

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ИММУНОМОДУЛЯТОРАМ ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

А. А. Стасенко, В. В. Жулай, И. Ю. Новопольцева, Л. С. Донцова,  
Н. В. Заяц, В. И. Негиевич

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев

## SENSITIVITY OF PATIENTS TO IMMUNOMODULATORS IN IMMUNODEFICIENT DISEASES

A. A. Stasenko, V. V. Zhulay, I. Yu. Novopohltseva, L. S. Dontsova,  
N. V. Zayats, V. I. Negiyevich

Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии способствовало пониманию того, что функции иммунной системы существенно изменяются под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Как следствие, появился новый класс фармакологических средств — иммуностропные препараты, синтетические, биотехнологические или природные вещества, способные влиять на различные звенья иммунной системы и изменять силу, характер и направленность иммунных реакций.

В настоящее время актуально новое научное направление — иммунокоррекция, основанное на применении средств, способных устранять те или иные нарушения в иммунной системе. Иммуностропную терапию как способ воздействия на иммунную систему в зависимости от эффекта подразделяют на иммуностимулирующую, иммуносупрессивную и иммуномодулирующую [1]. Иммуностимуляцию определяют как способ активации иммунитета. Использование иммуностимулирующих средств в практической медицине целесообразно при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях, сопровождающихся рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями, с поражением дыхательных путей, пищевого канала, мочевой системы, кожи и др.

Иммуностропными препаратами центральной регуляции иммуногенеза являются препараты вилочко-

### Реферат

Обследованы 198 пациентов, у которых выявлены иммунодефицитные (воспалительные, инфекционные, вирусные) заболевания, а также 10 здоровых лиц для изучения чувствительности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) крови к иммуномодуляторам (тималин, иммунофан, полиоксидоний, тимоген, эрбисол). Наиболее активным, по данным исследования, оказался синтетический препарат полиоксидоний, механизм действия которого обусловлен прямым активирующим влиянием на фагоцитоз. Отсутствие чувствительности НГ крови к активационным стимулам (иммуномодуляторам) у некоторых пациентов обусловлено тем, что у пребывавших в течение длительного времени в преактивированном состоянии НК в последующем (в момент обследования пациентов) снижена способность отвечать на стимуляцию. Преактивированному состоянию НГ способствуют такие факторы, как персистирующие в организме компоненты клеточной стенки микроорганизмов либо вирусов, а также провоспалительные цитокины, которые секретируются в ответ на внедрение инфекционного агента. У больных при вирусных инфекциях НГ наиболее чувствительны к иммунофану и тималину. Иммунологические препараты следует подбирать индивидуально, с учетом тестов на чувствительность.

**Ключевые слова:** иммунодефицитные заболевания; иммуномодуляторы; чувствительность нейтрофильных гранулоцитов.

### Abstract

There were examined 198 patients, in whom immunodeficient (inflammatory, infectious and viral) diseases were revealed, as well as 10 healthy persons — for investigation of sensitivity of the blood neutrophils to immunomodulators (timalin, immunofan, polyoxidonium, timogen, erbisol). Most active one, in accordance to the investigation data, have evolved a synthetic preparation polyoxidonium, action mechanism of which is caused by direct activating impact on phagocytosis. Absence of sensitivity of the blood neutrophils towards activating stimuli (immunomodulators) in some patients was caused by a phenomenon, according to which the blood neutrophils, persisting durably in a preactivated state, further (while examining of the patients) have a reduced capacity for answering to stimulation. Such factors, as persisting in organism components of cellular wall of microorganisms or viruses, as well as antiinflammatory cytokines, which are secreted in answer to the infectious agent introduction, are altogether promote the blood neutrophils preactivated state persistence. In patients, suffering viral infections, the blood neutrophils are mostly sensitive to immunofan and timalin.

Immunologic preparations must be selected individually, taking into account the data of tests for sensitivity.

**Key words:** immunodeficient diseases; immunomodulators; sensitivity of neutrophils.

вой железы. В настоящее время выделены несколько фракций, содержащих различные биологически активные продукты. К препаратам, выделенным из вилочковой железы, относят тималин, комплекс полипептидов, повышающих реакции

клеточного иммунитета, восстанавливающих физиологические функции организма, в частности, гемопоэз, нейроэндокринную регуляцию и др. Применяют у пациентов при угнетении клеточного звена иммунитета, гнойно-воспалитель-

ных заболеваниях. К иммуномодулирующим препаратам относят эрбисол. Это комплекс природных небелковых низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученных из животной эмбриональной ткани. Эрбисол относят к фармакотерапевтической группе "цитокины и иммуномодуляторы", а также "гепатопротекторные препараты". Препарат активирует функцию Т-хелперов 1 типа и подавляет функцию Т-хелперов 2 типа, что проявляется активацией синтеза гамма-интерферона, интерлейкина—2, фактора некроза опухолей— $\alpha$ , интерлейкина—12 и угнетением продукции интерлейкина—10. Эрбисол потенцирует действие антибиотиков, экзогенных интерферонов и, вместе с тем, уменьшает их токсическое побочное влияние.

