванны, УВЧ и др.) действуют посредством усиления тканевого лимфотока и интенсификации рециркуляции лимфоцитов в организме. Однако проблема в таком плане ранее не формулировалась, систематические исследования в этом направлении отсутствуют. Целесообразно их организовать, чтобы более точно сформулировать критерии

показаний в успешности данных процедур. Сочетанное применение курортных и преформированных физических факторов с медикаментозными иммуномодуляторами существенно повышает эффективность иммунореабилитации.

Конечно, решение этих вопросов за год или два является нереальным. Но работа в этом важном направлении в дальнейшем приведет медицинскую практику к вопросу о создании иммунологических отделений в санаториях и даже специализированных санаториев – реабилитационных центров иммунологического профиля на многих курортах.

Курорт Цхалтубо имеет все основания называться в этом деле «пионером». Здесь организован реабилитационный (лечебный) центр по восстановлению защитных сил организма, функционирующий параллельно с Институтом аллергологии, астмы и клинической иммунологии АН Грузии. Создание такого лечебно-диагностического модуля реабилитации больных с дисбалансами или патологией иммунной системы на курортах является наиболее оптимизированным вариантом и может быть рекомендовано для примера [11, 13, 14, 17, 19, 20].

Обосновывая современную концепцию иммунореабилитации, мы выделили два ее основных направления: **специализированная и прикладная иммунореабилитация**. Специализированные иммунореабилитационные мероприятия должны проводиться в тех случаях, когда симптомы иммунопатологического состояния преобладают в патогенезе заболевания. С такой ситуацией сталкиваются при трансплантационной болезни, а также при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, когда иммунопатология проявляется инфекционным, опухолевым или иммунопролиферативным синдромом. В системе специализированных мероприятий иммунокоррекция занимает ведущее место и проводится только специалистами-иммунологами в рамках специализированных реабилитационных учреждений иммунологического профиля. В других случаях эти изменения столь значительны, что требуют иммунокоррекции. Тем не менее, при этом иммунореабилитационные мероприятия являются прикладными, вторичными. Если в первом случае иммунореабилитация обязательна и проводится в специализированных учреждениях иммунологического профиля, то во втором, несмотря на то, что больные могут пользоваться консультацией специалиста-иммунолога, лечение они получают, как правило, на базе медицинских учреждений по профилю основного заболевания.

Кроме того, полученные новые знания позволили по-другому взглянуть на проблемы иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы. Исходя из общих основополагающих принципов иммунореабилитации, а также анализа собственного фактического научного материала, данных моих учеников и литературы, мы постарались **обосновать стратегию и тактику комплексной иммунореабилитации** больных с нарушенной функцией иммунной системы [17, 19], имеющих склонность к хроническому, рецидивирующему течению, а также разработать основные принципы, подходы и методы иммунореабилитации с учетом иммунопатогенетических особенностей заболевания. Патогенетическая роль иммунных нарушений в процессе фор-

мирования хронических воспалительных заболеваний широко обсуждается в научной печати. Сложность патогенеза, каскадность патологических процессов и многообразие механизмов его реализации, а также глубина иммунных повреждений, которые могут развиваться как локально, так и в организме в целом, указывают на невозможность быстрого восстановления нарушенных функций иммунной системы и достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии при однократном проведении иммунореабилитационных мероприятий. Успешное решение этой проблемы связано с правильным подходом к восстановлению функционирования иммунной системы. Приведем краткую обобщающую справку о методах и подходах к иммунореабилитации больных с нарушенной иммунной системой, описанной в литературе, процесс развития которой шел от простого к более сложному [19].

Не обсуждая подробно все применяемые в процессе разработки иммунореабилитационные программы, их достоинства и недостатки, остановимся на основных положениях, которые вытекали из результатов ранее проведенных нами клинико-иммунологических исследований, их ретроспективного анализа и являлись общими для иммунозависимых заболеваний с хроническим течением.

Как уже было сказано ранее, характерной особенностью таких заболеваний являются глубокие и стойкие нарушения механизмов регуляции и взаимодействия иммунокомпетентных клеток в процессе иммунного ответа, приводящие к разбалансировке в цитокиновой системе регуляции? и вытекающие из этого явления повышенной апоптотической гибели эффекторных клеток.

Следовательно, **комплексная программа иммунореабилитации больных** с нарушенной функцией иммунной системы должна состоять из многих компонентов и подходов, предусматривающих как целевую направленную коррекцию выявленных количественных и функциональных иммунных нарушений на клеточном и субклеточном уровнях с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов иммунокоррекции, оказывающих множественное действие и способствующих процессам восстановления, так и, учитывая длительность процесса достижения клинико-иммунологической ремиссии, создать условия для достижения пролонгированности положительного воздействия и его закрепления в процессе иммунореабилитации.

Больные с нарушенной функцией иммунной системы требуют длительной, планомерной, дифференцированной и патогенетической иммунореабилитации, соответствующей уровню выявленных клинико-иммунологических нарушений, с применением на всех этапах лечения иммунокорректирующих препаратов или методов, позволяющих нормализовать иммунный дисбаланс. Проводимая им комплексная иммунореабилитация должна быть поэтапной и проходить обязательно под контролем иммунологического мониторинга. При рецидивирующем течении болезни поэтапное лечение является патогенетически обоснованным, способствует регрессии или предотвращению прогрессирования патологического процесса и закреплению клинических достижений проведенной иммунореабилитации. Процесс восстановле-

ния нарушенных функций иммунной системы при иммунопатологических заболеваниях с рецидивирующим течением должен включать: *базисную, восстановительную и поддерживающую иммунореабилитацию*, а также предусматривать следующие **основные этапы**.

Первый этап – клинический (длительность от 14 до 45 дней). Этот этап обычно проводится в условиях стационара с целью постановки достоверного клинического диагноза и установления степени иммунной патологии, либо в период обострения основного заболевания. Ранняя реабилитация больных на данном этапе заключается в назначении больному традиционного базисного этиотропного и симптоматического лечения с параллельным введением индивидуально подобранной целенаправленной иммунокорректирующей терапии (так называемая базисная иммунореабилитация). При назначении лечения обязательно учитываются сопутствующие заболевания. Базисная иммунореабилитация представляет собой лечебно-диагностический процесс, направленный на создание необходимых условий для восстановления нарушенных систем иммунного гомеостаза, и предполагает выявление и лечение патологических состояний, которые непосредственно связаны с возникновением и развитием иммунного дисбаланса. По результатам проведенного клинико-иммунологического обследования оценивается характер и стадия сформировавшихся изменений, по дефекту в системе иммунитета определяется стартовый препарат для целенаправленной иммунокорректирующей терапии. Важным аспектом является разработка и реализация комплексной терапии, которая ускоряет положительную динамику восстановления и стабилизирует достигнутый эффект. На этой стадии (в зависимости от тяжести заболевания), по данным литературы, возможно подключение экстракорпоральных методов лечения – плазмафереза и гемосорбции (3–5 сеансов), оказывающих быстрый эффект при иммунных нарушениях.

Второй этап – амбулаторный. Этот этап иммунореабилитации самый длительный (до трех лет) и заключается в проведении восстановительного лечения в амбулаторных условиях (восстановительная иммунореабилитация). Однако, если достоверный диагноз первоначально был поставлен в амбулаторных условиях и больной по состоянию здоровья не нуждается в госпитализации, то базисная и восстановительная иммунореабилитация могут осуществляться на этом этапе комплексной иммунореабилитации. На амбулаторный этап возлагается ответственность за создание наиболее благоприятных условий для восстановления утраченных функций, в связи с чем больной нуждается в проведении комплексных мероприятий, направленных на наиболее полное восстановление здоровья. Восстановительная иммунореабилитация, прежде всего, заключается в сочетании применения различных комбинаций иммунокорректирующих препаратов и методов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия. Она ориентирована на будущее, то есть на замедление прогрессирования, предупреждение рецидивов и осложнений, а в идеальном случае на приостановление дальнейшего развития болезни. В связи с этим комплексные мероприятия, направленные на восстановление трудоспособности лиц, утративших ее в результате заболе-

вания, должны включать как медицинские аспекты, так и мероприятия психологического, педагогического и социального характера. Значение данного этапа достаточно велико, главной особенностью является его комплексность и многоплановость. Стратегия врача на данном этапе реабилитации должна заключаться прежде всего в индивидуальном подходе и основываться на объективной оценке степени активности процесса с учетом клинико-иммунологических изменений, оценке психологического статуса больного. Комплекс лечебных мероприятий для каждого больного должен состоять из: медикаментозной терапии – базисной терапии (по необходимости), иммуностимулирующих лекарственных препаратов (в зависимости от степени иммунного дисбаланса) под контролем иммунологического мониторинга, использования немедикаментозных физических методов реабилитации с учетом оценки тяжести состояния больного в данный период заболевания и ведущих клинических синдромов. В комплекс физических методов иммунореабилитации могут быть подключены: адаптационная и лечебная гимнастика, лечебный массаж, электро- и фонофорез в сочетании с иммуномодуляторами для местного воздействия на область основного воспалительного очага. Физические нагрузки и физиопроцедуры необходимо назначать с учетом сопутствующих заболеваний, в определенной последовательности с соответствующими интервалами и дозировками (начинать надо с малых доз).

Иммунореабилитация больных с нарушенной функцией иммунной системы в амбулаторных условиях должна включать в себя следующие мероприятия:

- наблюдение за развитием болезни (с применением современных иммунологических, лабораторных и инструментальных методов диагностики);
- назначение на длительный срок лекарственных средств, контроль эффективности медикаментозного лечения;
- назначение иммуностимулирующих средств и обязательное иммунологическое мониторирование больного;
- физиотерапия (индуктотерапия, электро- и фонофорез с применением иммуномодуляторов) и лечебный массаж;
- назначение и систематическая корректировка физических нагрузок, контроль эффективности.

Третий этап – санаторно-курортный (ежегодный, не менее 24 дней в год – **поддерживающая иммунореабилитация**). Проводится после исчезновения признаков обострения заболевания и может следовать за клиническим или амбулаторным этапами иммунореабилитации. Является важным и обязательным этапом в системе иммунореабилитационных мероприятий, поскольку предусматривает использование дополнительных курортных и преформированных физических факторов. Проведение гипербарической оксигенации, радоновые, сероводородные, минеральные, бишофитные ванны, использование торфяной грязи и естественных пелоидов, адаптационная и лечебная гимнастика, магнитолазеротерапия и лечебный массаж позволяют уменьшить частоту обострений в 2–5 раз, ускорить процесс нормализации иммунологических показателей, отменить или до минимума уменьшить дозу кортикостероидов и неспецифических противовоспалительных препаратов, добиться стойкой клинической ремиссии.

На основании анализа результатов проведенных исследований нами разработана стратегия и тактика иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы [17, 19].

Стратегия иммунореабилитации лиц с нарушенной функцией иммунной системы состоит в ее комплексности и учете патогенетических особенностей развития заболевания. **Тактика иммунореабилитации** таких пациентов предусматривает совокупность средств (методов) и приемов (основных принципов), направленных на достижение главной цели – восстановление нарушенных функций иммунной системы, а, следовательно, улучшение здоровья и качества жизни больного. Комплексная иммунореабилитация должна состоять из методов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, и методов экстраиммунного воздействия, способствующих восстановлению иммунной системы опосредованно. Они должны быть комплексными, дифференцированными и рациональными, последовательными и дозированными, не превышающими адаптационные возможности больного.

При проведении комплексной иммунореабилитации больным с нарушенной функцией иммунной системы и хроническим рецидивирующим течением заболевания основополагающими на всех этапах реабилитации являются следующие принципы:

- **постановка достоверного клинического диагноза и определение степени иммунной патологии**, обязательный учет сопутствующих заболеваний. Применение традиционных базисных фармакологических средств должно обязательно проводиться в комплексе со специализированной патогенетической иммунокоррекцией;
- **индивидуальный подбор иммуностимулирующих препаратов** в зависимости от степени иммунных нарушений. Причем стартовый препарат определяется врачом в соответствии с выявленными дефектами в системе иммунитета. Для больных с длительно протекающими и часто рецидивирующими иммунопатологическими процессами необходимо использование нескольких иммуномодуляторов, имеющих различные клетки-мишени в иммунной системе;
- **сочетанность системного и локального использования иммуномодуляторов** оправдана, приводит к значительному улучшению как лабораторных, так и клинических показателей. Локальное применение иммуномодуляторов является патогенетически обоснованным и способствует повышению клинической эффективности проводимой иммунореабилитации;
- **обязательное применение немедикаментозных методов иммунореабилитации** (курортных и преформированных физических факторов);
- **индивидуальный подбор, последовательность и дозированность медикаментозной и немедикаментозной терапии**. Оптимальным считается сочетанное применение методов и препаратов, обладающих одной направленностью, но имеющих различные механизмы действия;
- **этапность, непрерывность и преемственность ведения больного**. Иммунореабилитационные мероприятия должны проводиться последовательно и непрерывно на всех этапах комплексного лечения больного: стацио-

нар – амбулаторий – санаторий, обязательно учитывать положительную динамику клинико-иммунологических изменений, достигнутых на предыдущем этапе иммунореабилитации, и стремиться к достижению восстановления физиологических параметров иммунной системы с учетом особенностей нормы для исследуемого региона. Иммунореабилитационное лечение проводится до полного восстановления показателей и функций всех звеньев иммунитета;

• **позатанное иммунологическое мониторирование больных;**

• **продолжительность и цикличность** (многоступенчатость) проведения курсов иммунореабилитационных мероприятий. Количество циклов определяется степенью иммунных нарушений, выявленных при иммунологическом исследовании и может колебаться от 2–3 до 5–6 и более. Длительность сочетанной амбулаторно-санаторной иммунореабилитации составляет не менее трех лет;

• **сроки начала иммунореабилитации – с момента установления иммунной патологии.**

В результате разработанных нами основных принципов и методов иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы положительные клинико-иммунологические эффекты со стойкой клинической ремиссией (до 12 месяцев и более) наблюдаются у 95–98% больных.

Находясь на переломном отрезке времени, мне в заключение хочется подчеркнуть, что изучение иммунореабилитологии находится в начале длительного пути и результаты будущих исследований позволят ей занять заслуженное и достойное место среди научных дисциплин [17, 19, 20].

Резюмируя общие положения результатов наших исследований по обоснованию нового направления – иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы – необходимо выделить ее основные принципы.

• **Цель иммунореабилитации** – восстановление нарушенного иммунного гомеостаза организма, выражающееся в нормализации иммунологических параметров и в выздоровлении больного (при остром течении болезни) или достижении стойкой ремиссии процесса (при хронических формах). Здесь целесообразно подчеркнуть наше понимание разницы между иммунокоррекцией и иммунореабилитацией. Критерием эффективности иммунокоррекции является доведение одного или нескольких иммунологических показателей до нормальных величин. Например, если под воздействием лечебных факторов у больного с часто рецидивирующим хроническим бронхитом удалось скорректировать CD3, CD4 или соотношение CD4/CD8, то это иммунокоррекция. Однако при этом клинический эффект может не наблюдаться, а через некоторое время опять может выявиться дисбаланс иммунорегуляторных клеток. Но если под воздействием применяемых лечебных факторов иммунная система доходит до своих способностей восстановиться в своих правах и рецидивы хронического бронхита исчезают совсем или сводятся к минимуму, ремиссия резко удлиняется, то есть она становится стойкой, то тогда, по нашему

мнению, мы можем говорить об иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы.

• **Условие назначения** – достоверность диагноза (как основного, так и сопутствующего).

• **Сроки начала иммунореабилитации** – с момента установления иммунной патологии (в некоторых случаях предполагаемой иммунной недостаточности) и постановки точного клинического диагноза с учетом всех особенностей проявления основного заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии.

• **Характер** – строго индивидуальный.

• **Методы иммунореабилитации** – дифференцированные, рациональные, комплексные, сочетающие курортные и преформированные физические факторы с лекарственными иммуномодуляторами. Процедуры должны назначаться в определенной последовательности с соответствующими интервалами и дозировками. Это особенно важно, так как последовательное применение процедур может как усиливать действие друг друга, так и ослаблять. Например, нами показано, что при лечении больных хроническим бронхитом спелеотерапия должна на 2–3 ч предшествовать радоновым бальнеопроцедурам, а ЛФК и массаж необходимо назначать им раньше других с утра (9–11 ч), то есть должен соблюдаться принцип адаптогенных (подготавливающих) и тренирующих процедур. Очень важно, чтобы количество используемых иммунореабилитационных процедур не превышало адаптационные возможности организма. Они должны начинаться с малых доз и проводиться по принципу гипосенсибилизации, что в конечном итоге способствует лучшей переносимости адаптационного периода. Однако необходимо отметить, что эффективность иммунореабилитации зависит не только от дозы и схемы применения процедур, но и от механизмов их действия и состояния функциональной системы гомеостаза.

• **Непрерывность и преемственность** должна быть абсолютной на всех этапах иммунореабилитации:

а) клиника института или иммунологическое отделение больницы, госпиталя;

б) санаторий или реабилитационный центр иммунологического профиля;

в) поликлиника по месту жительства или при клинике института.

Каждый последующий этап иммунореабилитации необходимо начинать с учетом достигнутых на предыдущем этапе результатов. Осознавая важность диагностических иммунологических тестов, представляется обязательным применение на всех этапах реабилитации идентичных методов оценки иммунного статуса для возможного их сравнительного изучения. При этом надо учесть, что постоянное динамическое наблюдение за больным и регулярный иммунологический мониторинг являются обязательным условием иммунореабилитации. В связи с этим особо актуальным становится своевременное создание ее организационных структур типа специализированных иммунологических отделений в санаториях или реабилитационных центров иммунологического профиля, иммунологических отделений в больницах и госпиталях, иммунологических кабинетов в поликлиниках, в которых наряду с реабилитационными подразделени-

ями должны функционировать диагностические иммунологические лаборатории.

Проблема реабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы является одной из главных проблем иммунореабилитологии, науки, основоположником которой мне посчастливилось стать и которую на современном этапе можно рассматривать следующим образом:

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

Оставаясь в неразрывной связи с клинической иммунологией, за последние годы иммунореабилитология доказала свою **индивидуальность и самостоятельность**, а методы иммунореабилитации в настоящее время используются почти во всех медицинских и санаторно-курортных учреждениях [17, 19].

В настоящее время отмечается бурный рост иммунозависимых заболеваний с их реструктуризацией в сторону превалирования хронических патологических процессов, развивающихся на фоне дезадаптации иммунной системы и увеличения числа преморбидных состояний. Практически нет такого патологического процесса, который в той или иной мере не проявлялся бы на уровне изменений в иммунной системе, которая представляет собой сложную цепь взаимозависимых клеточных и молекулярно-генетических процессов, включающих в себя как механизмы обратной связи, так и введение в работу резервных клеток и направленную экспрессию специфических рецепторов для регуляторных молекул на определенных, необходимых в данный момент клетках-мишенях.

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

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

Одним из бурно развивающихся за последние годы направлений является разработка таргетных фармакологических препаратов, целенаправленно влияющих на те или иные звенья иммунной системы. Однако разработка

нового оригинального препарата требует длительного времени (5–12 лет) при очень больших финансовых затратах. С другой стороны, к разработке, производству и внедрению новых лекарственных препаратов предъявляются очень серьезные нормативные требования по сертификации и лицензированию согласно GLP (Good Laboratory Practice – надлежащая лабораторная практика), GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика) [23].

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

- предиктивность
- превентивность
- персонализация
- партисипативность

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

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

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

Клиническую эффективность также продемонстрировали анти-PD-L1 и PD-L2 моноклональных антител (Ниволумаб и Пембролизумаб). Очень перспективными при изучении проблем иммунотерапии рака является исследование молекулярно-генетических аспектов регуляции противоопухолевого иммуноопосредованных таргетных противоопухолевых вакцин, опухолеспецифических клонов Т-лимфоцитов, НК-клеток [2, 9, 23, 24].

В настоящее время нельзя останавливаться на достигнутом, а необходимо наметить будущие перспективы. Особенно актуально сегодня стоит вопрос об иммуноре-

абилитации людей, подвергшихся воздействию различных экологически неблагоприятных факторов, иммуно-реабилитации при старении, СПИДе, после перенесенных тяжелых травм, включая хирургическую, и т. д.

Не менее актуальным является изучение различных механизмов иммунореабилитации, а также разработка ее фундаментальных основ. В этом плане перспективными являются работы, исследующие характер взаимосвязей между показателями иммунной системы и другими системами организма (нервной, эндокринной, дыхательной, кровообращения и др.). Поэтому только констатация тех или иных иммунологических нарушений без выяснения возможных этиологических факторов иммунологической недостаточности, механизмов патогенеза, без учета клинко-функциональных, биохимических изменений организма больного, всего разнообразия клинических форм и стадий заболевания с установлением непосредственного дефекта в иммунной системе вряд ли поможет больному; только комплексное изучение всех параметров, тщательный клинко-иммунологический мониторинг является основой для выбора и проведения эффективной иммунореабилитации.

Несмотря на достигнутые успехи, необходимо подчеркнуть, что это только лишь начало большого, тернистого, но очень важного пути, который нам нужно будет обязательно пройти вместе. Уже сейчас в названии многих научных, научно-практических, лечебных учрежде-

ний мы встречаем слово «иммунореабилитация»; многие ученые проводят исследования в области иммунореабилитации.

Задача каждого, кто посвятит свою научно-практическую деятельность изучению проблем иммунореабилитации, – внести свой посильный вклад в эту нужную и важную для здоровья людей отрасль медицинской науки. А ведущей и координирующей структурой в сфере дальнейшего изучения вопросов иммунореабилитации стала Всемирная организация по иммунопатологии (WIPO), штаб-квартира которой находится в Москве. Под эгидой WIPO будут организованы иммунореабилитационные центры во многих регионах России, а также в США, Израиле, Германии, Республике Чехии, Австрии, Болгарии, Венгрии, Австралии, Таиланде, Сингапуре, Польше, Голландии, на Кипре.

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

Мы находимся на начальном этапе новой эры, на пороге достижений в клинической иммунологии, которые будут способствовать разработке новых методов персонализированной таргетной иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы [11, 13, 17, 19, 20].

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 свободно-радикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных // *Аллергология и иммунология*. 2012. Т. 13. № 4. С. 314.
- Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др. Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа // *Злокачественные опухоли*. 2015. № 1. С. 24.
- Малашхия Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашхия Н.Ю. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция) // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1996. № 2. С. 53.
- Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
- Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкарани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC // *Астма*. 2005. Том 6. № 1-2. С. 11.
- Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинко-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции // *Цитокины и воспаление*. 2006. Т. 5. № 2. С. 3.
- Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1994. Т. 1. № 1. С. 5.
- Петров Р.В., Сепиашвили Р.И. Проблемы реабилитации иммунной системы // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16. № 1. С. 40.
- Северин Е.С. Новые подходы к избирательной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки // *Успехи химии*. 2015. Т. 84. № 1. С. 43.
- Сепиашвили Р.И. *Введение в иммунологию*. Цхалтубо. 1987. 230 с.
- Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
- Сепиашвили Р.И. Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы // *Аллергология и иммунология*. 2001. Том 2. № 1. С. 39.
- Сепиашвили Р.И. *Основы физиологии иммунной системы*. М.: Медицина – Здоровье, 2003. 240 с.
- Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы*. М.: Медицина – Здоровье, 2015. 328 с.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Иммунные синапсы: от теории к клинической практике // *Молекулярная медицина*. 2008. № 1. С. 14.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. С. 5.
- Сепиашвили Р.И., Малашхия Ю.А. Мозг – один из центральных органов иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1995. № 1. С. 3.
- Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation*

- (Международный журнал по иммунореабилитации). 1999. № 11. С. 5.
20. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. 2004. Том 5. № 1. С. 42.
21. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 70.
22. Смирнова Т.А., Пономарева Е.П., Ханферян Р.А., Колесников В.В. Опыт применения ранколейкина при терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в амбулаторных условиях // *Терапевтический архив*. 2009. Том 81. № 2. С. 30.
23. Хавинсон В.Х. *Пептидная регуляция старения*. СПб.: Наука, 2009.
24. Baldueva I.A., Novik A.V. Prognostic and predictive significance of HLA expression in patients with melanoma receiving immunotherapy // *J DDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013. V. 11(Suppl. s7). P.71.

Immunorehabilitology: Sources, Present and Perspectives. From Immunotherapy to Personalized Targeted Immunorehabilitation

R. Sepiashvili

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
Institute of Immunophysiology, Moscow

Development and introduction of modern clinical diagnostic tests (that allow to evaluate the functional system of immune homeostasis) into medical practice, a huge body of evidence on the leading role of the immune system in pathogenesis most acute and chronic diseases and even identification of specific nosological forms of immune-mediated diseases forced the scientists to search and develop new tools and techniques that have therapeutic effects on the impaired immune homeostasis and restore it to the normal state.

The introduction of a new concept – immunorehabilitation – was an impetus for the accumulation of new knowledge and a catalyst for research in clinical immunology. The first papers on this topic were published over 30 years ago [7, 8]. It was Revaz Sepiashvili who breathed life into the concept of immunorehabilitation. He was lucky to be at its origi. He became not only the founder of the brand new scientific field – immunorehabilitation, but also the founder of a new medical science – immunorehabilitology. In this paper, the author returns to the roots and recalls the way that medical science has gone before coming to understand immunorehabilitology and tells readers about current successes and its development prospects.

Key words: immunorehabilitotogy, immunorehabilitation, immunomodulators, immunotherapy, immunosuppression, classification of immunomodulators, immunotropic preparations, rehabilitation, immune system physiology, immunophysiology, sanatorium–resort rehabilitation.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОЙ ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ

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

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Институт иммунофизиологии, Москва

Неуклонный рост заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП), а также большое количество его мутаций предполагает достаточно высокую иммуногенность клеток опухоли и, соответственно, ее чувствительность к иммунотерапии. Разработка персонифицированных дендритноклеточных противоопухолевых вакцин (ПДПВ) против РМП является актуальной проблемой, которая охватывает множество аспектов, необходимых для ее стандартизации. В статье представлены собственные экспериментальные данные по разработке оптимальных условий транспортировки биоматериала; определены температурный и временной режимы хранения образцов; проведен сравнительный анализ различных методов дезагрегации опухоли, основанный на оценке жизнеспособности аутологичных клеток уротелиальной карциномы в процессе их культивирования с целью создания ПДПВ против РМП. Таким образом, нами отработаны оптимальные параметры для сохранения жизнеспособности аутологичных клеток уротелиальной карциномы в процессе транспортировки и хранения биоматериала от больных РМП, нуждающихся в проведении иммунотерапии ПДПВ, из отдаленных медицинских учреждений.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, первичная культура, противоопухолевые вакцины, иммунотерапия, уротелиальная карцинома, клеточная жизнеспособность.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук Т.А. Славянская
Кафедра аллергологии и иммунологии ФПК МР РУДН
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел: (495) 735-1414; факс: (495) 735-1441
E-mail: tslavyanskaya@gmail.com, slavyanskaya_ta@pfur.ru
УДК 616.62-006, 616.006.6, 616.62-089, 615.371

Исследования последних лет убедительно показали ведущую роль иммунной системы в развитии многих заболеваний, а также доказали, что в их основе лежит нарушение функции иммунной системы, что позволило разработать стратегию и тактику комплексной иммунореабилитации таких больных [3, 4, 6–8, 10, 13]. Расширенные знания в области противоопухолевой защиты организма стали отправной точкой для разработки различных методов иммунотерапии злокачественных новообразований [2, 11, 12]. Одним из перспективных направлений на сегодняшний день является противоопухолевая вакциноterapia. Для генерации специфического противоопухолевого иммунного ответа наиболее многообещающей является разработка аутологичных персонифицированных дендритноклеточных противоопухолевых вакцин (ПДПВ) [5, 20]. В настоящее время для лечения продвинутых стадий меланомы и рака почки уже успешно используют активацию дендритных клеток антигенами аутологичных опухолей [2]. Этот способ особенно интересен тем, что помимо известных опухолеассоциированных антигенов, таких как раково-тестикулярные, могут быть презентированы и индивидуальные опухолевые антигены, характерные исключительно для конкретного пациента [10, 21]. Высокая иммуногенность рака мочевого пузыря (РМП) не вызывает сомнений. По уровню мутационной нагрузки уротелиальная карцинома (УК) занимает третье место среди

всех злокачественных новообразований, что определяет перспективы использования вакцинотерапии при этом заболевании [1, 15, 16].