К синтетическим иммунотропным препаратам относят препараты, специфически влияющие на Т-лимфоциты, активирующие их пролиферацию, синтез цитокинов, в том числе интерлейкина—2 и гамма-интерферона Т-хелперами 1 типа, экспрессию рецепторов на Т-лимфоцитах, в связи с чем способствующие межклеточной кооперации. К ним относят тимоген — лечебное средство при острых респираторных вирусных инфекциях, а также профилактическое средство при иммунодефицитных состояниях.

Имунофан проявляет иммунорегуляторное, детоксикационное, гепатопротекторное действие и инактивирует свободно—радикальные и перекисные соединения, усиливает реакции фагоцитоза, нормализует реакции клеточного и гуморального иммунитета, активирует продукцию специфических антител подобно действию некоторых лечебных вакцин.

Полиоксидоний — синтетический препарат, обладающий иммуностимулирующим и детоксикационным действием. Антитоксический эффект обусловлен полимерной природой препарата; иммуностимулирующий механизм — прямым активизирующим влиянием на фагоци-

тоз и синтез антител. Применяют при хронических рецидивирующих воспалительных заболеваниях любой этиологии, не поддающихся стандартной терапии [2].

Изучение показателей фагоцитоза имеет важное значение в комплексном анализе и диагностике иммунодефицитных состояний: часто рецидивирующих гнойно—воспалительных процессов, длительно незаживающих ран, склонности к послеоперационным осложнениям. Наиболее информативными для оценки активности фагоцитоза считают фагоцитарное число (ФЧ) и количество активных фагоцитов.

Фагоцитарная активность НГ обычно повышается в начале воспалительного процесса, а при ее снижении воспалительный процесс трансформируется в хронический. При хроническом воспалении возникают изменения НГ — появляются незрелые формы с ослабленной функциональной активностью. В связи с этим в современной медицине широко используют иммуномодулирующие и иммуностимулирующие препараты при лечении пациентов по поводу различных заболеваний бактериальной и вирусной природы.

Оптимизация лечения многих заболеваний в значительной мере зависит от корректного выбора этиотропных и патогенетически обоснованных препаратов, оказывающих разнонаправленное влияние на иммунный статус пациентов. Поэтому исследователи считают, что культивирование НГ крови лучше осуществлять одновременно с несколькими препаратами.

Целью исследования явилось изучение чувствительности НГ крови к иммуномодуляторам (тималину, имунофану, полиоксидонию, тимогену, эрбисолу) у пациентов при иммунодефицитных (воспалительных, инфекционных, вирусных) заболеваниях.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2006 по 2012 г. обследованы 198 пациентов и 10 здоровых лиц (контрольная группа), у ко-

торых изучена чувствительность НГ к указанным иммуномодуляторам.

Фагоцитарную активность НГ крови исследовали в реакции фагоцитоза с использованием метода подбора иммунокорректора *in vitro*. Гепаринизированную кровь человека отстаивали в течение 30 — 40 мин при температуре  $(20 \pm 5)$  °С. В лунку спонтанного теста вводили 0,05 мл плазмы крови и 0,05 мл питательной среды; в лунку индуцированного теста — 0,05 мл плазмы крови, 0,05 мл питательной среды и 0,0125 мл раствора латекса. В каждую лунку, кроме контрольной, добавляли по 0,1 мл раствора иммунокорректоров (полиоксидоний, имунофан, тималин, тимоген, эрбисол) и инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 30 мин. Препараты фиксировали метанолом, окрашивали 2% раствором нейтрального красного в течение 3 — 5 мин.

Подсчитывали количество фагоцитирующих клеток на 100 клеток — фагоцитарный индекс (ФИ) и количество поглощенных частичек латекса на 1 клетку — ФЧ, в спонтанном варианте — ФЧ<sub>сп</sub> и стимулированных — ФЧ<sub>ст</sub> с иммунокорректорами.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследований установлено, что у здоровых лиц чувствительность НГ (по ФИ) составила: к полиоксидонию — 10%, к имунофану — 10%, 10% обследованных не были чувствительны ни к одному из препаратов. По ФЧ у здоровых лиц чувствительны к 2 препаратам одновременно: к имунофану и галавиту — 20%, к имунофану и полиоксидонию — 10%. Чувствительны к галавиту 40% здоровых лиц, к имунофану — 40%, к полиоксидонию — 10%.

В зависимости от чувствительности к иммуномодуляторам пациенты распределены так: чувствительны к полиоксидонию по ФИ — 38,4%, по ФЧ — 41,4%; к имунофану — соответственно 27,8% и 34,3%; к эрбисолу — 26,7 и 36,6%; к тимогену — 23,5 и 31,4%; к тималину — 16,9 и 21,7%, не чувствительны к иммуно-

модуляторам по ФИ — 31,8% пациентов, по ФЧ — 25,3%.