Разработка ПДПВ против РМП является актуальной проблемой, которая охватывает множество аспектов, необходимых для ее стандартизации. В частности, нужно оптимизировать методику получения первичной культуры опухолевых клеток из индивидуального операционного материала. В настоящее время накоплен обширный опыт культивирования разнообразных опухолевых клеток, однако нет единого мнения по поводу оптимального метода выделения жизнеспособных одиночных клеток из опухолевой ткани [17, 18]. Традиционно предпочтение отдают ферментативной обработке тканей, которую считают наименее травматичной для клеток [18, 19]. В то же время использование этого метода приводит к трудно обнаруживаемым метаболическим изменениям, в частности, к изменению проницаемости мембран и потере ими части белков, что не вызывает немедленной гибели клеток, но в дальнейшем тормозит рост культуры *in vitro* [9]. Не вызывает сомнений тот факт, что полученный для исследований материал должен быть взят в работу немедленно. Тем не менее, в условиях использования методики в клинике необходимо определить оптимально возможный промежуток времени между взятием биоматериала и его посевом на питательные среды; установить температурный режим

для хранения образцов опухолевого материала. В дальнейшем это позволит проводить специфическую иммунотерапию онкологическим больным из отдаленных медицинских учреждений.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей культивирования клеток уротелиальной карциномы (КУК): оптимизация времени транспортировки и температурного режима при хранении образцов; подбор щадящего метода дезагрегации, а также оценка жизнеспособности КУК на разных стадиях – от транспортировки до получения опухолевой культуры.

Материалы и методы

В работе использовали образцы опухоли от 25 больных в возрасте от 37 до 82 лет с мышечно-инвазивной и мышечно-неинвазивной формами РМП, выделенные непосредственно после проведения хирургического вмешательства. Перед забором биоматериала от всех пациентов были получены письменные добровольные информированные согласия.

Транспортировку опухолевого материала и культивирование опухолевых клеток осуществляли на питательной среде (ПС) DMEM/F12 (ПанЭко, Россия).

Для оценки благоприятного температурного режима образцы опухоли от каждого пациента были разделены на три равные фрагмента, которые были помещены в отдельную стерильную пробирку/контейнер с ПС. Затем три пробирки/контейнера с одинаковым биоматериалом от каждого больного отправляли в холодильные камеры для хранения при разных температурных условиях (0°C; +4°C и +8°C) и в дальнейшем в течение 24 часов от момента забора биоматериала доставляли в лабораторию. Оценку жизнеспособности проводили через каждые 24 часа в течение 6 дней.

В условиях лаборатории проводили дезагрегацию опухоли с использованием раствора версена, трипсина и коллагеназы (ПанЭко, Россия) двумя методами: автоматическим механическим (с помощью Медимашины

DAKO, Дания) и энзиматическим (первый вариант: с 0,25% раствором трипсина; второй вариант: с 0,2% раствором коллагеназы II типа).

Жизнеспособность оценивали на автоматическом счетчике Countess (Invitrogen, США) при помощи подсчета клеток, окрашенных трипановым синим.

Для математической обработки данных применяли пакет статистических программ SPSS 23.0 for Windows (SPSS, Чикаго, США). Статистически значимыми считали значения с доверительным интервалом не менее 95%, при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные сравнительные результаты исследования показали, что исходная жизнеспособность опухолевых клеток, выделенных от 25 больных РМП, была различной. Тем не менее, учитывая это обстоятельство, для каждого опухолевого образца был посчитан исходный фон жизнеспособности клеток, которые в дальнейшем подвергали различным воздействиям в соответствии с поставленными в работе задачами.

Было отмечено, что снижение жизнеспособности КУК в условиях 24-часовой экспозиции при температуре +4°C было минимальным – на $3,3 \pm 0,4\%$. В то же время транспортировка и хранение биоматериала в течение суток при 0°C и +8°C приводили к потере жизнеспособности опухолевых клеток на $7,14 \pm 0,7\%$ и $11,8 \pm 1,5\%$ соответственно, $p \leq 0,05$ (рис. 1).

Последующее более длительное хранение биоматериала (от 4 до 6 суток) при аналогичных температурных режимах: 0°C; +4°C и +8°C показало резкое падение жизнеспособности клеток. При этом даже при +4°C, начиная со 2 по 6 сутки, гибель клеток составила $9 \pm 1,9\%$ и $66,7 \pm 4,7\%$ соответственно.

При других температурных режимах (0°C и +8°C) в те же сроки жизнеспособность КУК резко снижалась, в среднем, на 21,5–88,5% и 32,2–92,5% соответственно, $p \leq 0,01$ (рис. 2).

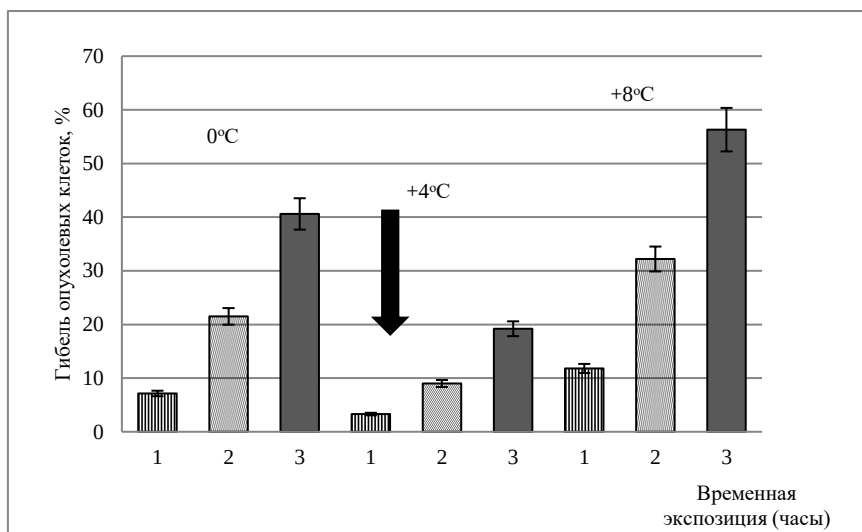


Рис. 1. Гибель клеток уротелиальной карциномы в зависимости от температурного режима и временной экспозиции через 24-72 часа. Примечание: 1 – 24 часа; 2 – 48 часов; 3 – 72 часа.

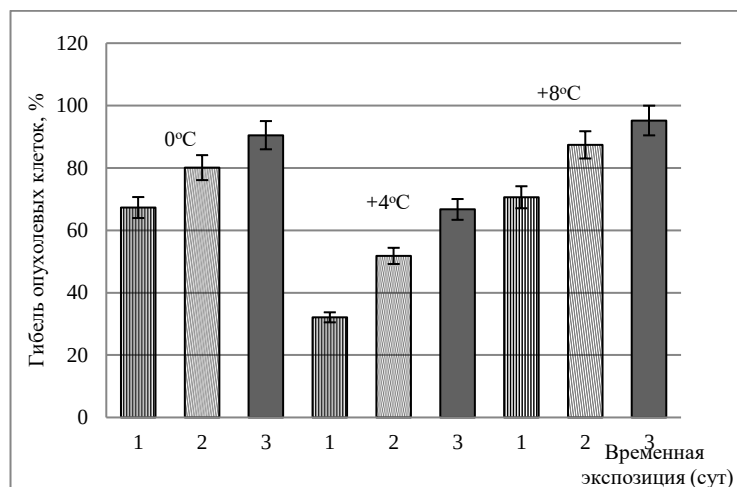


Рис. 2. Гибель клеток уротелиальной карциномы в зависимости от температурного режима и временной экспозиции на 4–6 сутки. Примечание: 1 – 4 сутки; 2 – 5 сутки; 3 – 6 сутки.

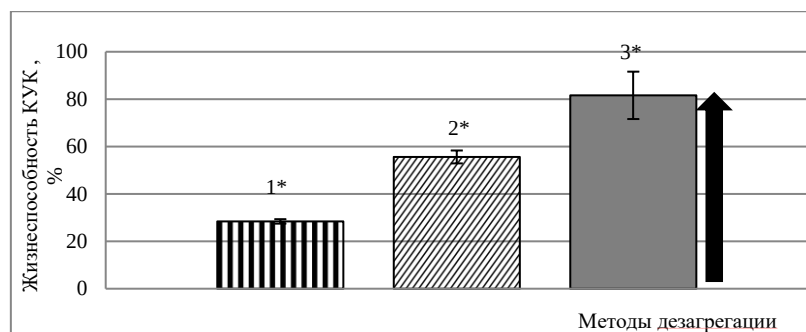


Рис. 3. Жизнеспособность клеток уротелиальной карциномы (КУК) при различных методах дезагрегации опухолевого биоматериала. Примечание: 1* – ферментативная дезагрегация I (трипсин); 2* – ферментативная дезагрегация II (коллагеназа); 3* – механическая дезагрегация.

После определения оптимального временного и температурного режимов транспортировки и хранения, КУК, обладающие наибольшей жизнеспособностью, подвергали различным методам механической дезагрегации. Для работы использовали биоматериал, который хранили в стерильных пробирках/контейнерах в ПС при +4°C не более 24 часов с жизнеспособностью клеток не ниже 80%.

В экспериментальных исследованиях установлено, что жизнеспособность КУК при механической дезагрегации биоматериала РМП была достоверно выше и составляла $81,8 \pm 6\%$ по сравнению с ферментативным способом обработки опухоли, где выживаемость при первом и втором вариантах соответственно составила $28,4 \pm 3,3\%$ и $55,6 \pm 4,9\%$, $p \leq 0,01$ (рис. 3).

Полученные данные показали, что транспортировка опухолевого материала при температуре +4°C в течение

24 часов с последующей неэнзиматической дезагрегацией является наиболее предпочтительной для выделения аутологичных КУК. Использование данного режима в работе с биоматериалом от больных РМП не приводит к значимому снижению жизнеспособности опухолевых клеток, не препятствует их дальнейшему адгезионному росту и пролиферации, что в конечном итоге позволяет получить первичную культуру КУК с жизнеспособностью от 75,8 до 87,8%

Таким образом, отработаны оптимальные условия для сохранения жизнеспособности аутологичных КУК в процессе их культивирования с целью создания ПДПВ против РМП. Установлены параметры транспортировки и хранения биоматериала от больных РМП, нуждающихся в проведении иммунотерапии ПДПВ из отдаленных медицинских учреждений.

Литература

- Авдонкина Н. А., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Сальникова С.В. Иммунобиологические маркеры: диагностическое и прогностическое значение при раке мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 4. С. 358–364.
- Балдуева И.А., Карицкий А.П., Кулева С.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Данилова А.Б., Проценко С.А., Пипия Н.П., Славянская Т.А., Авдонкина Н.А., Сальникова С.В., Сепиашвили Р.И., Беляев А.М. Иммуноterapia рака: проблемы и перспективы // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 4. С. 354–357.
- Малашхия Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надарешвили З.Г., Малашхия Н.Ю. Проблемы неврологической и иммунологической

- ской памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция) // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1996. № 2. С. 53.
4. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
5. Сальникова С.В., Славянская Т.А., Baldueva I.A., Авдонкина Н.А. Инновационные технологии в лечении рака мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2016. Том 17. № 1. С. 21–26.
6. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. С. 5–7.
9. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 1. С. 51–57.
10. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.
11. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А. Апоптоз в иммунологических процессах // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 1. С. 101–107.
12. Славянская Т.А., Сальникова С.В. Иммунологические критерии и маркеры для диагностики и прогноза рака мочевого пузыря // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2009. Том 11. № 1. С. 24.
13. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. 2004. Том 5. № 1. С. 42.
14. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. 2005. Том 6. № 2. С. 42.
15. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Стратегия иммунореабилитации больных с иммунопатологией // *Аллергология и иммунология*. 2000. Том 1. № 2. С. 8.
16. Смирнова Т.А., Пономарева Е.П., Ханферян Р.А., Колесников В.В. Опыт применения ронколейкина при терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в амбулаторных условиях // *Терапевтический архив*. 2009. Том 81. № 2. С. 30–35.
17. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Børresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjörð J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilcic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T.W., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., Lörpez-Otun C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N.J., Valders-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmer S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol 500. P. 415–421.
18. Avdonkina N.A., Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V. Clinical and diagnostic value of immunological and biological markers of bladder cancer // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2015. Vol 17. # 2. P. 88.
19. Cheryl D.H., Cindy L.M. Basic cell culture protocols // *Methods in Molecular Biology*. 2013. Vol 946. P. 363–395.
20. Freshney R.I. *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications* Sixth Edition. USA, John Wiley & Sons, Inc., 2013. pp. 463–466.
21. Ragai R.M., Robin D.H. Human cell culture protocols // *Methods in Molecular Biology*. 2012. Vol 7651. 31–43.
22. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Avdonkina N.A. New approaches and achievements in bladder cancer treatment // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2015. Vol 17. #2. 87.
23. Slavyanskaya T.A., Sal'nikova S.V. Immunologic criteria and markers for diagnostics and prognosis of urinary bladder cancer // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2009. Vol 11. #2. 180a.

Optimization of the conditions for obtaining the viability of primary cell cultures of urothelial carcinoma

T.A. Slavyanskaya^{1,2}, N.A. Avdonkina¹, S.V. Salnikova²

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

²Institute of Immunophysiology, Moscow

Steady growth of bladder cancer (BC) incidence rate and large quantity of its mutations presumes considerably high immunogenicity of tumor cells, and, correspondingly, its sensitivity to immunotherapy. Development of personalized dendritic cell antitumor vaccines (PDATV) against BC is the actual problem, which covers many aspects, necessary for its standardization. The article presents own experimental findings related to development of optimal conditions of transportation of biomaterials; temperature and time modes of storage of samples were defined; comparative analysis of different methods of tumor disaggregation was performed, based on evaluation of vitality of autologous cells of urothelial carcinoma (CUC) in the process of their cultivation for the purpose of creation of PDATV against BC. Thus, we have worked out optimal parameters for preservation of viability of autologous CUC in the process of transportation and storage of biomaterial from BC patients, requiring performance of PDATV immunotherapy from remote health facilities.

Key words: bladder cancer, primary culture, anti-tumor vaccines, immunotherapy, urothelial carcinoma, cell viability.

ОСОБЕННОСТИ И АЛГОРИТМЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

А.М. Земсков¹, В.М. Земсков², В.А. Земскова¹, В.И. Золоедов¹,
Р.И. Сепиашвили³

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

²Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Москва

³Российский университет дружбы народов, Москва

На основании данных литературы и результатов собственных исследований уточнены определения и характеристики видов иммуотропного воздействия на больных, приведен 21 апробированный алгоритм проведения модуляции иммунитета для достижения максимального клинического эффекта.

Ключевые слова: вакцины, иммунотерапия, иммунокоррекция, иммуномодуляция, супрессия.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук В.М. Земсков
Институт хирургии им. А.В. Вишневского
115998 Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27
E-mail: arturrego@yandex.ru

УДК 616-036.83-097.3

Поскольку иммунные расстройства являются необходимым атрибутом любых патологических процессов, проведение иммунокоррекции представляется необходимым инновационным методом лечения, повышающим эффективность общей терапии [3]. Назначение иммунокоррекции основывается на традиционной клинико-лабораторной диагностике заболеваний у больного, определении (диагностике) характера иммунных расстройств у конкретного пациента, его совпадении с мишенями действия предполагаемого корректора, наличии сведений об эффективности последнего при данной патологии [8, 10, 11, 13–20]. При этом необходимо различать «собственно» заболевания иммунной системы, при которых изменения реактивности являются устойчивыми, патогенетическими, требующими коррекции, и компенсированные временные нарушения в результате различных причин, не нуждающиеся в лечении [4, 9, 11]. Высокая приспособительная способность иммунной системы, ее многокомпонентность и многоуровневая организация затрудняют направленное изменение ее функций при достаточно высоком риске индукции нежелательных иммунных реакций. Поэтому реализация свойств иммуотропных препаратов никогда не бывает линейной, зависит от заболевания, характера и степени нарушения иммунной системы, стадии, фазы патологического процесса и многих других причин. С учетом этого разработана идеология проведения иммунокоррекции.

Виды иммунокоррекции/иммунотерапии

Под иммунокоррекцией/иммунотерапией понимают направленное действие на иммунную систему с целью нормализации ее функционирования. Это достигается при проведении иммуотропной терапии и собственно

модуляции и выражается в стимуляции сниженных и супрессии завышенных показателей иммунного статуса [17]. В качественном плане выделяют семь способов направленного воздействия на иммунную систему.

- Заместительная терапия – введение в организм донорских препаратов иммуноглобулинов, цитокинов, клеток, цельной донорской крови, плазмы и др.).
- Введение препаратов экзогенных антител лечебного назначения.
- Иммунодепрессия – создание антигеннеспецифической или антигенспецифической толерантности (неотвечаемости).
- Иммунизация заданным антигеном – вакцинация для индукции специфического иммунного ответа или специфическая иммунотерапия при специфической десенсибилизации.
- Применение иммуномодуляторов – рецепторных препаратов; индукторов эндогенных интерферонов; препаратов микробного происхождения – лигандов для первичных рецепторов клеток для патогенов; синтетических пептидов, воспроизводящих некие естественные структуры и не имеющих аналогов в природе, биологически активных пищевых добавок и др.
- Использование антибактериальных и противовирусных препаратов.
- Реализация системной адаптации к конкретным условиям внешней среды через тренировку нервно-сосудистых реакций, сбалансированного питания, реконструкции, и т. п.

Иммунокоррекция/иммунотерапия проводится для лечения заболеваний с повышенной реактивностью (аллергических, аутоиммунных); первичных и вторичных иммунодефицитов; опухолей и лимфопролиферативных процессов; посттрансплантационных реакций; нарушений репродукции.

По характеру действия иммунокоррекция разделяется: на стимулирующую, подавляющую, специфическую, неспецифическую, вспомогательную, предварительную, метаболическую. **По механизму действия** – на активную (антигены, вакцины), пассивную (антитела, иммуноглобулины). **По видам** – на специфическую (антигенную) активную стимулирующую или супрессорную; специфическую адаптивную (фактор переноса); специфическую пассивную заместительную (антитела, иммуноглобулины); специфическую пассивную подавляющую (антитела); неспецифическую активную стимулирующую (адъюванты, митогены, модуляторы); супрессорную (медиаторы, иммуноглобулины); неспецифическую адаптивную стимулирующую (тимомелопептиды); неспецифическую пассивную заместительную (антитела, иммунокомпетентные клетки); супрессорную (глюкокортикостероиды, иммунодепрессоры, цитостатики, антимедиаторы); предварительную (коррекцию иммунопатологии до основного лечения, вспомогательную (антибиотиками, витаминами).

Блоки иммунокоррекции/иммунотерапии. Под *моно-иммунокоррекцией* понимают назначение пациенту в общем комплексе лекарственных средств одного иммуномодулятора. Показаниями являются: наличие у пациента иммунодефицита II–III степени по одному тесту или I–II степени по 3–5 параметрам одновременно; тяжелой сопутствующей патологии – аллергические, аутоиммунные заболевания, истощение, ожирение, а также пожилой возраст; атипичные температурные реакции; безуспешное традиционное лечение в течение месяца. Под *комбинированной иммунокоррекцией* понимают дополнительное одновременное или последовательное назначение пациентам модуляторов различного происхождения и механизма действия. Показаниями для подобного рода воздействий являются: хроническое течение (более 3 месяцев) основного патологического процесса, частые рецидивы, сопутствующие осложнения, вторичные заболевания; выраженный синдром интоксикации, безуспешная иммунокоррекция монопрепаратом в течение месяца; высокая степень иммунодефицитности (третья) или комбинированное поражение Т- и В-звеньев иммунитета, Т- и В-лимфоцитов, разнонаправленные расстройства иммунной системы. Под *альтернативной иммунокоррекцией* – одновременное назначение пациенту иммуносупрессорных и иммуностимулирующих средств. Показаниями к применению альтернативной иммунокоррекции являются: наличие стимуляции II–III степени 3–4 параметров иммунного статуса: высокие титры аутоантител против антигенов внутренних органов, наличие аутоиммунных заболеваний. Под *комплексной иммунокоррекцией* – одновременное назначение больному более двух видов иммуотропных воздействий (фармакологических, немедикаментозных, вакцинных, сывороточных, метаболических/антиоксидантных). *Активная адъювантная иммунокоррекция* – одновременное назначение больным вакцин, анатоксинов, других препаратов с модуляторами/адъювантами. *Пассивная адъювантная иммунокоррекция* – одновременное назначение больным сывороточных препаратов/иммуноглобулинов с модуляторами/адъювантами. *Иммунометаболическая иммунокор-*

рекция – комбинация модуляторов с метаболиками/антиоксидантами – гипоксеном, цытапаном, реамберином, лимонтаром, вобэнзимом, превентаном и др. *Фармако-немедикаментозная иммунокоррекция* – сочетание фармакологических иммуотропных препаратов и нелекарственных факторов (НИЛИ, плазмафереза, сорбции, озонированных растворов). *Системно-региональная иммунокоррекция* – одновременное назначение больным модуляторов общего и местного иммунитета. *Антиинфекционная иммунокоррекция* – комбинация фармацевтических антибактериальных, бактерицидных препаратов, бактериофагов с иммуномодуляторами [1, 2, 4].

Общая методология иммунокоррекции/иммунотерапии. При острых «быстрых» и хронических «более длительных» патологических процессах лечение принципиально различно. В первом случае необходимо купировать проявления болезни с минимальным действием на иммунную систему, во втором – реализовать то же самое, но на фоне стимулирующей терапии. Фармакологическое лечение нарушений защитных реакций организма включает косвенное – непосредственное воздействие на причину патологии (например, устранение кишечных расстройств, дисбактериоза, ферментативных нарушений) и собственно иммунотропное – воздействие на иммунную систему.

При острых патологических процессах (инфекциях) иммунокоррекция должна быть короткой (несколько дней, неделя), при хронических – более длительной (сначала ежедневной, затем интермиттирующей), должна проводиться на фоне полноценного, достаточного калорийного питания, содержать необходимое количество белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных солей, микроэлементов.

Коррекцию лабораторных расстройств у больных с иммунодефицитами на первом этапе по возможности осуществляют адресным подбором традиционных лекарственных средств, стимулирующих иммунную систему, и ограничением препаратов, подавляющих ее.

При аутоиммунных и аллергических заболеваниях применяется обратная тактика.

При лечении инфекций иммунокоррекцию назначают в комплексной терапии с антибиотиками, противогрибковыми, противопаразитарными или противовирусными препаратами, которые желательно назначать с первого дня химиотерапии. Поскольку любая иммуннопатология ассоциирована с различными метаболическими расстройствами, также рекомендовано использование ферментных препаратов, антиоксидантов, нативных и синтетически нуклеиновых кислот, мембранопротекторов и др.

Алгоритмы иммунокоррекции/иммунотерапии [1, 2 5–8, 11]

1. Использование одних иммуномодуляторов в лечении заболеваний без этиотропных медикаментов не обеспечивает позитивного эффекта. Поэтому модуляторы не подменяют, а дополняют общепринятую терапию. В особых случаях – при долечивании хронических больных, для предупреждения рецидивов заболеваний в

стадии обострения и др., – возможно проведение моно-иммунотерапии.

2. Для определения характера иммунных расстройств анализируют иммунограмму больного и сравнивают ее с показателями здоровых людей. Не исключается также аналитическое сравнение иммунных изменений в исходный период у больного и у него же после проведенной иммунокоррекции. Каждая лаборатория должна иметь свой собственный контроль (норму) людей аналогичного возраста, разовых, но не профессиональных доноров.

3. При интерпретации данных иммунного обследования необходимо учитывать зависимость изменения показателей от возраста, биологических ритмов и др. Существуют возрастные различия, достигающие по содержанию Т-клеток 50%, по IgA – 100% и т. д. Известны сезонные ритмы. Например, в Восточной Сибири отмечается снижение факторов клеточного и стимуляция гуморального иммунитета осенью, весной – обратная динамика, зимой оба звена активируются, летом – подавляются на фоне активации фагоцитоза. Обнаружены суточные ритмы – высокие показатели фагоцитоза, пропердина днем и вечером, низкие – ночью и утром.

4. При интерпретации полученных данных следует учитывать существование связей уровня иммунной реактивности с генетическими маркерами крови у больного, например, групп крови. Выявление этих особенностей при различных заболеваниях позволяет выявить иммунокомпрометированных лиц без проведения углубленного обследования;

5. Установление наличия изменений иммунного параметра еще не является основанием для иммунокоррекции. Для определения степени изменений следует использовать формулу (показатель больного/«нормальный» показатель – 1) • 100%. Первая, вторая, третья степень – это изменения нижних или верхних значений параметров здоровых лиц в следующих пределах: I – 33%, II – 34–66%, III – >66%. Пациенты считаются иммунологически компрометированными, когда у них имеется II или III степень изменений иммунных параметров.

6. Следует обязательно учитывать иммуностропность традиционных лекарственных средств, поскольку все они в определенной степени влияют на иммунную систему, усугубляя или устраняя иммунные расстройства. Необходимо учитывать действие на лейкограмму лекарственных препаратов, так как это вызывает транзиторное изменение показателей, не связанное с патологическим процессом.

7. Необходимо разносторонне оценить изменения показателей крови (общий клинический анализ), включая лейкоцитарную формулу, изменение параметров крови в ту или иную сторону, различных индексов клеток крови, так как это позволяет получать бесценную информацию по состоянию здоровья пациента, кроветворения, костного мозга, того или иного патологического процесса, воспаления, наличия инфекции, интоксикации, токсического повреждения клеток иммунной системы и многого другого.

8. Необходимо учитывать, что лекарственные препараты и воздействия могут обладать самостоятельной и перекрестной аллергической активностью, потенцировать эти эффекты у других лекарственных средств.

9. Практически все иммуностропные препараты дополнительно наделены выраженным общеорганизменным (метаболическим) действием, хотя в ряде случаев он еще недостаточно изучен. Метаболическое действие поли- и липополисахаридов выражается в интенсификации синтеза белка, активации системы аденилатциклаза-цАМФ, включения в клетки селезенки N_3 тимидина (тест на интенсивность синтеза ДНК) и различных ферментных систем. Так, продигозан достоверно стимулировал в альвеолярных макрофагах активность гликолитических ферментов (α ГФДГ, ЛДГ), активность ключевого фермента гексозомонофосфатного шунта (Г-6-ФДГ), ферментов детоксикации – NADH-NADPH диафоразы, лизосомальных ферментов. Препарат обуславливает нарастание образования простагландинов E, подавление синтеза и высвобождения лейкотриенов. В конечном итоге эти метаболические изменения способствуют снижению активности Т-супрессоров. Общее действие продигозана на организм выразилось в мобилизации гормональной системы гипотиз-кора надпочечников, лимфоидных клеток, макрофагов, плазмочитов, синтезирующих иммуноглобулины. Кроме этого, наблюдается нормализация проницаемости и тонуса кровеносных сосудов, предупреждение распада тканей, усиление рассасывания воспалительного экссудата, повышение фибринолитической активности сыворотки крови, повышение эффекта антибактериальной терапии. Показана способность левамизола (декариса) стимулировать активность ферментов гексозомонофосфатного шунта и йодирования белка в нейтрофилах, синтез ДНК, белка в лимфоцитах и макрофагах, увеличение секреции альфа-глюконидазы и катепсина D в фагоцитах, накопление внутриклеточного цГМФ в периферических лимфоцитах и гранулоцитах. Мурамилдипептид способен активировать различные лизосомальные ферменты, обуславливать повышение внутриклеточного цАМФ, простагландина, стимулировать синтез ДНК. Полиэлектролиты (ПАК и П-4ВП) в культуре ткани способствовали образованию нуклеиновых кислот. Синтетические двухцепочечные РНК (поли И:Ц, поли А:У, поли Г:Ц) увеличивают включение трифосфатов в лимфоидные и другие клетки, стимулируют образование аденилатциклазы, а метилурацил, пентоксил активизируют холинэстеразу, образование белка и нуклеиновых кислот в культуре клеток. Тимусные производные, миелопептиды, потенцируют синтез белка и нуклеиновых кислот в различных клетках, регулируют липидный обмен, снижают содержание глюкозы в крови, нормализуют печеночные пробы. У больных с поверхностным васкулитом тимомиметики нормализуют содержание в крови триптофана, в моче – цистиновой кислоты, глютаминовой кислоты, пролина, глицина, аланина, аминomásляной кислоты, цистина, лизина, l-метилгистидина, аргинина, суммы аминокислот. Оротат калия является предшественником пиримидиновых нуклеотидов, усиливает синтез РНК и ДНК в тканях легких, желудка, печени, реализует анаболическое дей-

ствие при нарушениях белкового обмена, наделен антидепрессивной активностью. Рибоксин необходим для синтеза АТФ, других макроэргов, улучшает энергетическое обеспечение различных клеток, повышает потребление тканями кислорода, увеличивает окислительно-восстановительный потенциал. Нуклеинат натрия стимулирует нуклеиновый, белковый синтез, циклические нуклеотиды, экспрессию рецепторов на мембранах клеток, ферментный спектр фагоцитов, реализует радио- и протекторный эффект. Тимоиметик имунофан обладает выраженным детоксикационным, гепатопротекторным, противовоспалительным эффектом, инактивирует свободнорадикальные перекисные соединения, подавляет множественную лекарственную устойчивость. Тимоиметик тактивин способен оказывать замещающий эффект при развивающемся при диабете дефицита растворимого сывороточного фактора тимуса, что вносит большой вклад в развитие этой тяжелой патологии, и поэтому оказывается эффективным при данном заболевании, в том числе в предотвращении различных диабетических осложнений. Интерферонген циклоферон обладает противовоспалительным, антипролиферативным, противовирусным, иммуномодулирующим действием, подавляет развитие аутоиммунных заболеваний, снижает уровень IgE, эффективен при хирургических травмах, деструктивных тканевых поражениях, дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов и т. д.

10. Необходимо учитывать наличие мишеней действия на иммунную систему модуляторов (Т-, В-миметиков), которые могут меняться, например, при изменении характера иммунопатологии.

11. Важной является необходимость учитывать побочные эффектов корректоров. Так, задитен (кетотифен) провоцирует сонливость, слабость, сухость во рту, головные боли, усиление аппетита, возможно проявление сахарного диабета у детей. Интерфероны, хотя и являются естественными регуляторами иммунной системы, далеко не безвредны. Особенно опасно введение их новорожденным детям. В модельных условиях показана индукция этими препаратами гломерулонефрита, очаговых некрозов и жировой дистрофии печени. Левамизол (декарис) индуцирует лейко- и лимфопению, поражение почек, расстройства зрения, аллергию. Лабораторным критерием прекращения лечения является остановка прироста Т-клеток. Если после приема первых 300 мг препарата не произошло увеличения количества Т-клеток, то дальнейшая терапия нецелесообразна. Обязательно еженедельное определение количества лейкоцитов и лимфоцитов у больных. Метилурацил может индуцировать аллергию, головные боли и головокружение. Миелопид при передозировке (более 12 мг внутривенно) может вызвать головокружения, подташнивание, подъем температуры. При подкожном использовании возможна местная реакция, но она не носит аллергического характера. Применение миелопида противопоказано беременным при наличии резус-конфликта. В отношении нуклеината натрия экспериментально в модельных системах показана его способность утяжелять острые бактериальные инфекции, когда препарат в оптимальной концентрации оказывается в организме экс-

периментальных животных на одной территории с возбудителем. Поэтому для профилактики лицам с острыми инфекциями желательна его комбинация с антибактериальными препаратами. Оротат калия, пентоксил могут быть причиной аллергических реакций и дерматозов. Полисахаридные препараты индуцируют у больных головную боль, артралгию, миалгию, повышение температуры до 39–40°C, невралгические расстройства. Тимусные производные у 20–30% пациентов после их введения вызывают кратковременные гипертермические реакции, покраснение в месте инъекции; в нативных препаратах могут обнаруживаться неучтенные ростовые факторы, что служит противопоказанием для их использования беременными женщинами. Применение модуляторов рекомендуется в вечерние часы. Трихопол (метронидазол) противопоказан беременным, при заболеваниях ЦНС, вызывает тошноту, рвоту, головные боли, крапивницу, лейкопению.

12. Профильность иммунокорректоров различного механизма действия является достаточно фиксированной при наличии однотипных иммунных расстройств у больных независимо от вида патологии.

13. Выраженность эффекта иммунокоррекции зависит от кратности применения и стадии заболевания. Например, однократное назначение нуклеината натрия больным с НВЗЛ стимулирует В-звено иммунитета, в то же время цикловое введение препарата стимулирует клеточные иммунные реакции. Один трехдневный цикл введения нуклеинового препарата больным острой ревматической лихорадкой обеспечивает существенное увеличение сниженного количества Т-клеток, второй и особенно третий циклы оказываются еще более эффективными. Четвертый цикл иммуностимуляции, хотя и не обуславливает супрессии иммунных показателей, но оказывается инертным. Что касается влияния стадии заболевания, то нуклеинат натрия «проявил» наибольшую активность в стадии сформировавшегося цирроза печени и значительно меньшую – в начальной и терминальной стадиях. У детей с хронической пневмонией применение нуклеината натрия, кварцетина и низкоинтенсивного лазерного облучения обусловило выраженную иммунокоррекцию в остром периоде и значительно более умеренный эффект в стадии ремиссии.

14. Установлено изменение механизма, степени выраженности, направленности действия модуляторов базовым лечением – кортикостероидами и другими гормонами, цитостатиками, вакцинами, сыворотками, их комбинациями, объемом оперативного вмешательства и др.

15. Продолжительность действия модуляторов зависит от характера препарата, вида заболевания, иммунных расстройств и др. Например, назначение нуклеината натрия больным язвенной болезнью желудка обусловило увеличение исходно сниженного содержания Т-клеток в течение 6 месяцев и снижение изначально повышенного количества В-лимфоцитов на 9 месяцев. Общая продолжительность коррекции на той же клинической модели препарата РНК составила 6 месяцев, у левамизола – 1 месяц. Гемотрансфузии не влияли на снижение содержания Т-клеток, но в то же время сни-

жали избыточный уровень В-лимфоцитов в течение 6 месяцев.

16. При многократном введении модуляторов больным спектр их действия сохраняется. Так, у детей, больных хронической пневмонией, длительное цикловое введение в течение года нуклеината натрия, кварцетина, применение низкоинтенсивного лазерного излучения не меняло мишеней. Более того, степень устранения иммунных нарушений по Т-, В-звену иммунитета прогрессивно нарастала.

17. Действие иммунокорректоров на неизменные («нормальные») показатели обследуемых обычно не проявляется. Как свидетельствует практика, иммунные расстройства редко затрагивают все звенья иммунной системы, чаще они бывают изолированными, разнонаправленными. В этих условиях важно знать, не будут ли иммуномодуляторы индуцировать иммунные расстройства в тех случаях, когда такие расстройства отсутствуют. Как показали исследования, применение нуклеината натрия, тимоптина и миелопида пациентами с нормальными показателями иммунного статуса не индуцировало у них существенных изменений последнего, а также образования аутоантител против нормальных антигенов различных тканей. Все это расширяет сферу использования иммуномодуляторов, особенно с профилактическими целями.

18. Устранение дефицита одного звена иммунитета может обусловить компенсированную стимуляцию другого. Все звенья иммунной системы взаимозависимы. Поэтому достижение нормы может происходить различными путями, стимуляцией или подавлением множества иммунных реакций. В этих условиях применение иммуностропных средств должно быть весьма осторожным, чтобы не нарушить естественного гомеостатического баланса. Применяв оригинальную методику, отделяющую «собственный» эффект иммунокорректоров от изменений, вызванных традиционным лечением, мы установили, что левамизол, нуклеинат натрия, гемодез, тимоптин, иммуноглобулин и их различные комбинации обуславливают устранение дефицита Т-клеток и компенсаторное увеличение даже исходно нормального содержания В-лимфоцитов.

19. Для определения оптимальных курсовых доз модуляторов следует применять известную формулу расчета $ED_{50} = \lg DN - \rho(\sum Li - 0,5)$, где N – общее число пациентов, получивших одну дозу препарата; Li – отношение числа больных, устранивших или снизивших иммунодефицитность по маркерному показателю, к общему числу пациентов в группе; $\sum Li$ – сумма отношений всех испытанных доз. Предварительно отбираются больные с одинаковыми формой и степенью иммунных расстройств, получающие базовую терапию, из них комплектуются 4–5 групп по 4–5 пациентов в каждой. Им назначают кратно возрастающие дозы иммуно-

корректоров в границах, регламентированных фармакопесей. Стандартные дозы вводимых препаратов необходимо изменять в зависимости от возраста больных, характера патологического процесса. Так, например, препараты вилочковой железы молодым пациентам можно использовать по сокращенной схеме (2–3 инъекции); пожилым терапия должна проводиться по типу заместительной, желательна долгими курсами – до 10 инъекций и более, причем с последними инъекциями необходимо вливать $1/2-1/4$ дозы тимомиметика и с более длительными интервалами для исключения синдрома «отмены». В определенных условиях, например при наличии у больного поражений печени, гастроэнтероколита, лекарственной аллергии, желательна назначение иммуномодуляторов растительного происхождения. При этом дозу препаратов можно уменьшить до гомеопатической, а курс удлинить до 1–3 месяцев. Такой же подход оправдан в геронтологической и детской практике.

20. Метод введения также существенно влияет на эффективность вводимой дозы препарата. Так, при пероральном приеме оптимальная доза нуклеината натрия составляет 12–16 г, при внутримышечном введении – 5–25 г, при аэрозольном – 8 г, введении электрофорезом через кожу – 2,5–5 г, эндолимфатически – 1,5–3 г, в легкие через микродренаж – 1,5–2 г, в легкие через нозотрахеальный катетер – 1 г, эндобронхиально – 0,8–1 г.

21. Предварительное определение реакции больных на иммунокоррекцию проводится для того, чтобы упростить задачу практического врача при выборе оптимального препарата для пациента. Реализуются три этапа исследований: первые два – в крупных лечебных учреждениях, третий – непосредственно лечащим врачом и иммунотерапевтом. На I этапе выбираются эффективные модуляторы при лечении конкретных заболеваний. На II этапе оценивается эффективность препаратов, отобранных на предыдущем этапе при данных патологиях, но с учетом групп крови, так как отзывчивость пациентов, имеющих различные генетические маркеры, на модуляцию отличается определенной вариабельностью. На III этапе оценивается индивидуальная чувствительность больных к модуляторам с помощью нагрузочных проб, позволяющая вычислить индекс сдвига и выявить направление действия препарата на клетки.

Таким образом, на основании результатов собственных исследований и данных литературы уточнены определения и характеристики различных видов иммуностропного воздействия на больных, предложено 20 апробированных принципов проведения модуляции иммунитета для достижения максимального эффекта клинического эффекта.

Литература

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., Золоедов В.И. *Настольная книга клинического иммунолога. Теоретические, практические и прикладные аспекты клинической иммунологии на современном этапе*. М.: Триада-Х, 2015.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Земскова В.А. *Неортодоксальная иммунология*. М.: Триада-Х, 2013.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А. В. *Клиническая иммунология*. Учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В., Мамчик Н.П. *Иммунология и эпидемиология инфекций*. Учебное пособие с грифом УМО. М.: Триада-Х, 2015.

5. Земсков А.М., Земсков В.М., Мамчик Н.П., Караулов А.В., Конопля А.И., Земсков М.А. *Энциклопедический справочник оперативной информации по иммунологии, аллергологии и вакцинологии*. Учебное пособие с грифом УМО. Воронеж: Истоки 2011.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Мамчик Н.П., Коновалов И.М. *Иммуноагрессивное действие эколого-гигиенических факторов*. М.: Медицина 2011.
7. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. (ред.) *Энциклопедия иммунологии*. В 5 томах. М.: Трида-Х 1962.
8. Земсков А.М., Земскова В.А., Попов В.И., Караулов А.В., Конопля А.И. *Иммунология* Учебное пособие с грифом УМО. Воронеж: Научная книга 2013.
9. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. М.: Эксмо 2008.
10. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
11. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология*. М.: Медицинская литература 2009.
12. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитация на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
13. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
14. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. С. 5.
15. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.
16. Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И. *Иммунотерапия*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012.
17. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология: норма и патология*. М.: Медицина 2010.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. *Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы*. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009.

Features and algorithms of immunocorrection

A.M. Zemskov¹, V.M. Zemskov², V.A. Zemskova¹, V.I. Zoloyedov¹,
R.I. Sepiashvili³

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh

²A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

On the basis of literature data and the results of our research to clarify the definition and characteristics of the species immunotropic therapy for patients we give 21 proven algorithms of immune modulation to achieve the maximum clinical effect.

Key words: vaccines, immunotherapy, immunomodulation, immunocorrection, suppression.

ФЕНОМЕН ТРЕНИРОВАННОГО ИММУНИТЕТА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

О.В. Калюжин

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, Москва

Термин «тренированный иммунитет» был недавно предложен М. Netea и соавторами для обозначения феномена стойкого повышения врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра инфекционных агентов, вызванного предварительными контактами с патогенами, а точнее, с их молекулярными паттернами. Раскрыты молекулярные механизмы и ключевые иммунофенотипические проявления этого феномена. Концепция тренированного иммунитета не только модернизирует наши представления о фундаментальных основах противoinфекционной защиты, но и способствуют дальнейшему прогрессу в разработке иммуномодулирующих средств, их более рациональному выбору и применению. Индукция памяти в рамках врожденного иммунного ответа объясняет механизмы и стойкость протективного действия некоторых неспецифических иммуностимуляторов, которые либо содержат лиганды рецепторов врожденного иммунитета (например, мурамилпептиды), либо амплифицируют проведение сигналов через эти рецепторы (например, пидотимод). Со стимуляцией паттерн-распознающих рецепторов в значительной степени связан широкий спектр профилактической эффективности вакцины БЦЖ и бактериальных лизатов.

Ключевые слова: врожденный иммунный ответ, тренированный иммунитет, иммунная память, неспецифические иммуностимуляторы, бацилла Кальметта–Герена, мурамилпептиды, пидотимод.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук О.В. Калюжин
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова
119991 Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2
e-mail: kalyuzhin@list.ru

УДК 612.017.1; 619:616.15

Способность формировать память традиционно рассматривалась в качестве одной из отличительных характеристик адаптивного иммунитета. Вместе с тем в целом ряде исследований, проведенных на растениях, беспозвоночных и млекопитающих, убедительно доказано существование иммунной памяти и в рамках врожденного иммунитета. Вызванное предварительными контактами с патогенами, а точнее, с их молекулярными паттернами, стойкое повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра патогенов получило название «тренированного иммунитета» [12, 13]. Концепция тренированного иммунитета представляет значительный интерес для разработчиков средств неспецифической иммуностимуляции, а также врачей, использующих эти средства в клинической практике [3–8].

До недавнего времени оставался открытым вопрос о причинах стойкости защитного действия некоторых иммуотропных препаратов, которые не содержат антигены возбудителей, а значит, не индуцируют напрямую адаптивную иммунную память. Предметом дискуссии была целесообразность применения стимуляторов врожденного иммунного ответа задолго до вероятной встречи с патогеном для предотвращения или снижения тяжести инфекционного заболевания, например, на этапе сезонной профилактики респираторных инфекций.

Не были ясны и механизмы, за счет которых ряд вакцин, например БЦЖ, индуцируют стойкую защиту против не только вакцинных штаммов возбудителя, но и широкого круга других неродственных патогенов.

Достижения фундаментальной иммунологии помогают ответить на эти вопросы и вооружить врача знаниями, необходимыми для более эффективного использования имеющегося арсенала средств и методов специфической и неспецифической профилактики инфекционных заболеваний.

Одним из наиболее рациональных подходов повышения эффективности врожденного иммунного ответа считается применение агонистов паттерн-распознающих рецепторов (PRR) и веществ, модулирующих пути PRR-опосредованного ответа [15]. Степень обоснованности этого подхода еще возрастает с учетом новых данных о роли рецепторов врожденного иммунитета в формировании состояния тренированного иммунитета.

Некоторые агонисты PRR, такие как CpG-олигонуклеотиды, монофосфорил-липид А, β-глюканы клеточной стенки грибов (агонисты дектина-1, CR3, лактозилцерамида, скавенджер-рецепторов и CD5) и синтетические лиганды TLR, уже зарекомендовали себя как многообещающие иммуномодуляторы.

В экспериментах *in vivo* продемонстрировано, что иммунизация вакциной БЦЖ защищает не только от

возбудителей туберкулеза и других микобактерий, но и от *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Schistosoma mansoni*. На животных с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, лишенных Т- и В-лимфоцитов, доказано, что индуцированная БЦЖ защита от немикобактериальных инфекций опосредована активированными тканевыми макрофагами и не зависит от Т- и В-клеток. Применение БЦЖ у детей в Западной Африке снижало заболеваемость и смертность, связанные как с туберкулезом, так и с другими инфекциями. У человека и мышей введение БЦЖ вызывало достаточно длительное (как минимум, 3 месяца) состояние повышения функциональных резервов циркулирующих моноцитов, которое проявлялось увеличением выработки ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в ответ на микобактериальные и другие микробные стимулы, а у человека, кроме того, высокой экспрессией CD11b, CD14 и TLR-4. Установлено, что БЦЖ индуцирует это состояние через NOD-2-рецепторы моноцитов/макрофагов по RIP-2-зависимому сигнальному пути [10]. Не удивительно, что мурамилдипептид (МДП) – низкомолекулярный компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий, вызывающий NOD-2/RIP-2-опосредованную активацию моноцитов/макрофагов, – также воспроизводил состояние тренированного иммунитета. Доказано, что в основе индуцированного БЦЖ или МДП тренированного иммунитета лежит эпигенетическое репрограммирование моноцитов, связанное с триметилированием гистона H3 по лизину 4 (H3K4me3) [10, 11, 13].

Доказано, что помимо репрограммирования моноцитов/макрофагов, существенное значение в поддержании состояния тренированного иммунитета играет формирование самовозобновляемого пула долгоживущих NK-клеток памяти [14]. В этой связи представляют интерес результаты исследований клинической эффективности и иммуномодулирующей активности производных МДП. Так, курсовой прием гликозидного аналога МДП существенно увеличивал период ремиссии у больных рецидивирующим лабиальным герпесом, что сопровождалось достаточно длительной экспансией циркулирующих CD16⁺CD56⁺ клеток и повышением фагоцитарной активности моноцитов.

Подобно тому, как БЦЖ или компонент клеточной стенки бактерий МДП вызывали стойкое повышение сопротивляемости вторичным инфекциям, заражение аттенуированным штаммом *Candida albicans* мышей или введение им β -глюканов клеточной стенки грибов индуцировало состояние тренированного иммунитета,

обеспечивающее защиту от последующего инфицирования не только высокопатогенным штаммом *C. albicans*, но и грамположительными бактериями. Такая защита была воспроизведена и на мышах, лишенных функционально компетентных Т- и В-лимфоцитов, что указывает на отсутствие зависимости от классических адаптивных иммунных реакций. Формирование тренированного иммунитета в этом случае опосредовано активацией β -глюканами дектин-1/Raf-1-зависимого биологического каскада, ведущего к триметилированию H3K4 и эпигенетическому репрограммированию моноцитов/макрофагов [15].

Взаимодействием с PRR в значительной степени обусловлено фармакологическое действие топических и системно действующих бактериальных лизатов. Однобокое представление о бактериальных лизатах только как о вакциноподобных препаратах существенно сужает реальную сферу их эффективного применения. В контексте тренированного иммунитета становится очевидным, что эти препараты могут использоваться как средства профилактики, в том числе сезонной, не только инфекций, вызванных использованными при производстве лизата возбудителями, но и широкого спектра других бактериальных и вирусных заболеваний [2].

В рамки феномена врожденной иммунной памяти хорошо укладываются и данные о фармакологических эффектах пидотимода – синтетического дипептида, курсовое применение которого обеспечивает длительную (несколько месяцев) защиту от респираторных и мочеполовых инфекций у взрослых и детей [9]. Среди многих описанных клеточных и молекулярных механизмов действия пидотимода привлекает внимание его свойство потенцировать созревание дендритных клеток и экспрессию ими HLA-DR, костимулирующих молекул CD83 и CD85 и рецепторов TLR-2 и TLR-4, увеличивать экспрессию TLR-2 эпителиоцитами дыхательных путей, а также повышать функциональную активность моноцитов/макрофагов и число CD16⁺CD56⁺ клеток. Очевидно, именно эти механизмы обеспечивают индукцию длительного состояния высокой сопротивляемости респираторным, а также мочеполовым инфекциям [1].

Взгляд на неспецифические иммуностимуляторы, включающие в себя микроб-ассоциированные молекулярные паттерны или амплифицирующие проведение сигналов от этих молекул внутрь клетки, через призму феномена тренированного иммунитета позволяет оптимизировать сферу и тактические схемы их профилактического и реабилитационного применения.

Литература

1. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // *Российский аллергологический журнал*. 2015. № 4. С. 45–51.
2. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций // *Практическая медицина*. 2016. 2(№2): 69–74.
3. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
4. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитация на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
5. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
6. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. 5.

7. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.
8. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. 2004. Том 5. № 1. С. 42.
9. Ferrario B.E., Garuti S., Braido F., Canonica G.W. Pidotimod: the state of art // *Clin. Mol. Allergy*. 2015. Vol. 13. # 1. P. 8.
10. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A., Iffrim D.C., Saeed S., Jacobs C., van Loenhout J., de Jong D., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes // *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2012. Vol. 109. #43. P. 17537–17542. doi: 10.1073/pnas.1202870109.
11. Levy O., Netea M.G. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines // *Pediatr. Res*. 2014. Vol. 75. P. 184–188. doi: 10.1038/pr.2013.214.
12. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense // *Cell Host & Microbe*. 2011. Vol. 9. #5. P. 355–361.
13. Quintin J., Cheng S.C., van der Meer J.W., Netea M.G. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanism // *Curr Opin Immunol*. 2014. Vol. 29C. P. 1–7. doi: 10.1016/j.coi.2014.02.006.
14. Sun J.C., Ugolini S., Vivier E. Immunological memory within the innate immune system // *EMBO J*. 2014. Vol. 33. #12. P. 1295–1303. doi: 10.1002/emboj.201387651.
15. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. 2006. Washington: National Academies Press

The trained immunity phenomenon and mechanisms of action of non-specific immunostimulants

Oleg V. Kalyuzhin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The term "trained immunity" has been recently coined by M. Netea and colleagues to describe the phenomenon of long-lasting enhancement of the innate immune defense against a broad spectrum of infectious agents, which is caused by prior contact with pathogens, or rather with their molecular patterns. The molecular mechanisms and the key immunophenotypic manifestations of this phenomenon have been disclosed. The concept of trained immunity not only modernizes our understanding of the fundamentals of host defense against pathogens, but also contributes to further progress in the development and more rational selection and use of immunostimulants. Induction of memory within the innate immune response explains long-lasting protective effects of some non-specific immunostimulants, which either contain ligands for innate immunity receptors (e.g., muramylpeptides) or amplify the signaling through these receptors (e.g., pidotimod). A wide range of prophylactic efficacy of BCG vaccine and bacterial lysates is also largely associated with the stimulation of pattern recognition receptors.

Key words: innate immune response, trained immunity, immunological memory, non-specific immunostimulants, muramylpeptides, Calmette-Guérin bacillus, pidotimod.

ИНТЕРФЕРОНЫ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА: ЛУЧШИЕ ДРУЗЬЯ ИЛИ ОПАСНЫЕ ВРАГИ?

И.В. Нестерова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Рассмотрены особенности работы трех основных типов системы интерферонов (ИФН): ИФН I типа, ИФН II типа, ИФН III типа, играющих важную роль в уничтожении вирусной, бактериальной, грибковой инфекции, регуляции функционирования иммунной системы (ИС) и реализации противоопухолевой защиты. Приведены данные о врожденных генетических дефектах ИФН I и ИФН II типа и их рецепторов, что приводит к развитию тяжелых форм вирусных инфекций, обуславливает их атипичное течение и требует заместительной терапии. В то же время нарушения в системе ИФН могут носить вторичный, приобретенный, характер и возникают вследствие повреждающих воздействий негативных факторов. Таким пациентам показана локальная и системная интерферонотерапия безопасным рекомбинантным ИФН α 2b – вифероном, которая на первом этапе лечения носит характер заместительной терапии, а далее – интерферон-корректирующей и интерферонмодулирующей терапии. При такой аутоиммунной патологии, как системная красная волчанка, когда имеет место интерферопатия – повышение ИФН α , связанное с дефицитом регуляторных Т-клеток, ненормально высокой способностью нейтрофильных гранулоцитов образовывать NET, дефицитом ДНК-азы и т. д., – проведение терапии для лечения вирусных инфекций ИФН может быть опасным и требует взвешенной оценки «риск–польза».

Ключевые слова: вирусные инфекции, иммунная система, интерфероны, врожденные генетические дефекты, противовирусный статус.

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 616.034-002

В настоящее время наблюдается выраженная тенденция к усилению взаимодействий между интерферонологией, иммунологией и вирусологией, поскольку по данным ВОЗ вирусные инфекции являются одной из важнейших причин смертей во всем мире [4–9]. Важную роль в уничтожении вирусной, бактериальной, грибковой инфекции и в регуливании функционирования иммунной системы (ИС) играют три основных класса интерферонов (ИФН): ИФН I типа, ИФН II типа, ИФН III типа.

К ИФН I типа относятся ИФН α , ИФН β , ИФН ϵ , ИФН κ и ИФН ω и т. д., к ИФН II типа – ИФН γ , к ИФН III типа – ИФН λ [1–4]. Все ИФН I типа связываются с клетками через специфический рецептор IFN- α/β (IFNAR), который имеет две цепи – IFNAR1 и IFNAR2. ИФН I типа активируют молекулы, которые блокируют репликацию и продукцию РНК- и ДНК-содержащих вирусов.