Таким образом, полиоксидоний как по ФИ, так и ФЧ, наиболее эффективен, на втором месте по ФИ — иммунофан, по ФЧ — эрбисол; на третьем месте по ФИ — эрбисол, по ФЧ — иммунофан; по обоим показателям на четвертом месте — тимоген, на пятом — тималин.

Значение НГ, как считали в течение длительного времени, ограничивалось в основном эффекторной функцией [3, 4]. В начале 90-х годов прошлого века появились публикации, свидетельствующие о том, что НГ продуцируют растворимые биологически активные низкомолекулярные пептидные факторы, способные регулировать функции многих клеток [5].

Воспалительные изменения, независимо от вида возбудителя, сопровождаются значительным угнетением фагоцитарной активности НГ (при длительно персистирующей инфекции отмечают функциональное истощение в системе НАДФ—оксидазы) [6].

Неоднородное действие препаратов на НГ обусловлено их способностью влиять на различные звенья иммунной системы, разной степенью изменения активности фагоцитов и функционального истощения.

Так, наиболее активным оказался синтетический препарат полиоксидоний, механизм действия которого обусловлен прямым активирующим влиянием на фагоцитоз. Иммунофан проявлял иммунорегуляторное действие и усиливал реакции фагоцитоза. Основным иммуномодулирующим эффектом эрбисола обусловлен, прежде всего, активирующим влиянием на макрофагальное звено.

Таким образом, препараты, проявившие максимальную иммуномодулирующую активность в реакции фагоцитоза *in vitro*, оказывают прямое усиливающее воздействие на функции НГ.

Остальные препараты (тимоген и тималин), под влиянием которых наблюдали не такое значительное повышение поглотительной активности фагоцитов, относят к препаратам центральной регуляции иммуногенеза. Их основное влияние направлено на повышение реакций Т—зависимого иммунного ответа.

Отсутствие чувствительности НГ крови к активационным стимулам (иммуномодуляторам) у некоторых пациентов обусловлено тем, что у находившихся в течение длительного времени в преактивированном состоянии клеток в последующем (в момент обследования пациентов) снижена способность отвечать на

стимуляцию [7]. Преактивированному состоянию НГ способствуют такие факторы, как персистирующие в организме компоненты клеточной стенки микроорганизмов либо вирусов, а также провоспалительные цитокины, которые секретируются в ответ на внедрение инфекционного агента [8, 9].

НГ крови больных при вирусных инфекциях отличались от НГ крови пациентов при воспалительных и инфекционных заболеваниях по изученным показателям. По ФИ чувствительными к иммунофану были 45,5% пациентов, к тималину — 44,4%, к полиоксидонию — 36,4%, к тимогену — 36,4%. Иммунофан способствовал повышению поглотительной активности (увеличение ФЧ) в 63,6% наблюдений, тималин — в 55,5%, тимоген — в 54,5%, полиоксидоний — в 45,5%. При вирусных инфекциях НГ крови у больных были наиболее чувствительными к препарату иммунофан, затем тималин.

Таким образом, иммунные препараты следует подбирать индивидуально, с учетом чувствительности пациентов к определенному виду иммуномодулятора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чернушенко Е. Ф. Диагностика вторичных иммунодефицитных состояний / Е. Ф. Чернушенко // Мистецтво лікування. — 2006. — № 2. — С. 10 — 15.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — К.: ООО "Полиграф—Плюс", 2006. — 482 с.
3. Маянский А.Н. Клинические аспекты фагоцитоза / А. Н. Маянский, О. И. Пикуза. — Казань: Магариф, 1993. — 192 с.
4. Маянский А. Н. Проблемы управления фагоцитарными механизмами иммунитета / А. Н. Маянский, А. Л. Невмятулин, Д. Н. Маянский // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1995. — № 3. — С. 21 — 27.
5. Зурочка А. В. Секреторные продукты нейтрофилов и иммунный ответ / А. В. Зурочка, А. В. Власов // Иммунология. — 1990. — № 3. — С. 35 — 37.
6. Rezaikina A. V. Chemiluminescent analysis of the function state of cellular and humoral components of neutrophil system in recurrent herpes simplex / A. V. Rezaikina // Immunology. — 1996. — Vol. 72. — P. 112 — 115.
7. Окислительный метаболизм нейтрофилов и уровень провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости при нормальной и осложненной урогенитальной инфекцией беременности / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Е. Н. Долгина [и др.] // Клин. иммунология. — 2006. — № 3. — С. 163 — 167.
8. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов / Г. И. Клебанов, Ю. А. Владимиров // Успехи соврем. биологии. — 1999. — № 5. — С. 462 — 475.
9. Отсутствие прайминга лейкоцитов новорожденных / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Г. И. Клебанов [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 7. — С. 12 — 16.