Действуя по типичному сценарию, на первом этапе инфицированные вирусом клетки продуцируют ИФН и оказывают протективный эффект на соседние незараженные клетки, защищая их от проникновения вирусов. Далее следует второй этап синтеза и секреции ИФН, когда все 17 ИФН I типа, выделившиеся на первом этапе синтеза и продукции ИФН, связываются со специфическими рецепторными комплексами IFNAR1 и IFNAR2 и запускают процесс активации сотен тысяч

генов, ответственных за синтез ИФН, создавая состояние, которое называют «противовирусным статусом». Это приводит к ингибированию вирусной транскрипции, трансляции, сборке вирусов и, таким образом, немедленно уменьшает вирусную нагрузку. В настоящее время препараты ИФН α 2 применяются для лечения вирусных инфекций и некоторых опухолевых процессов, а препараты ИФН β используются в лечении такого аутоиммунного заболевания, как рассеянный склероз.

ИФН II типа, ИФН γ , называют иммунным ИФН. ИФН γ действует опосредованно, активируя функциональную активность многих клеток ИС, участвующих в реализации противовирусной защиты. При этом ИФН γ связывается с рецептором IFNGR, который отличается от рецептора ИФН I типа и имеет две цепи – IFNGR1 и IFNGR2. ИФН γ активируется ИЛ-12. Он секретируется, в основном, Th1, естественными киллерными клетками, и ингибирует Th2 иммунный ответ. Именно поэтому его впервые стали использовать в лечении рассеянного склероза, а далее – при хронической гранулематозной болезни и такой паразитарной инфекции, как лейшманиоз.

ИФН III типа, ИФН λ (ИФН- λ 1, ИФН- λ 2, ИФН- λ 3 и ИФН- λ 4), играют очень важную роль в противовирусной защите эпителиальных клеток слизистых. ИФН λ обладает многими активностями и функциями, подобными тем, что имеют ИФН I типа, хотя ИФН λ и дей-

ствуется через другие рецепторные комплексы (IL-28R1 и IL10R2). ИФНλ ранее были описаны как цитокины ИЛ-28А, ИЛ-28В, ИЛ-29. ИФНλ вызывают минимальные побочные эффекты из-за крайне ограниченной экспрессии их рецепторов и поэтому представляются весьма перспективными агентами в будущем для лечения и профилактики кожных, респираторных и желудочно-кишечных вирусных инфекций. В настоящее время ведется разработка ИФН-λ1 в прокариотической системе экспрессии [14]. Доказана эффективность ИФНλ в борьбе с ротавирусной инфекцией; кроме того, разрабатываются стратегии его использования в борьбе с вирусами гепатита С [16, 17]. Многочисленными исследованиями показано существование врожденных и приобретенных дефектов системы ИФН. Врожденные дефекты ИФН I типа связаны с мутациями генов, ответственных за их синтез, что ведет к дефициту различных молекул, участвующих в активации генов, ответственных за синтез ИФН α/β (STAT1, UNC93B1, MCM4, TLR3, TRAF3, TRIF, TBK1) и низкому уровню ИФН α/β . Описаны и уточнены дефицит ИФН γ , дефекты его рецептора IFNGR (IFN- γ R1) и дефицит ИЛ-12, играющего важнейшую роль в регуляции ИФН γ [11–15, 17]. Врожденные нарушения в системе ИФН были систематизированы в 2014 году в фундаментальной работе экспертов W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.-L. Casanova и соавт [10]. Они ведут к возникновению тяжелой вирусной и бактериальной внутриклеточной инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Таким пациентам показана заместительная терапия ИФН α 2b. Врожденный дефект рецептора IFN- γ R1 ассоциирован с тяжелыми внутриклеточными микобактериальными инфекциями. Описаны также сочетанные генетические дефекты, связанные с аутосомно-рецессивной мутацией гена STAT1, ведущие к дефициту ИФН α и ИФН γ с проявлениями тяжелой вирусной и микобактериальной инфекций [16]. В то же время при таком первичном иммунодефиците (ИД), как синдром иммунной дисрегуляции, описана интерферонопатия [13], которая манифестирует высокими уровнями ИФН α на фоне дефицита регуляторных Т-лимфоцитов, аномального функционирования В-клеток, дефектов «малых» нейтрофильных гранулоцитов, которые характеризуются повышенной способностью образовывать NET, в результате чего образовавшиеся ДНК-комплексы провоцируют повышение синтеза ИФН α [12]. Эти нарушения наблюдаются преимущественно при системной красной волчанке. Безусловно, в таких случаях терапия ИФН α может представлять серьезную опасность. При наличии аутоиммунных, генетически детерминированных заболеваний в большинстве случаев терапия ИФН не показана, так как может способствовать усугублению клинических проявлений. В то же время применение ИФН β давно и успешно используется при таком аутоиммунном процессе, как рассеянный склероз.

Убедительно показано, что вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать действие ИФН, нарушать их продукцию посредством разнообразных механизмов. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что большое количество вирусов (все герпесвирусы, многие респираторные

вирусы, вирусы хронического гепатита В и С, контагиозного моллюска, папилломы человека и др.) продуцируют белки, способные ингибировать синтез и продукцию ИФН α/β и ИФН γ . Описаны вторичные дефекты в системе ИФН у лиц, страдающих повторными ОРВИ и различными герпесвирусными инфекциями; при этом в ряде случаев частота рецидивов хронической герпетической (HSV1) инфекции может достигать 16–24 эпизодов в год [2]. Чрезвычайно актуальным остается вопрос разработки новых подходов к проведению терапии препаратами ИФН при врожденных и приобретенных дефектах в системе ИФН [1–4]. Очевидно, что для этих целей весьма сложным является применение парентеральных ИФН в связи с наличием многочисленных побочных эффектов. Следует учитывать также неэффективность использования коротких курсов ИФН терапии для восстановления нормального функционирования системы ИФН при рекуррентных ОРВИ, хронической герпетической инфекции фациальной или генитальной локализации, папилломавирусной инфекции кожи и слизистых, характеризующихся упорно-рецидивирующим течением, когда частота повторных ОРВИ и/или обострений герпетической инфекции (ВПГ1, ВПГ2) может составлять от 14 до 24 раз в год и более.

В течение более чем 20 лет нами разрабатываются программы интерферонотерапии отечественным препаратом ИФН – рекомбинантным человеческим ИФН α 2b в комбинации с антиоксидантами – вифероном [1–3]. В течение этого периода доказана безопасность, противовирусная и иммуномодулирующая эффективность виферона, отсутствие побочных эффектов, присущих препаратам парентеральных ИФН, отсутствие образования антител против ИФН α 2b. В настоящее время 11 работ по препарату виферон помещены в библиотеку Кокрановского сотрудничества. Заместительная терапия вифероном показана лицам, имеющим первичные, генетически обусловленные, врожденные или приобретенные нарушения в системе ИФН. В случаях наличия первичных нарушений в системе ИФН пациенты нуждаются в проведении базисного курса восстановительной терапии, дающего возможность максимально элиминировать вирусные антигены, а далее необходимо осуществлять подбор доз для проведения постоянной заместительной терапии вифероном. В случаях приобретенного интерферондефицита проводится дифференцированная виферонотерапия высокими, средними и низкими дозами, которая при комбинированных ИД может сочетаться с иммуномодулирующей терапией, направленной на восстановления дефектных звеньев противовирусного иммунитета. Необходимо учитывать и различную степень выраженности вирусного инфекционного синдрома, и глубину дефицита ИФН α , а также особенности нарушений иммунной системы при ИД [1–4].

Обобщая представленные данные, можно заключить, что локальное и системное применение виферона при врожденных и приобретенных дефектах в системе ИФН, ассоциированных с вирусным инфекционным синдромом, – при индивидуальном подборе дифференцированной дозы, с учетом глубины дефицита ИФН α и адекватного по длительности – пролонгированного курса, – является оптимальным, поскольку сопровождается

позитивным клинико-иммунологическим эффектом и отсутствием каких-либо негативных и побочных эффектов. Наш более чем двадцатилетний опыт свидетельствует о том, что применение виферона у лиц с врожденными или приобретенными дефектами в системе ИФН, без генетической предрасположенности к манифестации аутоиммунных процессов, демонстрирует позитивный клинический эффект и не представляет опасности. В то же время при наличии у пациентов

аутоиммунных заболеваний или генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных процессов (данные анамнеза, генетического исследования), необходимо очень осторожно и взвешенно относиться к использованию ИФН α 2b в лечении тяжелых вирусных инфекций, сопоставляя в каждом конкретном случае «риск–пользу». И, безусловно, в таких сложных случаях вопрос о применении ИФН α 2b необходимо решать индивидуально в каждом конкретном случае.

Литература

1. Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия направленного действия: сегодняшняя реальность и перспективы // *Аллергология и иммунология*. 2015. № 1. С. 18–20.
2. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. *Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых*. (Capricorn Publishing Inc. USA, UK, Russia. 2004. 158 с.
3. Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммунологические препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине // *Аллергология и иммунология*. 2000. №3. С. 18–28.
4. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков. // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
5. Сепиашвили Р.И. Иммуноотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы // *Аллергология и иммунология*. 2001. Том 2. № 1. С. 39.
6. Сепиашвили Р.И. Основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 15. № 1. С. 70–74.
7. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации. // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. С. 5.
9. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. «Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)* 1999. № 11. С. 5.
10. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // *Front Immunol*. 2014. Vol 5. # 6. P. 1–33.
11. Andersen L.L., Mørk N., Reinert L.S., et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis // *JEM* 2015. Vol. 212. # 9. P. 1371–1379.
12. Caielli S., Athale S., Domic B., Murat E., Chandra M., Banchereau R., Baisch J., Phelps K., Clayton S., Gong M., Wright T., Punaro M., Palucka K., Guiducci C., Banchereau J., Pascual V. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus // *J Exp Med*. 2016. Vol. 213. # 5. P. 697–713.
13. Crow Y. Human type I interferonopathies. // *Cytokine* 2015. Vol. 76. # 1. P. 58.
14. Debin Y., Mingzhi Z., Liwei D. et al. Design and evaluation of novel interferon lambda analogs with enhanced antiviral activity and improved drug attributes // *Dovepress* 2016. # 10. P. 163–182.
15. Duncan C.J.A., Mohamad S.M.B., Young D.F. et al. Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity // *Sci Transl Med*. 2015. Vol. 7. P 307.
16. Hermant P., Michiels T. Interferon- λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J Innate Immun*. 2014. Vol. 6. # 5. P. 563–574.
17. Kong X.F., Ciancanelli M., Al-Hajjar S. A novel form of human STAT1 deficiency impairing early but not late responses to interferons // *Blood* 2010. Vol. 116. # 26. P. 5895–5906.

Interferons in clinician's practice: the best friends or dangerous enemies?

I.V. Nesterova

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The features of 3 major types of interferons (IFN): IFN type I, IFN type II, type III IFN, which play an important role in the destruction of viral, bacterial, fungal infection, regulation of the immune system, realization of anti-tumor protection were reviewed. Today it is known the data about inborn genetic defects in the IFN I and IFN type II, and their receptors, which leads to development of severe forms of viral infections, makes them atypical course and requires replacement therapy. At the same time violations in the system of IFN can be secondary – acquired nature, and arise from the damaging effects of negative factors. Those patients have shown must be treated local and systemic safe recombinant interferon IFN α 2b – viferon, which is the first stage of treatment is in the nature of substitution treatment, and more – interferon correcting and interferonmodulatory therapy. With such autoimmune disorders as systemic lupus erythematosus when exist interferonopathia – increasing IFN- α level associated with a deficiency of regulatory T cells, an abnormally high ability of neutrophils to form NET, deficit of DNA the basics etc. The IFN therapy for the treatment of viral infections in those patients can be dangerous and require a balanced evaluation of the "risk-benefit".

Key words: viral infections, immune system, interferons, inborn genetic defects, antiviral status.

РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ПРИ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.В. Новиков

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

Растворимые дифференцировочные молекулы находятся в крови в виде мономерных, олигомерных форм и гетероассоциатов, состоящих из нескольких растворимых дифференцировочных молекул. Проведено динамическое наблюдение за изменением сывороточного содержания суммарных и олигомерных фракций растворимых дифференцировочных молекул, а также их растворимых ассоциатов при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни, сахарном диабете. Показана патогенетическая и мониторинговая значимость выявленных изменений.

Ключевые слова: растворимые дифференцировочные молекулы; бронхиальная астма, ХОБЛ.

Адрес для корреспонденции: В.В. Новиков
Национальный исследовательский Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского
603950 Нижний Новгород, пр. Ленина, 27
E-mail: mbre@mail.ru

УДК 612.014.1: 616-056.3, 616.132.2-089.

Одним из компонентов глобальной иммунологической сети являются растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы, в частности, растворимые дифференцировочные молекулы и молекулы главного комплекса системы гистосовместимости, образующиеся путем регулируемого протеолитического шеддинга (срезания с мембраны) или за счет альтернативного сплайсинга матричной РНК генов, вовлеченных в иммунный ответ. Растворимые формы мембранных белков иммунной системы (дифференцировочных молекул) при неравновесном изменении их содержания приводят к модуляции иммунных реакций, что проявляется как в блокаде межклеточной коммуникации, так и в передаче в клетки сигналов активационного или супрессорного характера. Одна из важных функций растворимых форм мембранных белков в условиях нормального иммунного ответа заключается в блокаде чрезмерно выраженного иммунного ответа.

Пул растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы состоит из нескольких десятков наименований, находящихся в разном структурно-функциональном состоянии. Каждая из растворимых дифференцировочных молекул или растворимых молекул гистосовместимости может быть представлена несколькими изоформами, образующимися за счет шеддинга или альтернативного сплайсинга. Растворимые формы мембранных белков могут образовывать олигомеры, состоящие из субъединиц, принадлежащих данному антигену, или растворимые комплексы (гетероассоциаты), построенные из пар «рецептор–лиганд».

Растворимые дифференцировочные молекулы осуществляют множественные функции. Так, они модулируют иммунные реакции, связываясь с лигандами своих

мембранных гомологов на поверхности клеток, что приводит к блокаде взаимодействия двух клеток, угнетению процессов передачи сигнала от клетки к клетке, торможению миграции клеток, супрессии иммунного ответа. Растворимые дифференцировочные молекулы являются межклеточными коммуникаторами. Образованная клеткой-продуцентом растворимая дифференцировочная молекула может взаимодействовать с лигандом на другой клетке, выступая в качестве трансмиттера, активирующего или подавляющего ее функцию вплоть до апоптоза.

Показано, что у детей, больных бронхиальной астмой (БА), повышается относительное содержание мононуклеарных клеток, несущих на своей мембране антигены CD25, CD95, HLA-DR, падает содержание CD4⁺, CD50⁺ клеток, от стадии заболевания снижается относительное содержание CD54⁺ клеток. Одновременно, с нарастанием степени тяжести БА, увеличивается сывороточное содержание растворимых CD25, CD95, CD50, CD54, HLA-DR молекул. В периоды ремиссии и обострения при БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения происходят разнонаправленные изменения тестированных показателей иммунитета. Чаще всего статистически достоверные различия между ними в периоды ремиссии и обострения обнаруживаются при БА легкого течения. Выявлено, что моноинфицирование детей с БА цитомегаловирусом или *Mycoplasma pneumoniae* ассоциировано с достоверным ростом сывороточного содержания растворимых молекул CD25 и HLA-DR. Моноинфицирование цитомегаловирусом у больных астмой связано с нормализацией повышенного уровня растворимого CD50, увеличением относительного количества CD38⁺ клеток и уменьшением числа

CD54⁺ и HLA-I⁺ мононуклеарных клеток крови. Смешанное инфицирование больных астмой детей цитомегаловирусом и *Mycoplasma pneumoniae* сопровождается ростом сывороточного уровня растворимых CD50, CD54, HLA-DR и снижением содержания растворимой формы белка CD38. Сывороточный уровень растворимых молекул адгезии CD54, молекул HLA-DR и относительное содержание HLA-DR-положительных клеток отрицательно коррелируют с параметрами МОС₅₀ и МОС₇₅, отражающими проходимость средних и мелких бронхов. Обобщая полученные результаты, можно заключить, что сывороточное содержание растворимых молекул ICAM-1 и HLA-DR может быть использовано в качестве дополнительных показателей тяжести БА и выраженности бронхообструкции у детей.

Показана сопряженность прогрессирования бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ с увеличением сывороточного содержания растворимых молекул HLA I класса, HLA-DR, ICAM-1, CD8, растворимых ассоциатов HLA-I:CD8 и снижением уровня CD95 в крови, с повышением концентрации растворимых молекул HLA I класса, HLA-DR в индуцированной мокроте и конден-

сате выдыхаемого воздуха, увеличением уровня растворимого ICAM-1 и снижением содержания растворимых CD8 молекул в индуцированной мокроте, уменьшением концентрации растворимых CD95 и CD25 в конденсате выдыхаемого воздуха.

Изменение содержания растворимых молекул HLA I класса, HLA-DR, CD8, CD25, CD95 в конденсате выдыхаемого воздуха, индуцированной мокроте с ростом бронхиальной обструкции у пациентов с данной патологией позволяет использовать эти показатели в качестве неинвазивных маркеров тяжести ХОБЛ [1–5].

Установлено, что пул растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы человека играет важнейшую роль в развитии осложнений у больных сахарным диабетом второго типа и в прогрессировании центральной хориоретинальной дистрофии сетчатки глаза. Отмечается достоверное увеличение сывороточного содержания растворимых молекул CD38, CD54 и молекул HLA I класса, CD95 и снижение сывороточной концентрации растворимых молекул HLA-DR. Комплексная терапия с использованием антиоксидантов приводит к нормализации указанных изменений.

Литература

1. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
2. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1 // *Иммунология*. 2006. Том 27. № 1. С. 46–51.
3. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. 5.
5. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5

Soluble differentiation molecules in immuno-mediated diseases

V.V. Novikov

N.I. Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Russia

Soluble differentiation molecules are in blood in monomeric, oligomeric forms and the heteroassociates consisting of several soluble differentiation molecules. Dynamic observation over change of serum contents total and the oligomeric fractions of soluble differentiation molecules, and their soluble associates made in bronchial asthma, COPD, diabetes. The pathogenetic and monitoring importance of the revealed changes are shown.

Key words: soluble differentiation molecules; bronchial asthma, COPD.

МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

О.А. Свитич¹, Л.С. Намазова-Баранова³, Б.Г. Брагвадзе^{2,3},
М.А. Зайцева², Л.В. Ганковская²

¹НИИ вакцин и сывороток им.И.И. Мечникова, Москва

²Российский национальный научно-исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва

³Научный центр здоровья детей, Москва

Данная работа ставит целью рассмотрение роли врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы. Суммированы данные о врожденных лимфоидных клетках, Toll-подобных рецепторах и потенциальной возможности использования этих факторов в клинической практике для диагностики и прогнозирования бронхиальной астмы. Впервые представлены данные о гиперактивации экспрессии генов Toll-подобных рецепторов у лиц с бронхиальной астмой в мононуклеарных клетках и в эпителиальных клетках слизистых оболочек, что может играть важную роль и инфекционно-зависимом течении бронхиальной астмы.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, Toll-подобные рецепторы, врожденные лимфоидные клетки, бронхиальная астма.

Адрес для корреспонденции: Доктор мед. наук О.А. Свитич
123557 Москва, Зоологический пер., 8—100
E-mail: svitichoa@yandex.ru

УДК 618.39:616-008.6-074: 616.248:612.8:578.76.

Бронхиальная астма (БА) — это одно из наиболее распространенных заболеваний, входящее в «большую тройку аллергических заболеваний» совместно с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом. За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости БА и ее более тяжелому течению. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что по меньшей мере 5–10% детской популяции и 5% взрослой страдают БА [1,2, 4–6].

Исследования на современном этапе сконцентрированы на углубленном изучении патогенеза БА, в частности, на механизмах врожденного иммунитета и поиске новых подходов в решении задач диагностики, профилактики и лечения.

В патогенезе атопической БА основную роль играют реакции гиперчувствительности первого типа, развивающиеся при контакте аллергена со слизистыми оболочками бронхов. Однако в последние годы появились данные, свидетельствующие об участии эффекторных клеток врожденного иммунитета — ILC (innate lymphoid cells) в патогенезе БА. Эта гетерогенная популяция лимфоцитов не имеет реаранжированного антиген-специфического рецептора и принимает участие в цитокин-опосредованной регуляции ряда заболеваний, включая аутоиммунные, инфекционные и аллергические заболевания. Семейство этих клеток происходит от общего лимфоидного предшественника, имеющего фе-

нотип Lin[–]IL-7Rα⁺Kit⁺LowSca-1⁺Low, однако не является однородным: внутри него идентифицированы три субпопуляции: ILC-1, ILC-2, ILC-3 на основании продуцируемых ими цитокинов [9].

ILC-1 после активации ИЛ-12 (и ИЛ-15) продуцируют ИФНγ, активирующий МФ и цитотоксические Т-лимфоциты. Чаще всего (до 80% всех вирус-индуцированных обострений астмы) причиной бронхиальной обструкции являются риновирусы — вирусы семейства *Picornaviridae*. Экспериментально показано, что при инфицировании мышей риновирусами в жидкости из слизистой оболочки носа и бронхиальных тканей обнаруживаются значительно более высокие показатели ИЛ-15 и ИЛ-15Rα. Поскольку ИЛ-15 необходим для активации NK-клеток, а также созревания ILC-1, предполагают, что ILC-1 вовлечены в развитие вирус-индуцированной астмы. Кроме того, показана роль ILC-1 в патогенезе аллергической астмы. В организме человека ILC-2 являются наиболее изученной субпопуляцией ILC [10].

ИЛ-25 и ИЛ-33, конститутивно продуцируемые эпителиальными клетками дыхательных путей, а также альвеолярными макрофагами после взаимодействия с аллергенами, активируют ILC-2, которые, в свою очередь, продуцируют ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, участвующие в развитии гиперчувствительности дыхательных путей и воспаления в бронхах, а также гиперплазии бокаловидных клеток слизистой оболочки и гипертрофии слизи-

стных желез. Учитывая, что ИЛС-2 являются продуцентами ИЛ-5 и ИЛ-13 в моделях аллергического воспаления дыхательных путей, можно предположить, что модуляция их развития может быть использована для снижения аллергического воспаления [9].

ИЛС-3 после активации ИЛ-1 β и ИЛ-23 продуцируют ИЛ-17. Введение мышам ИЛ-17 индуцирует воспаление дыхательных путей, то есть ИЛ-17 участвует в развитии неаллергической астмы. Высказано предположение о роли ИЛ-17, продуцируемого ИЛС-3, в развитии воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, связанных с ожирением. Было показано, что у мышей с ожирением, получавших повышенное количество жиров с пищей, возникала гиперреактивность дыхательных путей, а в легких был обнаружен высокий уровень ИЛ-17 [10].

Не меньшую роль в патогенезе БА играют rozpoзнающие структуры врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы (TLRs). Так, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что дисбаланс в системе Th может быть вызван недостаточностью микробного воздействия в раннем детстве во время активного становления иммунной системы из-за пониженной активации и экспрессии TLR. TLR широко экспрессируются клетками врожденного иммунитета, в частности, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, дендритными клетками, а также эпителиальными клетками слизистых оболочек. Связавшись с консервативными структурами микроорганизмов, TLR проводят активационные сигналы внутрь клетки и индуцируют воспалительные реакции, участвуя тем самым в реализации механизмов иммунной защиты [7, 8].

В системе *in vitro* было показано стимулирующее действие вируса герпеса простого на экспрессию гена

TLR2 в мононуклеарных клетках здоровых доноров и больных бронхиальной астмой. Причем у больных БА уровень экспрессии данного рецептора увеличивается в 10 раз по сравнению с группой здоровых доноров. Экспрессии гена TLR4 у больных БА при этом увеличивалась в два раза [3].

Кроме того, было проведено исследование уровня экспрессии генов TLR2, TLR4 у детей с atopической БА. Было обнаружено увеличение экспрессии гена TLR2 в 21 раз, также отмечается тенденция к повышению экспрессии гена TLR4 у детей с БА в соскобе со слизистой оболочки носа относительно группы здоровых детей.

При БА немаловажное значение имеют эндосомальные TLRs. Основные исследования посвящены роли TLR7. Выявлены определенные полиморфизмы в гене данного рецептора, которые ассоциированы с развитием БА. В наших исследованиях было выявлено многократное увеличение экспрессии гена TLR9 (в 9 раз) в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа у детей с atopической БА. Известно, что данная группа рецепторов в основном ответственна за распознавание вирусов, которые могут быть этиологическим фактором аллергопатологии.

В последние годы уделяется пристальное внимание поискам наиболее эффективных средств лечения БА на основе современных данных о ее патогенезе. Исследуется внушительный ряд лекарственных средств, непосредственно влияющих на активность TLR, изучение которых показало их достаточную клиническую эффективность. Создание препаратов этой группы является перспективной терапевтической стратегией; некоторые из них, вероятно, смогут контролировать симптомы и изменять естественный ход развития БА.

Литература

1. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
2. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкарцани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC // *Астма*. 2005. Том 6. № 1-2. С. 11.
3. Свитич О.А., Гервазиева В.Б., Кинкулькина А.Р. и др. «Исследование динамики экспрессии генов TLR2, TLR4 мононуклеарными клетками у пациентов с atopической формой бронхиальной астмы» // *Аллергология и иммунология*. 2014. № 4. С. 251–252.
4. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
5. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.
6. Чучалин А.Г. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Издательский дом «Атмосфера» 2008. 108 с.
7. Chen K., Yi X., Liu Y., Gong W. et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. // *Int Immunopharmacology*. 2011. # 11. P. 1391–1398.
8. Gillina F. G. Bezemer, Seil Sagar, Niki A. Georgiou et al. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacol Rev*. 2013. Vol. 64: P. 337–358.
9. Scanlon S., McKenzie A. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy // *Current Opinion in Immunology*. 2012. Vol. 24. P. 707–712.
10. Yeonduk W., Dongjin J., Hyun C., Young K. The Roles of innate lymphoid cells in the development of asthma // *Immune Network*. 2014. Vol. 14. P. 171–181.

Mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of asthma

O.A. Svitich¹, L.S. Namazova-Baranova³, B.G. Bragvadze^{2,3}, M.A. Zaitseva²,
L.V. Gankovskaya²

¹Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Research Center for Children's Health, Moscow

This paper aims to consider the role of innate immunity in the pathogenesis of bronchial asthma. Summarizes data on innate lymphoid cells, Toll-like receptors and the potential use of these factors in clinical practice for the diagnosis and prognosis of asthma. For the first time the data is presented on hyperactivation of the gene expression of Toll-like receptors in individuals with bronchial asthma in mononuclear cells and in epithelial cells of the mucous, which may have an important role and infection-dependent course of BA.

Key words: innate immunity, Toll-like receptor, innate lymphoid cells, bronchial asthma.

Календарь конференций

3–7 марта 2017

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

Атланта, США



17–21 июня 2017

КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ (ЕААСІ)

Хельсинки, Финляндия

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОЙ ФОРМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

А.А. Эюбова, Н.Г. Султанова, А.О. Джафарова

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Современные исследования о влиянии дефицита витамина D на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей. Признано, что активная форма витамина D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инaktivированные Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-клетки и дендритные клетки. Найдены доказательства того, что $25(\text{OH})\text{D}_3$ имеет рецепторы в легких в нескольких типах клеток и действует на ремиссию астмы несколькими механизмами: развитие иммунитета легких, снижение воспаления, уменьшение гиперплазии и повышение воздействия экзогенных стероидов. Изучая роль витамина D в формировании аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей, мы установили, что в приступный период бронхиальной астмы отмечалось увеличение содержания IgE и снижение уровня показателей гуморальной системы иммунитета и витамина D в сыворотке крови больных детей.

Ключевые слова: витамин D, бронхиальная астма, Тридроп.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук А.А. Эюбова
Азербайджанский медицинский университет
AZ1022 Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 2
E-mail: drayka86@gmail.com

УДК 616-092; 616-053.2:616.8

Витамин D известен медицинской науке почти 100 лет (1922 год, Mc Collum). Но только в последние 15 лет стало понятно, что биологические эффекты витамина D выходят далеко за рамки кальциевого обмена. Проблема дефицита витамина D в настоящее время приобретает особое значение, поскольку, по данным многочисленных исследований, гиповитаминоз D имеется почти у половины населения мира [1–6, 11].

Современные исследования о влиянии дефицита витамина D на организм человека привлекают всё большее внимание исследователей.

Наряду с общеизвестными патологическими состояниями и заболеваниями, такими как рахит, остеопороз, остеомалация, обнаружены новые механизмы влияния витамина D на физиологические процессы. Статистическая оценка распространенности гиповитаминоза витамина D составляет от 1 до 78% от общей популяции [8, 12].

О роли витамина D в регуляции иммунной системы впервые стало можно говорить после идентификации рецепторов витамина D (VDR) в лимфоцитах. Признано, что активная форма витамина D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инaktivированные Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-клетки и дендритные клетки [7, 10].

Последние исследования показывают, что витамин D имеет важное значение для здоровья органов дыхания. Благодаря своим противовоспалительным свойствам $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ необходим людям с бронхиальной астмой. Найдены доказательства того, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ имеет рецепторы в легких в нескольких типах клеток и

действует на ремиссию астмы несколькими механизмами: развитие иммунитета легких, снижение воспаления, уменьшение гиперплазии и повышение воздействия экзогенных стероидов [9].

Цель наших исследований состояла в изучении роли витамина D в формировании аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей.

Для реализации поставленной цели нами было обследовано 24 больных ребенка, страдающих атопической формой бронхиальной астмы с различной степенью тяжести заболевания в возрасте от 3 до 17 лет.

Диагноз верифицирован на основании данных аллергологического анамнеза, результатов клинико-функциональных и иммунологических исследований, а также данных пикфлоуметрии и спирометрии. Длительность заболевания составляла от 2 до 5 лет. Наследственный аллергоанамнез был отягощен у $2/3$ обследованных, преимущественно по материнской линии.

Исследование спектра аллергенов выявило наличие поливалентной сенсибилизации с превалированием бытовых и пищевых аллергенов. Исследование иммунной системы и витамина D в сыворотке крови проводили в период обострения заболевания. Количественное содержание иммуноглобулинов в сыворотке и плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по унифицированной методике.

Витамин D определяли методом ELISA на аппарате ROCH. В группе здоровых детей показатель $25(\text{OH})\text{D}_3$ был в пределах нормы (30–100 нг/мл), а у больных он колебался в пределах 10,4–24,2 нг/мл, что значительно ниже показателей нормы.

Результаты исследования показали, что в приступный период бронхиальной астмы отмечалось увеличение содержания IgE (среднетяжелая БА (18) – 328 МЕ, тяжелая БА (6) – 427 МЕ (норма – 60 МЕ) и снижение уровня показателей гуморальной системы иммунитета и витамина D в сыворотке крови больных детей.

С целью коррекции низкого уровня витамина D использовали Тридроп в составе комплексного противовоспалительного лечения у 18 больных со среднетяжелой и у 6 больных с тяжелой персистирующей atopической бронхиальной астмой.

Тридроп назначали из расчета 3 капли в сутки на протяжении 20 дней. Под влиянием проводимой терапии у больных, получавших в комплексном лечении Тридроп, отмечалось более выраженное уменьшение частоты как дневных, так и ночных приступов бронхиальной астмы к концу курса лечения. У этих больных снизилась потребность в β_2 -агонистах короткого дей-

ствия, нормализовались показатели функции внешнего дыхания. Иммунологический мониторинг позволил выявить иммуномодулирующее действие Тридропа в группе больных со среднетяжелой бронхиальной астмой, что проявилось нормализацией показателей иммунного статуса. Известно, что патогенез воспалительного процесса при заболеваниях дыхательной системы в значительной мере определяется иммунными механизмами. В то же время иммунная система обеспечивает адаптацию организма к внешним воздействиям.

Низкий адаптационный потенциал коррелировал с недостаточностью витамина D у больных. Учитывая взаимодействие метаболитов витамина D с рецепторами органов и тканей, участвующих в реализации иммунных реакций, в том числе аллергических, необходимо в комплекс диагностических методов включать определение уровня 25(OH)D₃ с последующей коррекцией витамином D.

Литература

1. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
2. 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*. 2005. Том 6. № 1-2. С. 11.
3. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
5. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.
6. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Роль цитокинов в иммунопатологии // *Аллергология и иммунология*. 2004. Том 5. № 1. С. 42.
7. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008. Vol. 4. # 8. P. 404–412.
8. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action // *Mol Aspects Med*. 2008. Vol. 6. P. 361–368.
9. Iqbal S.F., Freishtat R.J. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. 2011. // *J Investig Med*. Vol. 59. #8. P. 1200–1202.
10. Jones A.P., Tulic M.K., Rueter K., Prescott S.L. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? // *Nutrients* 2012. Vol. 4. #1. P. 13–28.
11. Ogunc A.V., Yuksel M., Toprak A., Yazici D., Sancak S., Deyneli O., Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. Vol. 94. #10. P. 4023–4030.
12. Rovner A.J., O'Brien K.O. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence // *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008. Vol. 162. # 6. P. 513–519.

The role of vitamin D in diagnostics and treatment of atopic bronchial asthma in children

A.A. Aybova, N.G. Sultanova, A.O. Dzhaferova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Modern studies of the effects of vitamin D deficiency in a human organism attract more attention of researchers. It was acknowledged that the active form of vitamin D, 1,25(OH)₂D₃, has direct effects on undifferentiated and inactive T helpers, T regulators, activated T cells and dendritic cells. Evidences found that 25(OH)D₃ has a receptor in the lungs in several types of cells and act on asthma remission by several mechanisms: development of immunity of lungs, reducing of inflammation, reducing hyperplasia and increasing of the action of endogenous steroids. In addition, the aim of our task is to identify the role of vitamin D in the formation of allergic inflammation in bronchial asthma in children. Results of the studies have shown that during bronchial asthma attacking period the increase of IgE content and reduction of indices of humoral immunity system and vitamin D in serum blood of sick children were observed.

Key words: vitamin D, bronchial asthma, Tridrop.

SIgE-РЕАКТИВНЫЙ ПРОФИЛЬ К РЕКОМБИНАНТНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ BET v 1, BET v 2 и GLY m 4 У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

П.В. Самойликов, В.Б. Гервазиева, Г.В. Васильева, О.О. Магаршак

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

Уровень общего и специфического иммуноглобулина Е (IgE и sIgE соответственно) определяли в сыворотках 59 пациентов с аллергическим ринитом легкого и среднетяжелого течения, используя метод ImmunoCap 100 согласно руководству к применению. Показано, что при утяжелении течения заболевания повышаются уровни общего IgE, sIgE к Bet v 1, Bet v 2 и Gly m 4. Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи как между уровнями sIgE к Bet v 1 и Т3, так и между уровнями sIgE к Bet v 2 и Т3. Также обнаружена достоверная корреляция между уровнями sIgE к Bet v 1 и Gly m 4, что свидетельствует о перекрестных реакциях между белками березы и сои.

Ключевые слова: реактивный профиль, рекомбинантные аллергены, аллергический ринит.

Адрес для корреспонденции: К.м.н. с.н.с. П.В. Самойликов
105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
E-mail: samoilikov@mail.ru

УДК 57.083.322, 616-097

Аллергия на пыльцу березы и сопровождающий ее синдром оральной аллергии становятся все более распространенными в Европе [1–6, 8].

Известно, что некоторые аллергены пыльцы березы имеют структурные и пространственные сходства с белками других растений. IgE-перекрестные реакции лежат в основе возникновения орального аллергического синдрома (ОАС) и обусловлены гомологией между употребляемыми пищевыми белками и аллергеном пыльцы березы. Особого внимания заслуживают белки семейства PR-10. Эти белки являются термолабильными рибонуклеазо-подобными белками, продуцируемыми растениями в ответ на атаки патогена. Они встречаются во всех структурных отделах растения, являясь основной частью системы приобретенной устойчивости.

Bet v 1 – главный аллерген пыльцы березы [13], с молекулярной массой 17 кДа, IgE-АТ (sIgE к которому выявляют более чем у 96% пациентов с аллергией на пыльцу березы. Bet v 1 относится к семейству PR-10 белков. К этому типу белков относят также аллерген сои Gly m 4, который может вызывать более тяжелые реакции у больных по сравнению с другими аллергенами сои (Gly m 1, Gly m 2, Gly m 6) [7, 11, 14].

Bet v 2 – профилин с молекулярной массой 15 кДа. У 10–20% пациентов с аллергией на пыльцу березы выявляют sIgE к этому аллергену [13].

В этом исследовании мы изучили IgE-реактивный профиль к индивидуальным аллергенам пыльцы березы Bet v 1 и Bet v 2, а также к перекрестному аллергену сои Gly m 4 у пациентов с аллергическим ринитом (АР), чувствительных к пыльце березы.

Материалы и методы

В исследование были включены 59 пациентов в возрасте от 1 года до 37 лет с диагнозом аллергический ринит, АР (J30.1 в соответствии с МКБ-10), и подтвержденной сенсibilизацией к пыльце березы. У пациентов, распределенных на две группы в зависимости от тяжести течения АР, брали кровь для получения сыворотки. 36 сывороток получены от пациентов с АР легкой формы и 23 сыворотки – от пациентов со среднетяжелым АР. Тяжесть течения АР оценивали в соответствии с программой ВОЗ ARIA 2001, 2008. В качестве контроля использовали 41 сыворотку крови здоровых людей без симптомов АР и ОАС.

Уровни общего IgE и sIgE к рекомбинантным аллергенам определяли при помощи автоматической иммунохимической системы ImmunoCap 100 (Phadia, Швеция). Использовали цельный аллерген березы (Т3) и его рекомбинантные изоаллергены Bet v 1 и Bet v 2, а также рекомбинантный аллерген сои Gly m 4.

Поскольку нормативные значения уровней общего IgE имеют существенные возрастные различия, у наших пациентов показатели уровней общего IgE оценивали в группе по степени увеличения выявленного уровня IgE относительно значений его возрастной нормы. Показатели уровня sIgE выше 0,35 кUА/L принимали за повышенный согласно руководству к применению системы ImmunoCap 100.

Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения StatSoftStatistica 6 и MicrosoftExcel. Показатели уровней общего IgE и sIgE оценивали меди-

аной, в качестве доверительного интервала брали квартильный размах (25–75%). Значимые различия уровней общего и sIgE между группами исследования оценивали с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты

В I группе в 20 сыворотках (55,6%) был выявлен повышенный уровень общего IgE, степень увеличения которого составила 1,05 (0,58–1,72). В 35 сыворотках (97,2%) пациентов с АР выявили повышенный уровень sIgE к цельному аллергену березы и к Bet v 1, а в 4 образцах (11,1%) обнаружены также sIgE к Bet v 2. Кроме того, в 9 сыворотках (25%) исследуемой группы пациентов были выявлены sIgE к Gly m 4 (табл. 1).

Как показано на рисунке 1А, мы получили значимую корреляцию ($r=0,908$; $p<0,05$) между уровнем sIgE

к аллергену Bet v 1 и уровнем sIgE к цельному аллергену березы. Корреляция между уровнем sIgE к Bet v 2 и уровнем sIgE к цельному аллергену березы (рис. 1Б) была слабая, но значимая ($r=0,376$; $p<0,05$). Мы также выявили значимую корреляцию (рис. 1В) между sIgE к Gly m 4 – соевому аллергену и Bet v 1 ($r=0,588$; $p<0,05$).

В 22 сыворотках (95,7%) пациентов II группы со среднетяжелым течением АР уровень общего IgE оказался выше возрастной нормы, и степень увеличения его составила 3,5 (2,15–4,8). Во всех исследуемых сыворотках был выявлен повышенный уровень sIgE к цельному аллергену березы и его изокомпоненту Bet v 1. В 14 сыворотках (60,9%) содержались sIgE к Bet v 2 и 18 сывороток (78,3%) имели повышенный уровень sIgE к Gly m 4 (табл. 1).

Корреляционный анализ в этой группе также выявил значимую корреляцию между уровнями sIgE к Bet v 1 и

Таблица 1

sIgE к рекомбинантным аллергенам в сыворотке пациентов с аллергическим ринитом

Рекомбинантные аллергены	Пациенты с аллергическим ринитом						Контроль (n=41)		
	Легкого течения (n=36)			Среднетяжелого течения (n=23)					
	kUA/L	%	n	kUA/L	%	n	kUA/L	%	n
Bet v 1	12,2 (2,8–27,4)	97,2	35	76,2 (60,8–100)	100	23	0	0	0
Bet v 2	0,09 (0,04–0,28)	11,1	4	0,41 (0,09–4,2)	60,9	14	0	0	0
Gly m 4	0,14 (0,05–0,48)	25	9	6,9 (0,97–18,6)	78,3	18	0	0	0

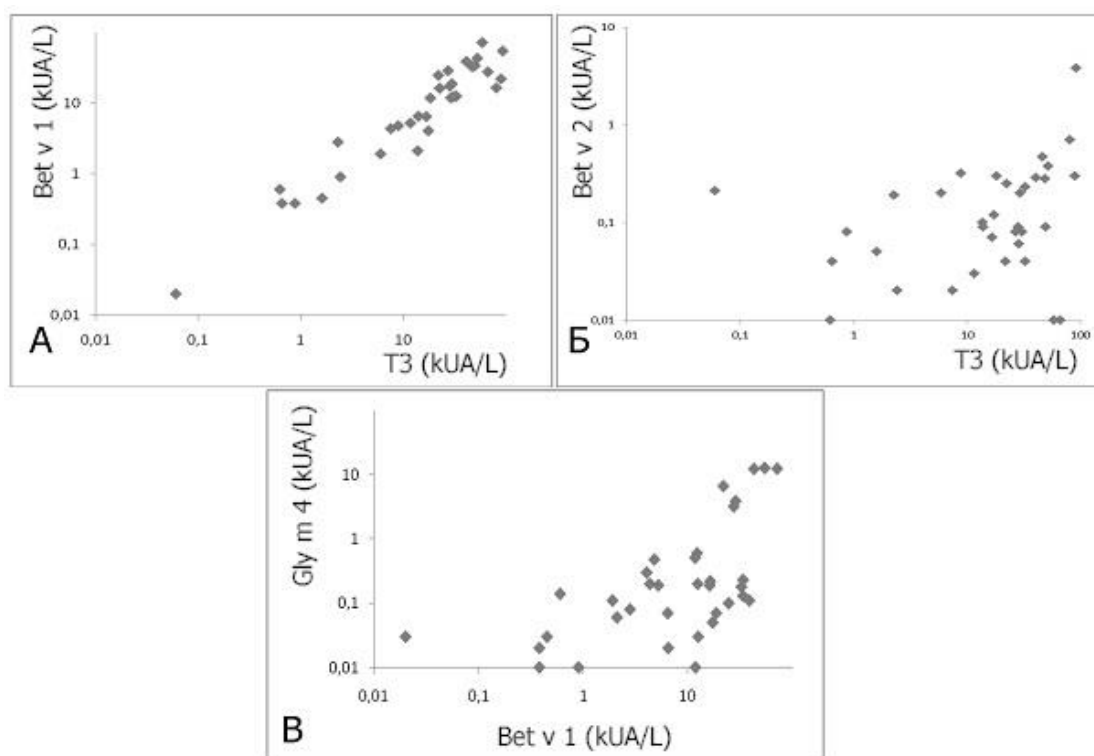


Рис. 1. Корреляционный анализ у пациентов с легким течением АР: (А) между уровнем IgE-АТ к Bet v 1 и уровнем sIgE к цельному аллергену березы (Т3) ($r=0,908$; $p<0,05$); (Б) между уровнем IgE-АТ к Bet v 2 и уровнем IgE-АТ к Т3 ($r=0,376$; $p<0,05$), (В) между уровнем IgE-АТ к Gly m 4 и уровнем IgE-АТ к Bet v 1 ($r=0,588$; $p<0,05$).

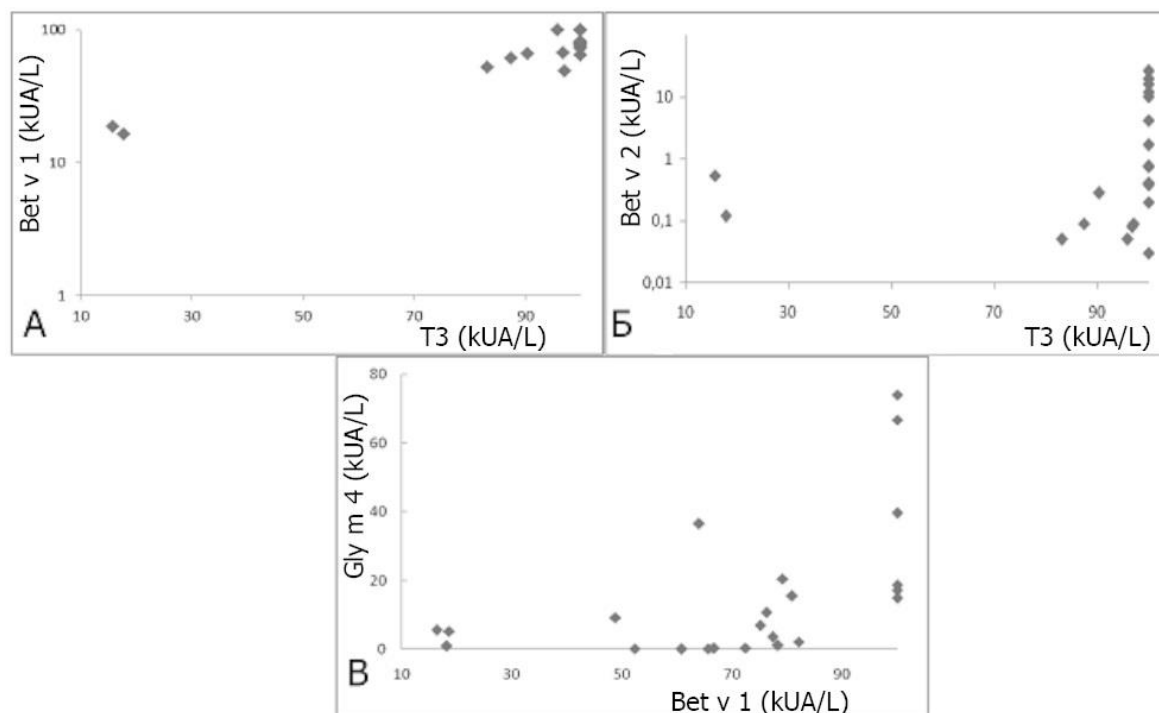


Рис. 2. Корреляционный анализ у пациентов со среднетяжелым течением АР: (А) между уровнем IgE-АТ к Bet v 1 и уровнем sIgE к целому аллергену березы (Т3) ($r=0,72$; $p<0,05$), (Б) между уровнем IgE-АТ к Bet v 2 и уровнем IgE-АТ к Т3 ($r=0,449$; $p<0,05$); (В) между уровнем IgE-АТ к Gly m 4 и уровнем IgE-АТ к Bet v 1 ($r=0,449$; $p<0,05$).

к целому аллергену березы ($r=0,72$; $p<0,05$; рис. 2А). Коэффициенты корреляции между уровнем sIgE к Bet v 2 и sIgE к целому аллергену березы (рис. 2Б) составили 0,449 ($p<0,05$), а между уровнями sIgE к Gly m 4 и sIgE к Bet v 1 – 0,62 ($p<0,05$) (рис. 2В).

Обсуждение

Проанализировав показатели общего IgE у пациентов с АР, мы выявили его повышенный уровень как у пациентов с легким, так и со среднетяжелым течением заболевания. При этом уровень общего IgE был достоверно выше у пациентов с более тяжелым течением АР (1,05 [0,58–1,72] и 3,5 [2,15–4,8], $p<0,05$).

Далее мы провели анализ IgE-реактивного профиля к аллергену пыльцы березы и его изокомпонентам Bet v 1 и Bet v 2, а также гомологичному белку сои Gly m 4 (табл. 1) и показали, что основной вклад в аллергическую реакцию на березу вносит аллерген Bet v 1. Частота выявления sIgE к аллергенам березы и их уровни повышались с утяжелением течения АР. Кроме того, была выявлена значимая корреляция между sIgE к Bet v 1 и sIgE к целому аллергену из пыльцы березы как у пациентов с легким ($r=0,908$), так и со среднетяжелым АР ($r=0,72$). Это подтверждает предыдущие исследования о том, что Bet v 1 является главным иммуногенным белком, обладающим высокой IgE-связывающей способностью [12].

Уровень sIgE к Bet v 2, а также частота их выявления были ниже, чем таковые к Bet v 1. У пациентов с

легким течением АР частота выявления повышенного уровня sIgE к Bet v 2 составила всего 11,1%. При утяжелении АР частота выявления sIgE к Bet v 2 повышалась, хотя его средний уровень составил всего 0,41 kUA/L (табл. 1). Мы выявили значимую корреляцию между уровнями sIgE к Bet v 2 и sIgE к общему аллергену березы, но мы не обнаружили пациентов с АР, у которых присутствовали бы только антитела к Bet v 2. По-видимому, аллерген Bet v 2 имеет скорее перекрестную реактивность, чем первично сенсibilизирующую активность. Практически у всех пациентов в группе исследования присутствовал повышенный уровень sIgE к Bet v 1. Наши исследования по IgE-реактивному профилю к Bet v 1 и Bet v 2 подтверждаются результатами других работ, в которых изучали sIgE у пациентов с «березовым» поллинозом [13, 15].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является одним из эффективных способов устранения или уменьшения симптомов АР. В этой связи проведение АСИТ у пациентов с выявленной сенсibilизацией к Bet v 1 будет наиболее эффективным при использовании в терапии рекомбинантного аллергена Bet v 1 [10]. Мы не выявили среди наших пациентов лиц с сенсibilизацией только к изокомпоненту Bet v 2, тогда как в некоторых странах Европы встречались пациенты с поллинозом, у которых определялись только sIgE к Bet v 2 и Bet v 4 [8]. В этих случаях использование для АСИТ аллергена из пыльцы березы будет не эффективным из-за отсутствия сенсibilизации к главному аллергену пыльцы березы Bet v 1 [10].

Уровни sIgE как к Bet v 1, так и к Bet v 2 зависели от величины sIgE-ответа на цельный аллерген березы. Это говорит о том, что качественный состав IgE-реактивного профиля не меняется от уровня IgE-сенситизации к экстракту пыльцы березы, что подтверждается в исследовании и других авторов [13]. С другой стороны, мы выявили различия в количественном составе IgE-реактивного профиля между группами больных АР легкого и среднетяжелого течения заболевания. У больных с более тяжелым АР увеличивается уровень sIgE как к цельному аллергену березы, так и к его изокомпонентам Bet v 1 и Bet v 2.

Известно, что пыльца березы обладает перекрестной реактивностью с белками других растений. sIgE к Bet v 1 перекрестно реагируют с некоторыми аллергенами фруктов, овощей, орехов, бобов и др. Bet v 2 имеет более широкую гомологию с белками растений, так как является структурным белком профилином и представлен во всех эукариотических клетках. Так, sIgE к Bet v 2 могут перекрестно связываться также с аллергенами пряностей, сорной травы, латекса и др. В этой связи повышение уровня sIgE к исследуемым компонентам пыльцы березы у пациентов с АР, особенно при среднетяжелом его течении, может способствовать развитию выраженных перекрестных реакций при контакте с гомологичными белками других растений. Поскольку мы выявили значимую корреляцию между уровнями sIgE к Gly m 4 и Bet v 1 у пациентов с легким и сред-

нетяжелым АР ($r = 0,588$ и $r = 0,62$, соответственно), это может способствовать возникновению перекрестных реакций на белки сои при употреблении их в пищу. sIgE к Gly m 4 обычно связаны с ОАС у лиц, сенситизированных к пыльце березы. В исследовании Yamamoto изучалась взаимосвязь sIgE к Bet v 1 и Gly m 4 и было найдено, что у 10% пациентов с березовой аллергией диагностировался ОАС, обусловленный соевым молоком [16]. В то же время известны несколько случаев тяжелых аллергических реакций на Gly m 4 [9], особенно во время цветения березы, при употреблении продуктов, содержащих сою. Соевые белки часто используют в мясных и кондитерских изделиях, и наличие их даже в следовых количествах может рассматриваться как скрытый аллерген. Постоянное употребление в пищу таких продуктов может привести к утяжелению аллергических реакций за счет подключения IgE-перекрестной реактивности и перевести АР из сезонной формы в круглогодичную.

Таким образом, практически у всех пациентов с АР (за исключением одного) были выявлены повышенные уровни sIgE к Bet v 1 (PR-10), при этом sIgE к белку Bet v 2 (профилин) обнаруживаются реже и в сочетании с sIgE к Bet v 1. У пациентов с АР выявлена прямая взаимосвязь между IgE-реактивностью к Bet v 1 и Gly m 4, что свидетельствует о перекрестных реакциях между белками березы и сои.

Литература

1. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
2. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джашкартани И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC // *Астма*. 2005. Том 6. № 1-2. С. 11.
3. Недялков М., Николов Г., Христова-Савова М., Христова Р., Кандова Я., Петрунов Б. Пилотное исследование появления перекрестной реактивности к определенным пищевым аллергенам и роль рг-10 белков для развития аллергии к деревьям семейства Betulaceae // *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2015. Vol. 10. #4. P. 328–330.
4. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
5. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
6. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation)* 1999. № 11. С. 5.
7. Bohle B., Zwölfer B., Heratizadeh A., Jahn-Schmid B., Antonia Y.D., Alter M., Keller W., Zuidmeer L., van Ree R., Wurfel T., Ebner C. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity *in vitro* and *in vivo* 2006. // *J Allergy Clin Immunol*. Vol. 118. # 1. P. 242–249.
8. D'Amato G., Spiekma F.T., Liccardi G., Jäger S., Russo M., Kontou-Fili K., Nikkels H., Wüthrich B., Bonini S. "Pollen-related allergy in Europe // *Allergy* 1998. Vol. 53. # 6. P. 567–578.
9. De Swert L.F., Gadisseur R., Sjölander S., Raes M., Leus J., Van Hoeyveld E. Secondary soy allergy in children with birch pollen allergy may cause both chronic and acute symptoms // *Pediatr Allergy Immunol*. 2012. Vol. 23. # 2. P. 117–123.
10. Kazemi-Shirazi L., Niederberger V., Linhart B., Lidholm J., Kraft D., Valenta R. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy // *Int Arch Allergy Immunol*. 2002. Vol. 127. #4. P. 259–268.
11. Mari A., Wallner M., Ferreira F. Fagales pollen sensitization in a birch-free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4) // *Clin Exp Allergy* 2003. Vol. 33. #10. P. 1419–1428.
12. Menz G., Dolecek C., Schönheit-Kenn U., Ferreira F., Moser M., Schneider T., Suter M., Boltz-Nitulescu G., Ebner C., Kraft D., Valenta R. Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen. // *Clin Exp Allergy* 1996. Vol. 26. # 1. P. 50–60.
13. Movérare R., Westritschnig K., Svensson M., Hayek B., Bende M., Pauli G., Sorva R., Haahtela T., Valenta R., Elfman L. Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: An imprint of local sensitization // *Arch Allergy Immunol*. 2002. Vol. 128. #4. 325–335.
14. Petrunov B., Fradkin V., Lavrenchik E. Study of the relations between antigen characteristic and biological activity of pollen

- allergens produced in Bulgaria, Russia, Germany and CSSR // *Exp Med Morph.* Vol. XV. # 1. P. 60–65, 1976.
15. Rossi R.E., Monasterolo G., Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergen Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles // *Allergy* 2003. Vol. 58. # 9. P. 929–932.
16. Yamamoto T., Asakura K., Shirasaki H., Himi T. Oral allergy syndrome following soy milk ingestion in patients with birch pollen allergy // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2015. Vol 118. # 9. P. 1124–1132.

sIgE reactivity profile to recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2 and Gly m 4 in allergic rhinitis patients

P.V. Samoylikov, V.B. Gervazieva, G.V. Vasil'yeva, O.O. Magarshak

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

Manifestations of allergy to tree pollen and the accompanying oral allergy syndrome are becoming more common in Europe. It is known that some birch pollen allergens have structural and regional similarity to proteins of other plants. Bet v 1 is a major birch pollen allergen belonging to the family of PR-10 protein. This family of protein also includes Gly m 4 of soybean allergen that can cause cross-reactions in allergic patients. Bet v 2 is profiling of 15 kD. 10–20% of birch pollen-allergic patients have been shown to have IgE antibodies (sIgE) recognizing this allergen. Study of sIgE reactivity profile to common birch allergen (T3) and its recombinant isoallergens Bet v 1, Bet v 2 as well as cross-allergen Gly m 4 of soybean in birch pollen allergic rhinitis patients (AR) has been done. Levels of total and sIgE were measured in sera of 59 patients with mild and moderate-severe AR by the ImmunoCap 100 method according to the instructions of the manufacturer. We have shown that levels of total and sIgE to Bet v 1, Bet v 2 and Gly m 4 were on the increase in proportion to a severity of AR. Significant correlations between sIgE levels to Bet v 1 and T3 as well as between sIgE levels to Bet v 2 and T3 were detected. There was also significant correlation between sIgE levels to Bet v 1 and Gly m 4 indicating cross-reactions between birch and soybean proteins.

Key words: reactivity profile, recombinant allergens, allergic rhinitis.

Календарь конференций

17–19 мая 2017

ВТОРОЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ»

Москва, Российская академия наук

ОРГКОМИТЕТ
Телефон: +7(495) 735-1414
E-mail: info@wipocis.org
WWW.ISIR.RU

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ CD-МАРКЕРОВ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХОЛОДОВОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

**Р.Я. Мешкова, Н.В. Ковригина, А.В. Витчук,
С.А. Аксенова, Т.В. Максакова, В.В. Битюцкая,
Е.В. Слабкая, Е.В. Волкова, Е.А. Грищенко**

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск

Впервые изучен характер экспрессии CD-маркеров лимфоцитов периферической крови пациентов с разными формами хронической крапивницы, а именно: с холодовой крапивницей (ХК) в зависимости от степени чувствительности пациентов к холоду и хронической спонтанной крапивницей (ХСК). Независимо от формы крапивницы изменений в содержании CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD19⁺, CD16⁺CD56⁺ клеток у пациентов по сравнению с контрольной группой не выявлено. В то же время установлено достоверное снижение содержания CD4⁺CD95⁺ и CD8⁺CD95⁺ лимфоцитов у больных как ХК, так и ХСК. Внутри группы больных ХК выделяются пациенты со средней степенью чувствительности к холоду, поскольку в сравнении с группой высокочувствительных больных в их крови содержится достоверно большее количество CD19⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов. В группе больных ХСК выявлено снижение содержания субпопуляций CD4⁺CD25⁺^{bright} и CD3⁺HLA-DR по сравнению с контрольной группой. В целом установлена схожесть количественных показателей основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с различными изученными формами хронической крапивницы, что может свидетельствовать о едином иммунном механизме этих заболеваний.

Ключевые слова: холодовая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, CD-маркеры лимфоцитов.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук Р.Я. Мешкова
214000 Смоленск, ул. Пржевальского, 4
Смоленский государственный университет
E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

УДК 616.514:616-093-097;57.083.3

Холодовая крапивница (ХК) и хроническая спонтанная крапивница (ХСК) относятся к хроническим формам крапивниц [12]. До настоящего времени механизмы всех форм хронических крапивниц во многом остаются неясными, за исключением выделения многочисленных медиаторов тучными клетками под воздействием физического фактора либо спонтанно [1–5, 7, 8]. Участие различных субпопуляций Т-, В-, NK-лимфоцитов в механизмах ХСК и ХК дискутируется [6, 9, 14]. Имеются единичные работы по изучению адаптивного иммунитета у больных ХК, в частности, показано снижение абсолютного количества CD3⁺ Т-лимфоцитов и регуляторных CD4⁺CD25⁺ [8]. У пациентов с ХК на фоне ВИЧ-инфекции выявлено достоверное снижение числа CD4⁺ Т-лимфоцитов. Однако эти данные трудно сопоставить лишь с воздействием холода [11, 15].

Работ по изучению иммунных механизмов ХК в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов к холоду нами не обнаружено. ХСК и ХК являются клинически разными заболеваниями, но имеющими одинаковые проявления в виде крапивницы. Патогенетические, в том числе иммунные, механизмы крапивницы остаются недостаточно ясными, что вызывает необходимость их дальнейшего изучения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ХК в зависимости от индивидуальной чувствительности к холоду и больных ХСК.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование было включено 39 пациентов с ХК (в том числе 33 женщины и 6 мужчин); 53 пациента с ХСК (40 женщин и 13 мужчин), в качестве контроля 10 здоровых доноров. Диагноз ХК устанавливали в соответствии с международным консенсусом [12]. Степень температурной чувствительности (СТЧ) к холоду определяли на аппарате Temp Test® 3,0 Prototyp, Emosystems, GmbH, 12-канальный датчик которого позволяет оценить реакцию кожи на температуру от +4°C до +42°C [9–10]. Нами проведено изучение температурной чувствительности больных ХК в диапазоне от +4°C до +26°C с интервалом 2°C. Оценка СТЧ – это максимальная температура, вызывающая появление волдыря на коже [9, 13].

В зависимости от уровня СТЧ все пациенты с ХК были разделены нами на три группы: I группа – с низкой СТЧ в диапазоне от +4°C до +6°C (11 больных, все

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови
больных холодовой (ХК) и хронической спонтанной крапивницей (ХСК) (M±m)

CD-маркеры		ХСК (n=53)	Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов в группах больных с разной СТЧ к холоду			Контроль (n=10)
			I – низкая СТЧ (n=11)	II – средняя СТЧ (n=13)	III – высокая СТЧ (n=15)	
CD3 ⁺	%	74,9±1,1	76,5±1,8	73,8±2,2	75,9±2,4	74,1±1,1
	абс.	1678,2±93,8	1609±156,1	2002,2±156,1	1528,5±759	1505,8±00,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	47,6±1,0	47,5±1,6	47,6±1,9	44,4±2,1	46,8±2,1
	абс.	1083,8±71,6	1017,7±96,8	1279,4±103	884,3±44,6	937,6±56
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	24,3±1,1	27±2,5	22,2±1,1 ³	28,6±1,6	24,8±1,4
	абс.	535,2±34,8	551,6±51,8	618,5±56,8	580,4±40,9	514,3±41,5
CD4 ⁺ CD25 ⁺ bright	%	2,9±0,2 ¹	3,4±0,4	3,9±0,31	3,8±0,3	4,7±0,3
	абс.	65,1±3,81	80,7±9,6	112,6±10,5	77,5±5,8	103±11,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ dim	%	5,5±0,3	7,1±0,6	6±0,4	6,8±0,6	6,1±0,6
	абс.	120,0±8,9	152,8±20,3	168,7±15,5	137,9±10,9	127,7±11,3
CD3 ⁺ CD25 ⁺	%	8,8±0,3	10,4±0,8	10,2±0,6	10,9±0,7	10,3±0,6
	абс.	192,5±11,7	234,1±24,9	282,7±25,1	212,3±18,8	214,8±19,2
CD3 ⁺ HLA-DR, %		2,4±0,2 ¹	3,3±0,74	3,2±0,9	3,9±0,6	3,9±0,6
CD4 ⁺ CD95 ⁺	%	1,8±0,1 ¹	1,71±0,1 ¹	1,59±0,1 ¹	1,56±0,11	2,3±0,1
	абс.	38,2±2,0	39,5±4,9	41,5±2,7	31±1,51	46,4±4,9
CD8 ⁺ CD 95 ⁺	%	0,8±0,1 ¹	0,81±0,1 ¹	0,78±0,11	0,85±0,11	1,2±0,4
	абс.	18,3±1,11	18,5±2,4	20,7±1,8	17,1±1,11	24,2±3,3
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		2,2±0,1	1,9±0,23	2,2±0,13	1,6±0,1	2±0,1
CD19 ⁺	%	11,8±0,7	12,1±1,9	13±1,43	10,6±1,3	12,3±1,4
	абс.	280,9±23,6	292,1±54,7	380,9±55,3 ³	208,7±17,3	235,8±20,7
CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	13,0±1,0	10,9±2,0 ¹	12,3±1,5	12,7±2,1	14,4±1,3
	абс.	280,9±23,6	210,9±25,5 ^{1,2}	320,9±34,6	252,4±35,2	300,5±33,1
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %		6,0±0,6	6,4±1,1	3,9±0,92 ³	7,5±1,2	8±1,1

Примечание: ¹p≤0,01–0,05 степень достоверности различий при сравнении всех групп пациентов с ХК и ХСК с контролем; ²p≤0,01 степень достоверности различий между I и II группами пациентов с ХК; ³p≤0,01–0,05 степень достоверности различий между II и III группами пациентов с ХК.

пациенты женщины), средний возраст 43,1±3,42 г.; II группа – со средней СТЧ в диапазоне от +8°C до +14°C (13 больных, из них 11 женщин и 2 мужчин), средний возраст 24±2,68 г.; III группа – с высокой СТЧ в диапазоне от +16°C до +26°C (15 больных, из них 11 женщин и 4 мужчин), средний возраст 39,5±3,54 г. Диагноз ХСК устанавливали в соответствии с международными рекомендациями (Maurer M. et al., 2013). Средний возраст пациентов с ХСК составил 41,3±2,7 г.

Изучение экспрессии CD маркеров лимфоцитов периферической крови осуществляли на проточном цитофлюориметре FC 500 с использованием моноклональных антител фирмы Bectman Coulter. Количественную оценку субпопуляций лимфоцитов проводили в относительных и абсолютных показателях. При статистической обработке результатов использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного нами исследования показано, что больные с ХК – это неоднородная группа как по клинической чувствительности к холоду, так и по иммунологическим параметрам, отражающим количественные и функциональные характеристики Т-, В-, NK-, ТНК-лимфоцитов. Важно отметить, что резких колебаний количества основных субпопуляций лимфоцитов у больных с изучаемыми видами крапивницы нами не выявлено. В то же время установлены изменения функционального состояния ряда клеток при ХК и ХСК. Полученные результаты представлены в таблице 1. Как видно из полученных данных, у пациентов с ХК, имеющих разную СТЧ к холоду, достоверной разницы в содержании CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов как по сравнению с контрольной группой, так и между группами больных не выявлено. Содержание цитоток-

сических CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов у всех групп больных ХК также достоверно не отличалось от группы контроля. Однако в группе больных со средней СТЧ к холоду относительное содержание CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов было достоверно ниже, чем у больных с высокой СТЧ к холоду. Содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации CD25⁺ у больных ХК с разной СТЧ к холоду, достоверно не отличается от контрольной группы. В то же время, сравнительный анализ относительного содержания CD4⁺CD25^{bright} регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов ХК всех групп с показателями в контроле показал, что имеется тенденция к снижению этих клеток, независимо от СТЧ к холоду. При анализе абсолютного количества указанных клеток у пациентов со средней СТЧ к холоду подобная тенденция не прослеживается. Независимо от СТЧ к холоду, изменений количества CD4⁺CD25^{dim} активированных Т-лимфоцитов у больных ХК по сравнению с контролем нами не выявлено. Эти данные отличаются от результатов ранее проведенного исследования, где было продемонстрировано низкое количество регуляторных Т-лимфоцитов у больных ХК [4].

Количество Т-хелперов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95, у больных ХК независимо от СТЧ к холоду достоверно снижено в сравнении с контролем. Подобные результаты получены нами и при изучении содержания цитотоксических CD8⁺CD95⁺ Т-лимфоцитов. В то же время внутри группы больных ХК достоверной разницы в содержании указанных выше субпопуляций Т-лимфоцитов в зависимости от разной СТЧ к холоду не выявлено. Содержание CD19⁺ В-лимфоцитов у больных ХК, независимо от СТЧ к холоду, достоверно не отличается от группы контроля. В то же время внутри группы больных ХК выявлено, что у пациентов со средней СТЧ к холоду содержание CD19⁺ В-лимфоцитов достоверно превышает показатели у больных с высокой СТЧ к холоду. Влияние СТЧ к холоду показано и в отношении содержания NK-клеток, снижение которых в сравнении с контролем отмечено у больных с низкой СТЧ, тогда как уровень TNK-клеток у всех групп больных ХК не отличался от контроля, однако у пациентов со средней СТЧ к холоду он был достоверно ниже, чем у больных с высокой СТЧ.

У больных ХСК достоверной разницы в содержании CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток, а также активированных CD3⁺CD25⁺ и CD4⁺CD25^{dim} Т-лимфоцитов по сравнению с контролем не выявлено. В то же время имеет ме-

сто снижение числа активированных CD3⁺HLA-DR клеток и CD4⁺CD25^{bright} регуляторных Т-лимфоцитов. Как и при ХК, у больных ХСК выявлено достоверное снижение Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза.

Таким образом, анализируя полученные результаты, следует отметить, что по сравнению с ранее проведенными исследованиями, в которых пациенты с ХК рассматривались как однородная группа больных [8–10, 13], нами впервые изучено влияние разной СТЧ к холоду на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. Установлено, что у всех больных ХК, независимо от СТЧ к холоду, так же как и у больных ХСК, имеет место достоверное снижение Т-хелперов и ЦТЛ, экспрессирующих маркер апоптоза. Особую группу составляют больные со средней СТЧ к холоду, у которых по сравнению с больными с высокой СТЧ достоверно снижено содержание CD3⁺CD8⁺ и одновременно повышено содержание CD19⁺ В-лимфоцитов. Изменения клеточного состава лимфоцитов у пациентов как с низкой, так и с высокой СТЧ к холоду носили примерно одинаковый характер.

Выводы

- Впервые показано, что независимо от формы хронической крапивницы, а именно, и при ХК и при ХСК, изменений в содержании CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD19⁺, CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов в периферической крови пациентов по сравнению с контрольной группой не выявлено. Одновременно у этих больных установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркеры апоптоза CD95.
- Пациенты со средней СТЧ к холоду составляют особую группу, поскольку в сравнении с группой высоко чувствительных больных содержат достоверно большее количество CD19⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ лимфоцитов и относительно меньшее число CD3⁺CD8⁺ клеток. В группе больных ХСК выявлено снижение содержания субпопуляций CD4⁺CD25^{bright} и CD3⁺HLA-DR по сравнению с контрольной группой.
- Установлена схожесть количественных показателей основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов двух разных форм хронической крапивницы, что может свидетельствовать о едином иммунном механизме этих заболеваний.

Литература

1. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
2. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкарини И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC // *Астма*. 2005. Том 6. № 1-2. С. 11.
3. Мешкова Р.Я. *Крапивница* (СГМУ) 2015. 43 с.
4. Мешкова Р.Я., Аксенова С.А. Холодовая крапивница // *Российский аллергологический журнал* 2007. № 5. С. 29–35.
5. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации). 2000. Том 2. № 1. С. 5.
6. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
7. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation* (Международный журнал по иммунореабилитации). 1999. № 11. С. 5.

8. Янченко В.В., Величинская О.Г. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей // *Вестник ВГМУ*. 2015. Том 14. № 2. 56–61.
9. Abajian M., Mlynec A., Maurer M. Physical urticarial // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012. Vol. 12. P. 281–287.
10. Krause K., Degener F., Altrichter S., Ardelean E., Kalogeromitros D., Magerl M., Metz M., Siebenhaar F., Weller K., Maurer M. Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy // *Hautarzt*. 2010. Vol. 61. # 9. P. 743–749.
11. Lin R.Y., Schwartz R.A. Cold urticaria and HIV infection // *Br J Dermatol*. 1993. Vol. 129. # 4. P. 465–467.
12. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., Gimenes-Arnau A., Grattan C.E.H., Lawlor F., Mathelier-Fusade P., Meshkova R.Y., Zuberbier T., Metz M., Maurer M. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias. The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy* 2016. Vol. 71. # 6. P. 780–802.
13. Maurer M., Magerl M., Abajian M., Krause K., Altrichter S., Siebenhaar F., Church M.K. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015. # 10. P. 2043–2045.
14. Saini S.S. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis // *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014. Vol. 34: 33–52.
15. Yu R.C., Evans B., Cream J.J. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection // *R Soc Med*. 1995. Vol. 88. # 5: 294–295.

Expression of CD-lymphocyte markers in patients with cold urticaria and chronic spontaneous urticaria

**R.Y. Meshkova, N.V. Kovrigina, A.V. Vitchuk, S.A. Aksenova,
T.V. Maksakova, V.V. Bityutskaya, E.V. Slabkay, E.V. Volkova,
E.A. Grishchenko**

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

First studied the expression of CD-lymphocyte markers in patients with cold urticaria with depending on the varying degrees sensitivity to cold and in patients with chronic spontaneous urticaria. It shows that the contents CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD19⁺, CD16⁺CD56⁺ cells in examined patients with all type of urticaria does not differ in comparison with the control group. Showed a significant reduction CD4⁺CD95⁺ and CD8⁺CD95⁺ lymphocytes in patients regardless of the type of urticaria. In patients with an average degree of sensitivity to cold was increasing CD19⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ cells compared to patients with high sensitivity to cold. In patients with chronic spontaneous urticaria was decreased the quantity of CD4⁺CD25⁺ bright and CD3⁺HLA-DR lymphocytes. Thus, germination set of quantitative indicators of basic lymphocyte subpopulations in patients with two different forms of chronic urticaria. This may indicate a single immune mechanism of this disease.

Key words: cold urticaria, chronic spontaneous urticaria, CD-lymphocyte markers.

Календарь конференций

28 июня – 1 июля 2017

ПЯТЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АСТМЕ И ХОБЛ

Тбилиси, Грузия

WWW.WIPOCIS.ORG

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА И ХОНДРОИТИНА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Н.И.Быкова¹, А.В.Одольский², В.А.Григорян²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В статье рассматриваются вопросы экспериментального моделирования и лечения воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний тканей пародонта. Экспериментальные исследования выполнены на 130 белых крысах линии Вистар с использованием интактных животных, контрольных и основных групп исследования. Установлено, что нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при экспериментальном пародонтите проявляется активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты как в сыворотке крови, так и в гомогенатах тканей пародонта. Применение препарата комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата уменьшает генерацию свободных радикалов и приводит к нормализации прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что подтверждает целесообразность их применения в патогенетической терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Ключевые слова: воспаление, регенерация, пародонт, глюкозамин, хондроитин.

Адрес для корреспонденции: Кандидат мед. наук Н.И. Быкова
Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии
Кубанского государственного медицинского университета
350063 Краснодар, ул. Седина, дом 4
e-mail: bykovan@rambler.ru

УДК 616.735.8.09

Воспалительные заболевания пародонта остаются одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. В настоящее время наблюдается увеличение числа больных с воспалением мягких тканей пародонта с преобладанием в их структуре генерализованных форм гингивита и пародонтита [3, 12, 19]. По данным ВОЗ, более 80% населения страдают заболеваниями пародонта, которые приводят к потере зубов, появлению очагов хронической инфекции в полости рта, снижению реактивности организма, микробной сенсибилизации и другим расстройствам [2, 22].

В течение последних лет наряду с известными концепциями патогенеза воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта значительное внимание уделяется активации свободнорадикального окисления липидов, изменению иммунного статуса [1, 4, 18], цитокиновому дисбалансу [20, 21] и состоянию защитных ферментативных систем пародонта [13, 15]. Однако исследования указанных процессов в условиях воспалительных заболеваний пародонта носят фрагментарный, противоречивый характер, не создают целостного представления, следовательно, требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) играет существенную роль в патогенезе многих

болезней человека [5–10], в том числе при воспалительных поражениях тканей пародонта. В нормальных условиях процессы окисления и восстановления сбалансированы, но в случае увеличенного поступления ксенобиотиков, истощения депо антиоксидантов, нерационального питания и других негативных воздействий возникает окислительный стресс, для которого характерным является нарушение прооксидантного и антиоксидантного баланса с преобладанием первого и развитием оксидативных нарушений [14, 19].

Данные об участии ПОЛ в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта указывают на целесообразность применения антиоксидантов (АО) и других биорегуляторов в комплексной терапии этих болезней [16], поэтому в последние годы все шире используют АО для стабилизации клеточных мембран и улучшения репаративных процессов [17].

Особый интерес ученых вызывает глюкозамин и хондроитин – распространенные хондропротекторы, которые положительно влияют на метаболизм хрящевой ткани. В комбинации препараты стимулируют синтез коллагена и протеогликанов, регенерацию хрящевой и соединительной ткани, снижают сосудоразрушающее и противовоспалительное действие интерлейкина. Иначе говоря, эти вещества представляют собой своеобразные

«катализаторы» регенерации. Есть данные о том, что глюкозамин оказывает не только антирадикальное, но еще и противовоспалительное и антидегенеративное действие, стимулирует активность антиоксидантных ферментов, связывает металлы. Он действует как прямой, так и косвенный АО, то есть является универсальным, что обусловлено его свойством растворяться как в воде, так и в липидах – это дает ему возможность проникать во все ткани и среды [4, 11]. Несмотря на то, что потенциал глюкозамина и хондроитина продемонстрирован многими учеными при патологии опорно-двигательного аппарата, включая артриты и артрозы, сфера их применения в клинической практике очень ограничена.

Применение глюкозамина и хондроитина в терапии воспалительных заболеваний пародонта в отечественной и зарубежной научной литературе практически не обсуждалось. Вместе с тем изучение роли и определение места данных препаратов и их комбинации в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта позволит обосновать дополнения к классической схеме их лечения с целью предотвращения тяжелого течения болезни, преждевременной потере зубов, снижению качества жизни, что обуславливает своевременность и актуальность выполненных исследований.

Цель исследования – экспериментально обосновать целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях тканей пародонта.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 130 белых крысах линии Вистар массой 220–250 г, которые находились на стандартном пищевом и водном рационе в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами. Опыты проводили с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о «Защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434-2009) и положительным заключением этического комитета СтГМУ №32 от 12.02.2014. Исследование осуществлено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации для ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по осуществлению научных исследований и разработок по теме «Стволовые клетки пульпы зуба в регенерации и иммуномодуляции» от 14.01.2014 №302/08 совместно с Всероссийским НИИ овцеводства и козоводства и Ставропольским государственным аграрным университетом (Ставрополь).

Животных разделили на семь групп:

- I группа – интактные крысы (10 животных);
- II группа – крысы с экспериментальным гингивитом (20 животных);

- III – крысы с экспериментальным гингивитом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagmel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование гингивита; 30 суток – лечение);
- IV группа – крысы с экспериментальным пародонтизом (20 животных);
- V группа – крысы с экспериментальным пародонтизом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagmel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование пародонтиза; 30 суток – лечение);
- VI группа – крысы с экспериментальным пародонтозом (20 животных);
- VII группа – крысы с экспериментальным пародонтозом, которым перорально вводили водный раствор глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (Theraflex®, Sagmel, Inc., США) в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки (20 животных); (продолжительность эксперимента составляла 90 суток: 60 суток – моделирование пародонтоза; 30 суток – лечение).

Модель экспериментального гингивита формировали в два этапа: на первом этапе – путем создания дисбактериоза ротовой полости (внутримышечное введение линкомицина гидрохлорида дозой 30 мг/кг два раза в день в течение 5 дней) и последующим локальным поражением десен и тканей преддверия рта аппликациями суспензии пчелиного яда (в дозе 1 мг/кг два раза в день в течение 5 дней). Аппликации проводили в двух участках преддверия рта между нижней губой и резцами нижней челюсти и между молярами верхней и нижней челюстей и щекой справа.

Лечение начинали со следующего дня после окончания воспроизведения патологии.

Экспериментальный пародонтит у крыс вызывали путем использования высокоуглеводистой диеты по А.И. Евдокимову. Состав диеты: пшеничная мука – 35%, сухое обезжиренное коровье молоко – 30%, крахмал – 20%, сахар – 15%. Для ускорения моделирования дополнительно к рациону питания крыс добавляли подсолнечное масло (1 мл на одного животного), которое нагревали в присутствии 2% сульфата меди в течение 10 часов до достижения перекисного числа выше 30 ед.

Экспериментальный пародонтоз у крыс вызывали способом, аналогичным описанному выше с дополнительным внутримышечным введением хлористого аммония в дозе 3,5–4,5 мг на 1 г массы тела один раз в сутки в течение 30 суток.

О состоянии системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) судили по концентрации малонового альдегида (МДА), активности церулоплазмина, каталазы в сыворотке крови и гомогенатах тканей десен, антиоксидантно-прооксидантному индексу (АПИ), который рассчитывали как отношение активности каталазы в концентрации МДА. Гомогенаты

Н.И. Быкова, А.В. Одольский, В.А. Григорян

тканей получали путем центрифугирования в центрифуге при 3000 об/мин в течение 20 мин при температуре +12°C.

Для оценки системы ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной защиты использовали методы спектрофотометрии на Спектрофотометре ЮНИКО 2800 (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США). Концентрацию МДА определяли с помощью тиобарбитуровой кислоты (ТБК).

Статистическую обработку полученных материалов исследований проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и множественного сравнения Ньюмена в программе Primer of Biostatistics 4.03 для Windows. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Результаты изучения состояния ПОЛ и АОС в сыворотке крови показали, что у крыс с экспериментальным

гингивитом происходила активация перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение концентрации МДА в 2,4 раза, а также снижение антиоксидантной защиты, а именно: уменьшение активности каталазы в 1,6 раза (табл. 1). Такие нарушения прооксидантно-антиоксидантного состояния приводят к уменьшению АПИ в 3,9 раза. Также отмечено повышение активности церулоплазмينا в сыворотке крови в 1,6 раза (на 68%) по сравнению с показателем группы интактных животных. Поскольку церулоплазмин рассматривают как «белок острой фазы» воспалительного процесса, можно констатировать наличие воспалительных явлений в контрольной группе животных. Применение Theraflex® в течение 5 суток при экспериментальном гингивите способствовало нормализации показателей АПИ и активности церулоплазмينا (статистически достоверной разницы показателей церулоплазмينا, каталазы, МДА и АПИ в этой группе с аналогичными показателями интактной группы не отмечено).

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы
в сыворотке крови крыс
с экспериментальным гингивитом и при использовании Theraflex® ($M \pm m$)

Показатели, $M \pm m$	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы (n=10)	контрольная патология (крысы с экспериментальным гингивитом) (n=20)	крысы с экспериментальным гингивитом + Theraflex® (n=20)
Церулоплазмин, мг/%	29,3±2,24	47,42±5,2*	33,5±1,92*
Каталаза, мкат/л	0,57±0,05	0,37±0,03*	0,57±0,04**
МДА, мкмоль/л	1,22±0,06	2,03±0,08*	1,12±0,05**
АПИ	0,57±0,03	0,14±0,03*	0,55±0,03**

Примечание: *значения достоверны по сравнению с показателями интактных животных, $p < 0,05$; **значения достоверны по сравнению с показателями животных контрольной группы (гингивит), $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов
и антиоксидантной системы в сыворотке крови крыс
с экспериментальным пародонтитом и при использовании Theraflex® ($M \pm m$)

Показатели, $M \pm m$	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы (n=10)	контрольная патология (крысы с экспериментальным гингивитом) (n=20)	крысы с экспериментальным гингивитом + Theraflex® (n=20)
60 суток			
Церулоплазмин, мг/%	28,4±2,15	54,4±4,47*	55,9±4,86*
Каталаза, мкат/л	0,57±0,05	0,34±0,02*	0,29±0,01*
МДА, мкмоль/л	1,19±0,07	2,15±0,10*	2,25±0,07*
АПИ	0,56±0,03	0,12±0,02*	0,44±0,04*
90 суток			
Церулоплазмин, мг/%	26,3±2,51	48,4±3,26*	30,8±2,92**
Каталаза, мкат/л	0,55±0,04	0,35±0,07*	0,51±0,07**
МДА, мкмоль/л	1,12±0,04	2,24±0,15*	1,22±0,09**
АПИ	0,56±0,02	0,16±0,01*	0,43±0,05**

Примечание: см. примечания к таблице 1.

Таблица 3

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы
в гомогенатах тканей десны крыс с экспериментальным пародонтозом
и при использовании Theraflex® (M±m)

Показатели, M±m	Группы		
	I	II	III
	интактные крысы (n=10)	контрольная патология (крысы с экспериментальным гингивитом) (n=20)	крысы с экспериментальным гингивитом + Theraflex® (n=20)
60 суток			
Каталаза, мкат/л	4,16±0,34	1,85±0,26*	2,17±0,12*
МДА, мкмоль/л	17,8±1,45	29,4±2,15*	24,8±2,16*
АПИ	0,22±0,05	0,07±0,02*	0,09±0,03*
90 суток			
Каталаза, мкат/л	3,9±0,25	2,2±0,12*	3,6±0,19**
МДА, мкмоль/л	17,3±1,2	24,8±1,2*	18,7±1,4**
АПИ	0,24±0,03	0,09±0,01*	0,21±0,06**

Примечание: см. примечания к таблице 1.

Анализ проведенного исследования показателей ПОЛ и АОС в гомогенатах тканей десны после моделирования гингивита показал, что у животных контрольной группы наблюдалось снижение каталазы более чем в 1,7 раза и увеличение концентрации МДА в 1,5 раза. АПИ уменьшился более чем в 2 раза. Применение Theraflex® в третьей группе крыс полностью купировало повышение ПОЛ и восстанавливало антиоксидантную защиту, что отражалось на показателе АПИ, который не отличался от такового в группе интактных животных (табл. 2).

Таким образом, в патогенезе гингивита важная роль принадлежит активации перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной защиты, а использование Theraflex® при экспериментальном гингивите способствует нормализации показателей системы перекиса липидов.

Анализ проведенных исследований у животных с экспериментальным пародонтозом показал, что длительное моделирование пародонтоза с использованием высокоуглеводистой диеты мягкой консистенции с низким содержанием белков, макро- и микроэлементов, биоантиоксидантов и полифенолов приводило к развитию выраженного воспалительного процесса в мягких тканях пародонта крыс с характерными клиническими признаками – гиперемией, отеком, кровоточивостью маргинального края десны, обнажением шеек зубов, подвижностью моляров. Этот факт подтверждают и значительные метаболические нарушения в тканях пародонта, о чем свидетельствуют данные, полученные в ходе эксперимента.

На 60 суток происходила активация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует увеличение концентрации МДА в сыворотке крови в 2,6 раза по сравнению с интактными животными и снижение активности каталазы в 1,8 раза (табл. 2). АПИ в условиях экспериментального пародонтоза снизился в 4,7 раза. Уровень церулоплаз-

мина в контрольной группе животных почти в 2 раза превышал уровень этого показателя в группе интактных животных, что свидетельствовало о наличии воспалительных явлений на 60 сутки экспериментального моделирования пародонтоза у крыс.

На 90 сутки эксперимента, в результате перехода животных на стандартный рацион вивария, отмечена тенденция к нормализации исследуемых показателей, но нарушения показателей ПОЛ и АОС сохранились, о чем свидетельствовало повышение уровня показателей церулоплазмина и МДА по сравнению с группой интактных животных в 1,9 и 2 раза соответственно, а также снижение активности каталазы в 1,5 раза и показателя АПИ в 3,2 раза. В отличие от контрольной группы, у животных, которых лечили с использованием Theraflex®, на 90 сутки эксперимента активность каталазы, которая утилизирует перексид водорода в организме, увеличилась в 1,5 раза. Уровень МДА снизился в 1,8 раз, АПИ повысился в 2,8 раз.

Таким образом, под влиянием экзогенного глюкозамина и хондроитина происходит активация антиоксидантной системы и уменьшение активности процессов ПОЛ. Вместе с тем нормализация уровня церулоплазмина указывает на отсутствие острых воспалительных явлений в пародонте. Этот факт может быть связан со способностью церулоплазмина повышать стабильность клеточных мембран, разрушать свободные радикалы кислорода и таким образом предотвращать активизацию процессов ПОЛ.

Моделирование воспалительно-дистрофического поражения тканей пародонта (пародонтоз) у крыс привело также к истощению АОС в тканях десны, о чем свидетельствовало снижение активности каталазы на 60 суток в 2,9 раза и активация процессов ПОЛ, на что указывало увеличение концентрации МДА в 1,8 раза на фоне уменьшения уровня АПИ в 4 раза (табл. 3). На 90 сутки эксперимента исследуемые показатели в контрольной группе крыс изменились и имели тенденцию к нормализации, но

Таким образом, в патогенезе воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний тканей пародонта существенную роль играет активация процессов перекисного окисления липидов и нарушение механизмов антиоксидантной защиты. Применение Theraflex® выявило лечебный эффект, ранее не описанный в литературе, приводящий к нейтрализации гидроксильных ионов, защищающий ДНК и другие системы от окислительного повреждения, что подтверждается нормализацией антиоксидантно-прооксидантного индекса при экспериментальном пародонтите.

1. Басов А.А., Барышев М.Г., Быков И.М., Павлюченко И.И., Джимак С.С., Сепиашвили Р.И. Воздействие воды с модифицированным изотопным составом на интенсивность свободно-радикальных процессов в эксперименте на лабораторных животных // *Аллергология и иммунология*. 2012. Том 13. № 4. С 314–320.
2. Будзинский Н.Э., Сирак С.В. Особенности лечения хронического верхушечного периодонтита с использованием мирамистина, иммобилизованного на композиционном полисорбе // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 3. С. 133.
3. Будзинский Н.Э., Сирак С.В., Максимова Е.М., Сирак А.Г. Определение антимикробной активности мирамистина, иммобилизованного на композиционном полисорбе, на микрофлору корневых каналов при остром и обострившемся хроническом периодонтите и процесс остеофикации в эксперименте на животных // *Фундаментальные исследования*. 2013. №7-3. С. 518–522.
4. Компанцев Д.В., Ващенко Е.С., Сирак С.В., Компанцева Е.В., Мыкоц Л.П. Разработка показателей качества мази стоматологической, содержащей глюкозамин гидрохлорид, сок крапивы и сок каланхоэ // *Medline.ru*. 2012. Т. 13. № 3. С. 791–802.
5. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // *Астма*. 2000. Том 1. № 1. С. 44.
6. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкарини И.Р., Беридзе В.Д., Чихладзе М.В., Сепиашвили Р.И. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC // *Астма*. 2005. Том 6. № 1-2. С. 11.
7. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
8. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. жс. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. С. 5.
10. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.

Применение препарата Theraflex® уменьшает генерацию свободных радикалов и приводит к нормализации прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что подтверждает целесообразность применения глюкозамина гидрохлорида в комбинации с хондроитином сульфатом в патогенетической терапии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

11. Сирак С.В., Зекерьяева М.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте // *Пародонтология*. 2010. Т. 15. № 1. С. 46–50.
12. Сирак С.В., Шаповалова И.А., Афанасьева О.В. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта у детей с использованием зубных ополаскивателей и эликсиров // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2007. Т. 8. № 4. С. 33–36.
13. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Дилекова О.В., Сирак А.Г., Дыгов Э.А., Вафиади М.Ю., Петросян Г.Г., Паразян Л.А., Гатилю Ю.Ю., Кобылкина Т.Л. Гистохимические изменения в тканях пародонта после аутотрансплантации зубов // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016. Т. 11. № 1. С. 99–103.
14. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Слетов А.А. Субантральная augmentation пористым титаном в эксперименте и клинике // *Стоматология*. 2016. Т. 95. № 1. С. 55–58.
15. Щетинин Е.В., Сирак С.В., Батурин В.А., Сирак А.Г., Игнатиadis О.В., Вафиади М.Ю., Петросян Г.Г., Паразян Л.А., Дыгов Э.А., Арутюнов А.В., Цховребов А.Ч. Результаты мониторинга потребления противомикробных препаратов в амбулаторной практике // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015. Т. 10. № 1 (37). С. 80–84.
16. Firsova I.V., Makedonova Iu.A., Mikhachenko D.V., Poroiskii S.V., Sirak S.V. Clinical and experimental study of the regenerative features of oral mucosa under autohemotherapy // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. Т. 6. № 6. S. 1711–1716.
17. Grimm W.D., Arnold W.A., Sirak S.W., Vukovich M.A., Videra D., Giesenhausen V. Clinical, radiographic, and histological analyses after transplantation of crest-related palatal-derived ectomesenchymal stem cells (paldscs) for improving vertical alveolar bone augmentation in critical size alveolar defects // *Journal of Clinical Periodontology*. 2015. Vol. 42. # S17. P. 366b-366.
18. Grimm W.D., Dannan A., Giesenhausen B., Schau I., Varga G., Vukovic M.A., Sirak S.V. Translational research: palatal-derived ecto-mesenchymal stem cells from human palate: a new hope for alveolar bone and cranio-facial bone reconstruction // *International Journal of Stem Cells*. 2014. Т. 7. № 1. P. 23–29.
19. Grimm W.D., Plöger Dr.M., Schau Dr.I., Vukovic Dr.M.A., Shchetinin E., Akkalaev A.B., Avanesian R.A., Sirak S.V. Simplex, three-dimensional reconstruction of critical size defects following delayed implant placement using stem cell-containing subepithelial connective tissue graft and allogenic human bone blocks for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical

- study principles // *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014. T. 9. № 2 (34). P. 131–133.
20. Grimm W.D., Plöger M., Schau I., Vukovic M.A., Shchetinin E., Akkalaev A.B., Arutunov A.V., Sirak S.V. Refabricated 3d allogenic bone block in conjunction with stem cell-containing subepithelial connective tissue graft for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles // *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2014. T. 9. №(34). P. 175–178.
21. Henriksen K., Bollerslev J., Everts V., Karsdal M.A. Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology – Implications for future treatments of osteoporosis // *Endocrine Reviews*. 2011. Vol. 32. # 1. 31–63. DOI: 10.1210/er.2010-0006.
22. Sirak S.W., Entschladen F., Shchetinin E.W., Grimm W.D. Low-level laser irradiation (810 nm) with toluidinblue photosensitizer promotes proliferation and differentiation of human oral fibroblasts evaluated *in vitro* // *Journal of Clinical Periodontology*. 2015. T. 42. № S17. S. 328a-328.

The use of glucosamine and chondroitin in inflammatory and inflammatory-dystrophic diseases of periodontium (an experimental study)

N.I. Bykova, A.V. Opolski, V.A. Grigoryan

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia
Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

The article deals with the problems of experimental modeling and the treatment of inflammatory and inflammatory-degenerative diseases of periodontal tissues. Experiments were performed on 130 white Wistar rats with the use of intact animals of the control and main groups of the study. It is established that the violation of prooxidant-antioxidant homeostasis in experimental periodontitis is the activation of processes of lipid peroxidation and decreased activity of antioxidant enzymes in the blood serum and homogenates of periodontal tissues. The use of the drug combination of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate reduces the generation of free radicals and leads to normalization of prooxidant-antioxidant homeostasis, which confirms the feasibility of their use in pathogenetic therapy of inflammatory diseases of periodontal tissues.

Key words: inflammation, regeneration, periodontal, glucosamine, chondroitin.

Календарь конференций

9–13 сентября 2017

ЕВРОПЕЙСКИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ КОНГРЕСС (ERS)

Милан, Италия

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ *MICA* И *MICB* ГЕНОВ В РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ НАСЕЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Г.А. Зайцева, А.Н. Киселева, И.В. Парамонов

Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Киров

В статье приведена краткая характеристика функции *MICA* и *MICB* генов, входящих в главный комплекс гистосовместимости. Представлены данные об особенностях популяционного распределения аллелей и гаплотипов указанных генов, что по мнению многих исследователей может быть полезным при решении таких проблем клинической медицины, как предрасположенность к заболеваниям, репродуктивные нарушения, подбор совместимых доноров для трансплантации.

Ключевые слова: популяции, гены *MICA/MICB*, аллели, гаплотипы, неравновесное сцепление.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук. Г.А. Зайцева
Кировский НИИ гематологии и переливания крови
610027 Киров, ул. Красноармейская, 72
E-mail: zaytseva@niigpk.ru

УДК 575.174.015.3

MICA и *MICB*-гены, открытые в 1994 году, являются «неклассическими» структурами главного комплекса гистосовместимости, локализующимися на коротком плече хромосомы 6 в непосредственной близости к локусу HLA-B. Они характеризуются высокой полиморфностью и служат лигандами для NKG2D-рецепторов, которые несут все NK-клетки. Эти гены играют чрезвычайно важную роль в процессах межклеточного взаимодействия, в осуществлении реакций врожденного и адаптивного иммунитета [3–8, 25, 47].

Аббревиатура *MIC*-генов происходит от названий: MHC (главный комплекс гистосовместимости) class I chain-related genes. На сегодняшний день известны 7 локусов *MIC* (A–G), однако только локусы *MICA* и *MICB* экспрессируют и продуцируют продукты протеинов [20, 23, 25, 36, 37]. В современной номенклатуре обозначены 84 аллеля для локуса *MICA* и 40 аллелей – для *MICB* [29]. Ген *MICA* имеет 11 Kb ДНК и занимает примерно 46 Kb центромерно от HLA-B, ген *MICB* расположен на 98 Kb дальше центромерно от *MICA*.

MICA-антигены присутствуют на поверхности эпителиальных клеток, кератиноцитов и моноцитов. В результате транскрипционного анализа установлено, что *MICA* и *MICB* представлены во многих органах, за исключением нервной системы. Экспрессия *MIC*-генов усиливается в ситуации клеточного стресса, например, при инфекциях, аутоиммунных и опухолевых заболеваниях [7, 13, 18, 24, 27]. Следовательно, генные продукты *MICA* и *MICB* являются молекулами стресса клеток, активно участвуя в презентации антигенов и распознавании их Т-лимфоцитами.

К настоящему времени получено большое количество данных об ассоциативной связи между *MIC*-генами и заболеваниями [2, 9, 15, 17, 19, 29]. Не исключается участие этих генов в развитии процессов репродукции [35]. Показано также, что *MIC*-аллели вносят свой су-

щественный вклад в исход трансплантаций [7, 27, 30, 36, 38, 40, 48, 51].

Учитывая важную биологическую роль *MIC*-генов, следует признать актуальным знание популяционных особенностей их распределения. В таблице 1 представлена частота встречаемости *MICA*-аллелей в разных регионах мира [37].

Наиболее частым аллелем у европеоидов является *MICA**008 (A5.1). К числу распространенных относится также аллель *MICA**A6, встречающийся у 25–50% представителей в 13 из 25 обследованных популяций. Напротив, *MICA**A4 идентифицировался с наименьшей частотой: 5–15% в 20 из 25 изученных популяций.

В работе Т. Ahmad и соавторов [10] представлена карта мультилокусных гаплотипов, составленная по результатам генотипирования 864 неродственных кавказоидов.

В популяции населения юго-восточной Испании, включавшей 154 неродственных индивида, были изучены 19 *MICA*-аллелей. Самым частым из них был *MICA**008 (25,3%), далее следовали *MICA**002 (16,1%), *MICA**004 (14,9%), *MICA**001 (7,8%), *MICA**009 и *MICA**016 (7,1%), *MICA**010 (4,6%). Остальные 11 аллелей имели частоту <1%. Частота перечисленных аллелей и их гаплотипических сочетаний с антигенами локуса HLA-B, по заключению авторов, была сходна с другими кавказоидными популяциями [34].

Среди 322 австрийцев, являвшихся донорами крови, самым частым был аллель *MICA**008:01/04 (42%), далее следовали *MICA**002:01 (11%) и *MICA**009:01 (9%). Наибольшей степени неравновесное сцепление (linkage disequilibrium) выявлено между *MICA**008:01/04 и HLA-B*07 [53]. Сделан вывод, что представленные популяционные данные находятся в соответствии с другими данными популяциями Европы. Поскольку авторами работы, наряду с 20 изученными *MICA*, были открыты 4 новых

Таблица 1

Наиболее частые MICA-аллели в отдельных регионах мира

Регион	MICA-аллели	Частота аллеля	Число исследованных образцов
Азия	A5	0,390	200
	MICA*010	0,390	41
	MICA*008	0,350	66
Восточная Европа	A5,1	0,443	108
	A6	0,407	27
	A9	0,232	108
Средний Восток	A6	0,500	18
	A5,1	0,222	18
	A5	0,167	18
Северная Африка	MICA*008:01	0,268	82
	MICA*004	0,232	82
	MICA*009:02	0,140	81
Северная Америка	MICA*008	0,550	242
	MICA*002:01	0,300	60
	MICA*004	0,292	39
Южная и Центральная Америка	MICA*002:01	0,641	174
	MICA*0027	0,352	60
	MICA*010	0,341	89
Тропическая Африка	MICA*002:01	0,424	83
	MICA*008:01	0,328	83
	MICA*004	0,270	83
Западная Европа	MICA*008:01	0,530	166
	A5,1	0,370	154
	A6	0,370	158

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей MIC-генов и гаплотипов у населения разных регионов Китая

Название региона	Число обследованных	Аллели	Частота аллеля, %	Гаплотипы	Частота гаплотипа, %
Провинция Hunan (Zhangjiajie) [52]	187	MICA*008:04	29,41	MICB*005:02-MICA*019	13,1
		MICA*A5	29,68	MICB*002-MICA*008:04	9,89
		MICA*A5.1	29,68		
		MICB*005:02	39,57		
Популяция Zhejiang Han [57]*	400	MICB*005:02:01	0,57375	MICB*005:02:01-HLA-B*46:01	0,0978
		MICB*002:01:01	0,1225	MICB*005:02:01-HLA-B*40:01	0,0701
		MICB*004:01:01	0,08375	MICB*008-HLA-B*58:01	0,0616
Популяция Центрального внутреннего региона автономной Монголии (Северный Китай) [33]	104	MICB*005:02/010	51,44	HLA-A*30-C*06-B*13:02-MICA*008:01-MICB*005:02/010	8,64
		MICB*002:01	16,35	HLA-A*02-C*08-B*48-MICA*Del-MICB*009N	2,4
		MICB*004:01	11,54		
Популяция Han провинции Guangdong (Южный Китай) [55]	-	MICA*010	22,22	HLA-B*40:01-MICA*008:01	13,7
		MICA*002:01	18,56	HLA-A*11:01-B*40:01-MICA*008:01	8,25
		MICA*008:01	16,32	HLA-A*33:03-B*58:01-DRB1*03:01-MICA*002:01	5,22
		MICA*019	14,93		
		MICA*Del	1,743		
Популяция провинции Hunan (Южный Китай) [32]	201	MICB*005:01	64,93	HLA-A*02-C*01-B*46-MICA*010-MICB*005:02-DRB1*09	8,49

Примечание: *Цифровые данные представлены в соответствии с литературным источником [57].

Таблица 3
Частоты аллелей и гаплотипов *MICA* и *MICB*
в популяции Хайнань Ли

<i>MIC</i> -аллели	Частота аллелей, %
<i>MICA</i> *002:01	17,006
<i>MICA</i> *007:01	0,727
<i>MICA</i> *008:01	17,006
<i>MICA</i> *009:01	1,744
<i>MICA</i> *010	21,802
<i>MICA</i> *011	0,291
<i>MICA</i> *012:01	17,587
<i>MICA</i> *016	0,145
<i>MICA</i> *017	0,145
<i>MICA</i> *018:01	0,145
<i>MICA</i> *019	2,907
<i>MICA</i> *023	0,727
<i>MICA</i> *027	1,163
<i>MICA</i> *033	0,145
<i>MICA</i> *045	17,151
<i>MICA</i> *046	0,436
<i>MICA</i> *null	0,872
<i>MICB</i> *001	1,31
<i>MICB</i> *002:01	8,14
<i>MICB</i> *003	1,02
<i>MICB</i> *004:01	4,51
<i>MICB</i> *005:01	0,44
<i>MICB</i> *005:02	45,78
<i>MICB</i> *005:03	2,62
<i>MICB</i> *005:04	0,29
<i>MICB</i> *007	0,15
<i>MICB</i> *008	18,46
<i>MICB</i> *009N	2,18
<i>MICB</i> *012	0,44
<i>MICB</i> *013	1,45
<i>MICB</i> *014	10,03
<i>MICB</i> *023	0,29
<i>MICB</i> *026	2,76
<i>MICB</i> *028	0,15
Гаплотипы	
<i>MICB</i> *005:02- <i>MICA</i> *010	13,4
<i>MICB</i> *008- <i>MICA</i> *002:01	9,1
<i>MICB</i> *005:02- <i>MICA</i> *008:01	8,4
<i>MICB</i> *005:02- <i>MICA</i> *012:01	6,9
<i>MICB</i> *014- <i>MICA</i> *045	5,9
<i>MICB</i> *005:02- <i>MICA</i> *002:01	3,9
<i>MICB</i> *008- <i>MICA</i> *045	3,1
<i>MICB</i> *005:02- <i>MICA</i> *045	3,1
<i>MICB</i> *008- <i>MICA</i> *008:01	2,5
<i>MICB</i> *002- <i>MICA</i> *045	2,3
<i>MICB</i> *005:02- <i>MICA</i> *019	1,9
<i>MICB</i> *026- <i>MICA</i> *012:01	1,7

аллеля, они полагают, что полиморфизм *MICA* более широк, чем известный на сегодня.

У 133 здоровых индивидов итальянской национальности наиболее выраженные межлокусные ассоциации были найдены для *MICB* и *DRB1* [12].

Был охарактеризован полиморфизм *MICA*-генов в двух популяциях Северной Америки: у европейцев и африканцев [21]. Выявлен одинаковый набор трех самых частых аллелей: *MICA**002:01, *004 и *008:01, составивших 64% от всех исследованных у евроамериканцев и 71% – у афроамериканцев. Авторы считают, что отсутствие доказательств активных различий в *MICA*-генах по расовому признаку свидетельствует об их большей исторической эволюции, чем классических HLA структур.

Представлены также данные о распределении некоторых *MICA*-генов у бразильцев [46], жителей Туниса [26], Восточной Индии [43], в популяции из северного Марокко (Metalsa Berbers) [41]. У последних самыми частыми аллелями были *MICA**008:01, *004, *009:02, *009:01, а наиболее частыми гаплотипами *MICA**004-B*4403 и *MICA**009-B*50. У северо-восточных тайцев преобладающим оказался *MICA**052, который редко встречается в других популяциях. Названный аллель, главным образом, сочетался с HLA-B13 [44].

При исследовании *MICA*-полиморфизма у 196 неродственных индивидов из 3 индейских племен Южной Америки (Toba, Wichi, Terena) был обнаружен более ограниченный спектр аллелей по сравнению с кавказоидами Северной Америки [58]. Самым распространенным аллелем у них оказался *MICA**002:01 с частотой 33–47% у разных племен. Авторы наблюдали высокую степень неравновесного сцепления между отдельными аллелями *MICA* и HLA-B у индейцев. Полученные результаты позволили заключить о их большей генетической близости к азиатским народам, чем к европейцам.

Китайские ученые, приняв во внимание выраженные этнические различия между жителями разных регионов страны, изучили особенности распределения *MIC*-генов у жителей отдельных провинций Китая (табл. 2).

Еще в одном исследовании, проведенном у 141 здоровых жителей провинции Hunan (регион Dongting Lake, Китай), установили, что профиль *MICA*-аллелей в этой популяции достоверно отличался от опубликованных данных по Корее, Таиланду, кавказоидам Америки, афроамериканским популяциям, но был сходен с другими этническими представителями Нап Китая [22]. Приводятся данные о результатах секвенирования аллелей *MICA**002:01 и *MICA**012:01 у китайцев [56].

Наиболее полные сведения представлены китайскими учеными в отношении национальности Li (Южный Китай) [31]. Полученные данные представлены в таблице 3. Как следует из отраженных в таблицах результатов, имеются значительные отличия в характере распределения аллелей *MIC*-генов и их гаплотипов в исследованных популяциях населения Китая. При этом в процессе выполнения работы был выявлен ряд новых *MIC*-аллелей: *MICB**005:07, *MICB**005:08, *MICB**027, *MICB**028 и *MICB**029 [53], а также *MICB**023, который, как полагают исследователи, дифференцировался из *MICB**005:02/10 в результате мутации G>A в позиции 86 экзона 2 [33]. Кроме того, был идентифицирован новый аллель *MICA**061, эволюционировавший затем в

Таблица 4

Распределение частот MICB-аллелей среди русских, татар и башкир, проживающих на территории Челябинской области

Аллель MICB	Частота генов, %			Точный двусторонний критерий Фишера		
	Русские (n=100)	Татары (n=108)	Башкиры (n=50)	Татары и русские (n=50)	Татары и башкиры	Русские и татары
MICB*002	14,0	18,2	17,5	-	-	-
MICB*003	4,6	1,8	1,0	-	-	-
MICB*004	24,5	18,2	12,8	-	-	p<0,05
MICB*005:01	2,0	0,5	-	-	-	-
MICB*005:02	37,6	48,4	49,0	-	-	-
MICB*005:03	6,2	0,5	-	p<0,01	-	p<0,01
MICB*008	6,2	8,1	5,1	-	-	-
MICB*009N	0,5	2,3	8,3	-	p<0,05	p<0,01
MICB*013	3,6	0,9	-	-	-	-
MICB*014	-	-	4,1	-	p<0,01	p<0,05

родственный MICA*012:01 [55]. Y.Z. Wang и соавт. сделали вывод, что частота аллелей у представителей национальности Tujia из провинции Hunan в сравнении с другими этническими группами Китая и Азии наиболее близка к жителям провинции Guangdong Han [52].

У корейцев при определении 8 аллелей MICB наиболее частыми оказались MICB*005:02/*010 (57,2%), далее следуют *002 (11,5%), *004 (8,3%), *005:03 (8,3%) и *008 (6,8%). Самыми распространенными двухлокусными гаплотипами были MICB*005:02/*010-MICA*010 (19,4%), MICB*005:02/*010-DRB1*15:01 (6,5%) и MICB*005:02/*010-B*15:01 (10,4%), трехлокусными – B*15:01-MICA*010-MICB*005:02/*010 (5,8%) и MICA*010-MICB*005:02/*010-DRB1*04:06 (10,4%) и четырехлокусный B*15:01-MICA*010-MICB*005:02/*010-DRB1*04:06 (5,8%) [14]. В другом исследовании, выполненном в Корее, при идентификации 8 аллелей MICA была установлена их следующая частота: MICA*010 – 18,3%, MICA*00201 – 17,8%, MICA*027 – 13,6%, MICA*004 – 12,3%, MICA*012 – 11,1%, MICA*00801 – 10,8%, MICA*00901 – 10,6% и MICA*00701 – 3,3% [42]. Кроме того, Sohn Y.-H. и соавт. идентифицировали 17 аллелей MICA у 139 неродственных корейцев [45]. Наиболее часто выявлялся MICA*010 (19,4%).

Интересными являются данные о частоте нулевого MICA-MICB-гаплотипа, который был обнаружен у 3,7% представителей 7 популяций Восточной Азии и имел высокую степень ассоциации с HLA-B*48 [28]. Еще более высокая частота нулевого гаплотипа (HLA-B48-MICAde1-MICB*0107 N) была найдена в общине американских индейцев в Парагвае (56,5%), однако число обследованных в этой работе было невелико [11].

Среди мексиканцев при генотипировании 336 клинически здоровых лиц выявили наибольшую частоту встречаемости аллелей MICA*002:01 (33,28%), MICB*005:02 (63,09%), и сочетаний MICA/MICB*002:01-*002:01/*005:02-*005:02 (7,44%) [39].

Сравнительные данные о характере распределения 5 аллелей MICA приведены в работе Cohen R. и соавторов [16]. Ими были типированы 130 неродственных здоровых жителей Израиля – 42 араба и 88 евреев (не-Ашкенази). Получены следующие результаты: частота аллелей у арабов составила для MICA*A4 – 29%, MICA*A5 – 33%, MICA*A5.1 – 14%, MICA*A6 – 60%, MICA*A9 – 31%; у евреев: 22%, 28%, 33%, 55% и 31% соответственно, то есть наибольшие различия найдены в частоте аллеля MICA*A5.1.

В результате исследований, проведенных в нашей стране, установлены статистически достоверные отличия в распределении аллелей MICB в популяции русских и башкир Челябинской области [50]. У русских, по сравнению с башкирами, достоверно выше частота MICB*004 и MICB*005:03, что характерно для европеоидных популяций; у башкир – достоверно выше частота MICB*009N и MICB*014, что сближает их с монголоидными популяциями.

У татар обнаружено 9 из 10 наиболее распространенных вариантов MICB (табл. 4). Значения частот генов MICB*003, MICB*004, MICB*005:01, MICB*005:02 и MICB*013 у татар занимают промежуточное положение между частотами этих генов в русской и башкирской популяциях [1]. У татар по сравнению с русскими, как и у башкир, достоверно ниже частота аллеля MICB*009N и полностью отсутствует MICB*014, что сближает их с русскими. Сделано заключение, что у татар Челябинской области, по сравнению с русскими данного региона, значимо ниже частота аллеля MICB*005:03, а по сравнению с башкирами – частота MICB*009N и MICB*014.

В заключение необходимо отметить, что практически все исследователи, занимавшиеся изучением популяционных особенностей распределения MICA и MICB-генов, подчеркивают клиническую значимость этих сведений при решении вопросов трансплантации и диагностики предрасположенности к заболеваниям.

Литература

1. Вавилов М.Н., Бурмистрова А.Л., Г.В. Целищев, Т.А. Суслова. Частоты генов HLA – MICB в популяции татар в сравнении с другими популяциями, проживающих на территории Челябинской области // *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013. Том 7. С. 34–35.
2. Навасардян Л.В., Агаджанова Е.М., Геворкян М.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1: ассоциация с полом, возрастом, генетикой и контролем диабета // *Новый армянский медицинский журнал* 2012. Том 6 № 2. С. 13–23.
3. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 2000. Том 2. № 1. С. 5.
4. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе // *Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2005. Том 91. № 8. С. 927.
5. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1997. № 6. С. 5.
6. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // *International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации)*. 1999. № 11. С. 5.
7. Хаитов Р.М. «Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии // *Молекулярная медицина*. 2003. Том 1. С. 17–31.
8. Ярилин А.А. *Иммунология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010.
9. Ahmad T.C., Marshall S.E., Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: The role of HLA complex // *World J Gastroenterol*. 2006. Vol. 12. # 23. P. 3628–3635.
10. Ahmad T., Neville M., Marshall S.E., Armuzzi A., Mulcahy-Hawes K., Crawshaw J., Sato H., Ling K., Barnardo M., Goldthorpe S., Walton R., Bunce M., Jewell D.P., Welsh K.I. Haplotype-specific linkage disequilibrium patterns define the genetic topography of the human MHC // *Hum. Molec. Genet*. 2003. Vol. 12. # 6. P. 647–656.
11. Aida K., Russomando G., Kikuchi M., Candia N., Franco L., Almiron M., Ubalee R., Hirayama K. High frequency of MIC null haplotype (HLA-B48-MICA-del-MICB*0107 N) in the Angaité Amerindian community in Paraguay // *Immunogenet*. 2002. Vol. 54. # 6. P. 439–441.
12. Bolognesi E., D'Alfonso S., Rolando V., Fasano M. E., Praticò L., Momigliano-Richiardi P. MICA and MICB MICrosatellite alleles in HLA extended haplotypes // *Eur J Immunogenet*. 2001. Vol 28. # 5. P. 523–530.
13. Cerwenka A., Lanier L.L. NKG2D ligands: class I-like molecules exploited by viruses and cancer // *Tissue Antigens*. 2003. Vol 61. # 5. P. 335–343.
14. Cha C., Sohn Y., Oh H., Ko S., Cho M., Kwon O. MICB polymorphisms and haplotypes with MICA and HLA alleles in Koreans // *Tissue Antigens*. 2011. Vol. 78. # 1. P 38–44.
15. Choy M.K., Phipps M.E. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease // *Trends Mol. Med*. 2010. Vol. 16. # 3. 97–106.
16. Cohen R., Metzger S., Nahir M., Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behcets disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel // *Ann Rheum Dis*. 2002. Vol. 61. # 2. P. 157–160.
17. Dambrauskas Z., Svensson., Joshi M., Hyltander A., Naredi P., Iresjo B. "Expression of major histocompatibility complex class I-related chain AB (MICA/B) in pancreatic carcinoma // *Int J Oncol*. 2014. Vol. 44. # 1. P. 99–104.
18. Fielding C.A., Aicheler R., Stanton R., Wang E., Han S., Seirafian S., Davies J., McSharry B., Weekes M., Antrobus P., Prod'homme V., Blanchet F., Sugrue D., Cuff S., Roberts D., Davison A., Lehner P., Wilkinson G., Tomasec P. Two novel human cytomegalovirus NK cell evasion functions target MICA for lysosomal degradation // *PLOS Pathogens*. 2014. Vol. 10. # 5. P. 1–17.
19. Folwaczny M., Henninger M., Glas J. Impact of MICA-TM, MICB-C1_2_A and C1_4_1 MICrosatellite polymorphisms on the susceptibility to chronic periodontitis in Germany // *Tissue Antigens*. 2011. Vol 77. # 4. P. 298–304.
20. Frigoul A., Lefranc M.P. MICA Standardized IMGT alleles nomenclature, polymorphisms and diseases // *Recent Res Devel. Human Genet*. 2005. Vol. 3. P. 95–145.
21. Gao X, Single R.M, Karacki P, Marti D, O'Brien S.J, Carrington M. Diversity of MICA and linkage disequilibrium with HLA-B in two North American populations // *Hum. Immunol*. 2006. Vol. 67. #3. P. 152–158.
22. Gong Z., Luo Q., Lin L., Su Y., Peng H., Du K., Yu P., Wang S. Association of MICA gene polymorphisms with liver fibrosis in schistosomiasis patients in the Dongting Lake region // *Braz J Med Biol Res*. 2012. Vol. 45. # 3. P. 222–229.
23. Gupta G.S. *Animal lectins: form, function and clinical application* New York: Springer Science & Business Media, 2012.
24. Harapan H., Fajar J.L., Khalilullah S.A., Winardi W., Jamil K. Genetic Polymorphisms of HLA and HLA-Related Proteins: Implications on Dengue Virus Infection // *J Mosquito Res*. 2013. Vol. 3. # 1. P 1–10.
25. Hillyer C.D., Elberstein L., Ness P.M., Anderson K.C., Roback J.D. *Blood banking and transfusion medicine: basic principles & practice*. 2nd ed Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2007.
26. Kamoun A., Bouzid D., Mahfoudh N., Amouri A., Gaddour L., Hakim F., Tahri N., Masmoudi H., Makni H. Association study of HLA class II and of MICA with inflammatory bowel disease in South Tunisian population // *Tissue Antigens* 2011. Vol. 77 # 5. P. 479.
27. Kirijas M, Spiroski M. MICA Polymorphism, Association with Diseases and Role of Anti-MICA Antibodies in Organ and Cell Transplantation // *Macedonian J. Med. Sci*. 2013. Vol. 6. # 3. 285–295.
28. Komatsu-Wakui M., Tokunaga K., Ishikawa Y., Leelayuwat C., Kashiwase K., Tanaka H., Moriyama S., Nakajima F., Park M.H., Jia G.J., Chinge N., Sideltseva E.W., Juji T. Wide distribution of the MICA-MICB null haplotype in East Asians // *Tissue Antigens*. 2001. Vol. 57. # 1. P. 1–8.
29. Kumar V., Lo P.H., Sawai H., Sawai N, Kato N., Takahashi A., Deng Z., Urabe Y., Mbarek H., Tokunaga K., Tanaka Y., Sugiyama M., Mizokami M., Muroyama R., Matsuda K. Soluble MICA and a MICA variation as possible prognostic biomarkers for HBV-induced hepatocellular carcinoma // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. # 9. e 44743.
30. Lemy A., Andrien M., Lionet A., Labalette M., Noel C., Hiesse C. Posttransplant major histocompatibility complex Class I chain-related gene A antibodies and long-term graft outcomes in a Multicenter Cohort of 779 Kidney Transplant // *Transplantation*. 2012. Vol. 93. # 12. P. 1258–1264,

31. Lin L., Yang W., Chen E., Gong Z., Luo Q.Z., Wei X.B., Yu P. MIC gene polymorphism and haplotype diversity in Li nationality of Southern China // *Tissue Antigens*. 2015. Vol. 85. # 1. P. 45–49.
32. Liu X, Li L, Pan F, Tian W. MICB polymorphism in a southern Chinese Han population: the identification of two new MICB alleles, MICB*005:06 and MICB*026 // *Hum. Immunol.* 2012. Vol. 73. # 8. P. 818–823.
33. Liu X, Tian W, Li L, Cai J. Characterization of the major histocompatibility complex class I chain-related gene B (MICB) polymorphism in a northern Chinese Han population: the identification of a new MICB allele, MICB*023 // *Hum. Immunol.* 2011. Vol. 72, # 9. P. 727–732.
34. Lucas D., Campillo J.A., López –Hernandez R., Martínez-García P., López-Sánchez M., Botella C., Salgado G., Minguela A., Álvarez-López M.R., Muro M. Allelic diversity of MICA gene and MICA/HLA-B haplotypic variation in a population of the Murcia region in southeastern Spain // *Hum. Immunol.* 2008. Vol. 69. # 10. P. 655–660.
35. Mincheva-Nilsson L., Nagaeva O., Chen T., Stendahl U., Antsiferova J., Mogren I., Hernestål J., Baranov V. Placenta-derived soluble MHC class I chain-related molecules down-regulate NKG2D receptor on peripheral blood mononuclear cells during human pregnancy: a possible novel immune escape mechanism for fetal survival // *J. Immunol.* 2006. Vol. 176. # 6. 3585–3592.
36. Muro M., López-Hernández R., Llorente S., Bolarin J.M., Martínez P., Boix F., Bosch A., Martínez H., Eguía J., Campillo J.A., Moya-Quiles M.R., Minguela A., García-Alonso A.M., Jimeno L., Álvarez-López M.R. MICA Molecules in Disease and Transplantation, a Double-Edged Sword? // *Current Immunology Reviews*. 2012. Vol. 8. # 4. P. 307–325.
37. Murphy K.M. *Janeway's Immunobiology*. 8th ed." New York Garland Science 2011.
38. Narayan S., Tsai E.W., Zhang O., Wallace W.D., Reed E.F., Ettenger R.B. Acute rejection associated with donor-specific anti-MICA antibody in highly sensitized pediatric renal transplant recipient // *Pediatric Transpl.* 2011. Vol. 15. #1. 1–7.
39. Nieves-Ramirez M., Bravo-Flores E., Alegre-Crespo P., Tapia-Lugo M., Perez-Rodriguez M. MIC and NKG2D genes polymorphism in Mexican population // *Hum. Immunol.* 2013. Vol. 74. Suppl. P.116.
40. Parmar S., DeLima M., Zou Y., Patah P.A., Liu P., Cano P., Rondon G., Pessoa S., Padula S., Qazilbach M., Hosinq C., Popat U., Kebriaei P., Shpall E., Giral S., Champlin R., Stastny P., Fernandez-Vina M. Donor – recipient mismatches in MHC class I chain – related gene A in unrelated donor transplantation lead to increased incidence of acute graft-versus-host disease // *Blood*. 2009. Vol. 114. # 14. P. 2884–2887.
41. Piancatelli D, Del Beato T, Oumhani K., El Aouad R., Adorno D. MICA polymorphism in a population from north Morocco, Metalsa Berbers, using sequence-based typing // *Hum. Immunol.* 2005. Vol. 66. #8. 931–936.
42. Pyo C., Hur S., Choi Y., Kim T., Kim T. Distribution of MICA alleles and haplotypes associated with HLA in the Korean population // *Hum Immunol.* 2003. Vol. 64. # 3. P. 378–384.
43. Raha O., Sarkar B.N., Veerajou P., Sudhakar G., Raychaudhuri P., Mukhopadhyay S., Rao V.R. Role of MICA Repeat Polymorphism in the Manifestation of Type I Diabetes Mellitus in Bengal Indian Patients // *Genetika*. 2013. Vol. 45. # 2. P. 611–619.
44. Romphruk A.V., Naruse T.K., Romphruk A., Kawata H., Puapairoj C., Kulski J.K., Leelayuwat C., Inoko H. Diversity of MICA (PERB11.1) and HLA haplotypes in Northeastern Thais. *Tissue Antigens*. 2001. Vol. 58. # 2. P. 83–89.
45. Sohn Y.H., Cha C.H., Oh H.B., Kim M.H., Choi S.E., Kwon O.J. MICA polymorphisms and haplotypes with HLA-B and HLA-DRB1* in Koreans // *Tissue Antigens*. 2010. Vol. 75. # 1. P 48–55.
46. Souza C.F., Noguti E.N., Visentainer J.E., Cardoso R.F., Petzl-Erler M.L., Tsuneto L.T. HLA and MICA genes in patients with tuberculosis in Brazil // *Tissue Antigens*. 2012. Vol. 79. # 1. P. 58–63.
47. Stastny P. Introduction: MICA/MICB in innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, cancer and in the immune response to transplants // *Human Immunol.* 2006. Vol. 67. # 3. P. 141–144.
48. Tait B.D., Susal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.N., Reed E.F., Bray R.A., Campbell P., Chapman J.R., Coates P.T., Colvin R.B., Cozzi E., Doxiadis I.I., Fuggle S.V., Gill J., Glotz D., Lachmann N., Mohanakumar T., Suciu-Foca N., Sumitran-Holgersson S., Tanabe K., Taylor C.J., Tyan D.B., Webster A., Zeevi A., Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation // *Transplantation*. 2013. Vol. 95. # 1. P. 19–47.
49. Trofimov D., Sergeev I., Grudakova E., Alexeev L. The MICA alleles frequencies in healthy Russians and in type I diabetic patients // *Eur J Immunogenet*. 2002. Vol. 29. # 2. P. 147.
50. Vavilov M.N., Suslova T.A., Burmistrova A.L., Darke C. HLA and MICB alleles in ancestral haplotypes in Russian and Bashkir populations of the Chelyabinsk Region of Russian South Urals // *Tissue Antigens*. 2012. Vol. 79. # 6. P. 531.
51. Vernaza A.A., Gutierrez Y., Viggiano C., Manzanares J., Cuero C. Detection of MICA antibodies – in HLA allosensitized kidney transplant candidates on the deceased donor waiting list in Panama // *Hum Immunol.* 2013. Vol. 74. Suppl. P. 80.
52. Wang Y.J., Zhang N.J., Chen E., Chen C.J., Bu Y.H., Yu P. Allele polymorphism and haplotype diversity of MICA/B in Tujia nationality of Zhangjiajie, Hunan Province, China // *Hum Immunol.* 2016. Vol. 77. #4. P. 340–341.
53. Wenda S., Faé I., Sanchez-Mazas A., Nunes J.M., Mayr W.R., Fischer G.F. The distribution of MICA alleles in an Austrian population: Evidence for increasing polymorphism // *Human Immunol.* 2013. Vol. 74. # 10. P. 1295–1299.
54. Xiaojiang G., Single R.M., Karacki P., Marti D., O'Brien S.J., Carrington M. Diversity of MICA and linkage disequilibrium with HLA-B in Two North American Populations. // *Hum. Immunol.* 2006. Vol. 67. # 3. P 152–158.
55. Xu X., Xia W., Tian L., Chen Y., Ding H., Shao Y., Deng J., Wang J., Huang Y., Santoso S., Fu Y., Ye X. Distribution of MICA haplotypes in a Chinese Han population // *Hum Immunol.* 2012. Vol. 73. # 1. P. 75–79.
56. Xu Y.P., Gao S.Q. Full-length coding sequences of two MICA alleles, MICA*002:01 and MICA*012:01, identified by sequence-based typing in Chinese individuals // *Tissue Antigens*. 2014. Vol. 84. # 4. P. 433–435.
57. Ying Y., He Y., Tao S. Han Z., Wang W., Chen N. Distribution of MICB diversity in the Zhejiang Han population: PCR sequence-based typing for exons 2–6 and identification of five novel MICB alleles // *Immunogenet*. 2013. Vol. 65. # 7. P.485–492.
58. Zhang Y., Lazaro A.M., Zou Y., Lavingia B., Moraes E.M., Moraes R.J., Stastny P. MICA polymorphism in South American Indians // *Immunogenet*. 2002. Vol. 53. # 10/11. P. 900–906.

Features of *MICA* and *MICB* genes distribution in different populations (Review)

G.A. Zaitseva, A.N. Kiseleva, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia

The article provides a brief description function of *MICA* and *MICB* genes, members to major histocompatibility complex. Data are presented about the features population distribution of alleles and haplotypes of these genes which according to many researchers, may be useful in solving the problems of clinical medicine as a predisposition to disease, reproductive disorders, the selection of compatible donors for transplantation.

Key words: : populations, *MICA/MICB* genes, alleles, haplotypes, non-equilibrium coupling.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Правила составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

Виды публикаций и их объем

Журнал публикует оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения по актуальным вопросам аллергологии и иммунологии, представляемые членами Союза аллергологов и иммунологов СНГ. Под рубрикой «Письма Редактору» публикуются сообщения, содержащие важные результаты и требующие срочной публикации. В разделе «Хроника» размещаются материалы о прошедших симпозиумах и конференциях. В разделе «Рецензии» публикуются рецензии на книги, обзоры, другие печатные издания, представляющие интерес для читателей журнала.

Основным видом публикации являются оригинальные статьи, объем которых вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 30000 знаков (~16 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала) и 6 рисунков.

Максимальный объем обзора вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 350000 знаков (~20 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала).

Оформление рукописей

Рукописи статей представляются в редакцию в двух экземплярах, отпечатанные на лазерном принтере через 2 интервала. Текст статьи должен быть представлен также в электронной форме, на дискете (правила оформления электронной версии см. ниже).

На первой странице необходимо указать: заглавие статьи; инициалы и фамилии авторов; названия учреждений, в которых работают авторы; УДК; фамилия автора, с которым будет осуществляться переписка, дополнительные сведения (полный почтовый адрес, служебный и домашний телефоны, факс, адрес электронной почты); краткое резюме статьи на русском языке; ключевые слова (не более 8) на русском языке.

На второй странице приводится резюме статьи и ключевые слова на английском языке.

Оригинальные статьи должны содержать: Введение, Материалы и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Список литературы.

Использование сокращений слов, имен, названий, терминов допускается только с первоначальным указанием полного названия.

Таблицы, рисунки, другие иллюстративные материалы не включаются в текст статьи, а представляются на отдельных листах. Таблицы и рисунки нумеруются в порядке их упоминания в тексте. На полях рукописи указываются места их расположения.

Все иллюстрации представляются в двух экземплярах. На обороте рисунка или таблицы карандашом следует указать номер таблицы или рисунка, фамилию первого автора и название статьи. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем – расшифровка цифровых или буквенных обозначений.

Журнал публикует только черно-белые рисунки и фотографии. Фотографии должны быть контрастными, хорошо проработанными в деталях и отпечатанными на белой глянцевой бумаге.

Цитируемая в статье литература приводится в алфавитном порядке (сначала – работы, опубликованные на русском языке, затем – работы, вышедшие на других языках). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. Ссылка на статью, находящуюся в печати (in press), возможна только при условии ее принятия к публикации. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер по списку литературы. Для журнальных статей указываются все авторы, приводится название статьи, сокращенное название журнала, год издания, том и номер, страницы. Для книг – авторы (редакторы), название, издательство, год издания, количество страниц. **Просим обратить особое внимание** на расстановку точек, запятых, слэшей (/) в соответствии с приведенными ниже примерами, так как это напрямую влияет на распознавание ссылок системой цитирования.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Авдонкина Н.А., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Сальникова С.В. Иммунобиологические маркеры: диагностическое и прогностическое значение при раке мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 4. С. 358–364.
Alexandrov L.B. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 415–421.

КНИГИ

Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. М.: Эксмо, 2008. 258 с.

Электронная версия статьи должна быть представлена на CD ROM. Для набора текста допускается использование текстового редактора Microsoft Word for Windows (любая версия, которая должна быть оговорена). Весь текст статьи оформляется в виде одного файла, поименованного по фамилии первого автора, за исключением таблиц и рисунков, каждый из которых представляется в виде отдельного файла. При наборе текста статьи просим использовать возможно меньшее число

шрифтов, применять жесткие концы строк только для разделения абзацев, форматировать текст без переносов и не применять специальные стили, шаблоны и макрокоманды.

В электронном виде принимаются как сканированные (с достаточно высоким разрешением), так и рисованные на компьютере черно-белые иллюстрации. Для полутоновых фотографий и штриховых рисунков желательно использовать формат TIF или GIF.

Бумажный и компьютерный варианты рукописи должны быть абсолютно идентичны. В сопроводительной записке следует пояснить содержание всех файлов, их форматы, кодировку специальных символов и т. п.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другие журналы или сборники, присылать нельзя.

Статьи, не соответствующие указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения.

Рецензирование и принятие статей к публикации

Все научные статьи, поступающие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию. Рецензирование проводится конфиденциально. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, заведующий редакцией направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработанная (переработанная) автором статья в случае необходимости повторно направляется на рецензирование.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редколлегией журнала.



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ»

Москва, Российская академия наук

17 - 19 мая 2017



Российская Академия Наук

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА

Союз Аллергологов и Иммунологов СНГ

117513 Москва, ул. Островитянова, 4

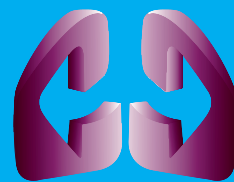
Телефон: +7(495) 735-1414, факс +7(495) 735-1441

E-mail: info@wipocis.org

www.isir.ru

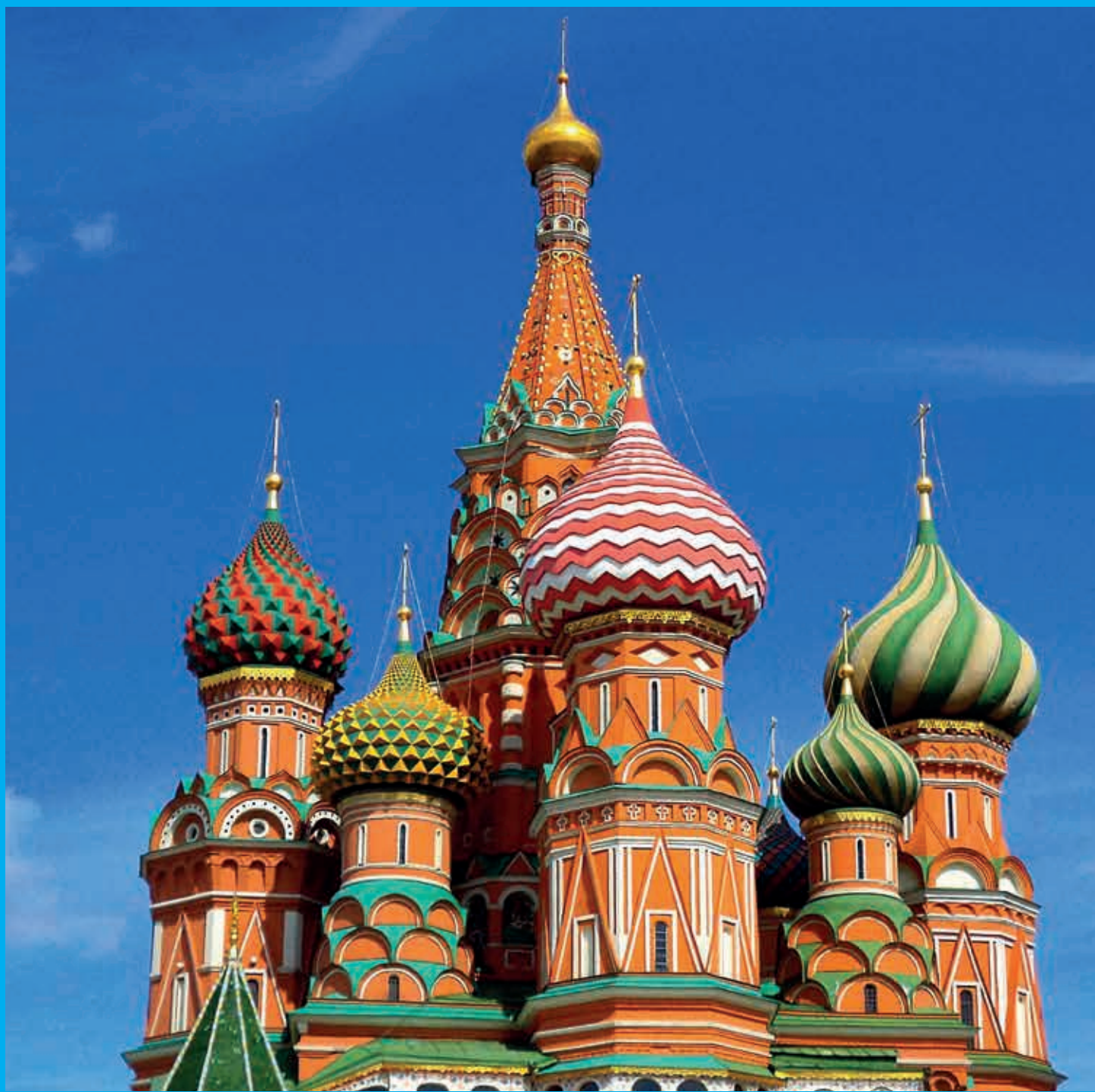


XI ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ХОБЛ, АСТМЕ И ИММУНОПАТОЛОГИИ



Москва, Россия

5–8 октября 2017



АДРЕС ОРГКОМИТЕТА

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ИММУНОПАТОЛОГИИ
СОЮЗ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ СНГ
117513 Москва, ул. Островитянова, 4
Телефон: +7(495) 735-1414, факс +7(495) 735-1441
E-mail: info@wipocis.org
www.isir.ru