

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

А. М. Земсков<sup>1</sup>, В. М. Земсков<sup>2</sup>, В. А. Земскова<sup>1</sup>, М. А. Луцкий<sup>1</sup>, В. И. Золоедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ,

<sup>2</sup>ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава РФ,

Поступила в редакцию 17.03.2016 г.

**Аннотация.** На основании анализа литературных данных и результатов собственных исследований выносятся на обсуждение биохимические феномены регуляции иммунологических реакций: метаболического синдрома, супрессии, ферментной модуляции, иммуно-лабораторные ассоциации нарушений перекисного окисления липидов, активности систем антиоксидантов, цитохромов P-450, циклических нуклеотидов, белкового, липидного, нуклеинового (диснуклеотидоз) и др. видов обмена, расширяющих представления о механизмах регуляции гомеостаза, определенной коррекции лечения широкого спектра заболеваний.

**Ключевые слова:** метаболизм, дефицит, иммунокоррекция

**Abstract.** Based on the analysis of the literature data and the results of our studies are submitted for discussion biochemical phenomena D-regulation of immunological reactions, metabolic syndrome, suppression, enzymatic modulation of immune-laboratory associations disorders of lipid peroxidation, activity of antioxidant systems, the cytochrome P-450, cyclic nucleotides, protein, lipid, nucleic (disnucleotidosis) and others, kinds of exchange, expanding the representation of homeostasis regulation mechanisms defined correction of a wide range of diseases.

**Keywords:** metabolism, deficiency, immunotherapy

Метаболический иммунитет представляет собой совокупность метаболических факторов (процессов, феноменов) с иммулотропным эффектом [1].

**Метаболическая иммуносупрессия.** Регуляция метаболических процессов в покое, при напряжении, патологии осуществляется взаимосвязанной деятельностью нервной, эндокринной и иммунной систем. Изменение баланса их функций вызывает возникновение состояния неустойчивого гомеостаза с возможным исходом в патологический процесс [2]. Иммунные функции осуществляются на фоне сбалансированных метаболических процессов в покое и их сдвигов в условиях стресса и патологии. Следует учитывать, что при всех формах нарушения структурно- и энергетического гомеостаза организма проис-

ходит усиление генерации активных метаболитов кислорода (АМК). При этом, в случае недостаточной емкости компонентов антиоксидантной системы (АОС) усиливается перекисное окисление липидов (ПОЛ), что приводит к нарушениям структур клеточных мембран, увеличению их проницаемости, накоплению в крови иммуносупрессивных факторов (ацилгидроперекисей, диеновых конъюгатов жирных кислот, малонового диальдегида, аномальных метаболитов липидного обмена), разобщению окислительного фосфорилирования, снижению энергообеспечения клеток, угнетению синтеза ферментов [3]. Итогом этих процессов является формирование у больных иммунодефицитных состояний. Например, в стадии обострения и ремиссии рассеянного склероза отмечается рост интенсивности процессов ПОЛ. При этом в стадии обострения имеется тенденция к стимуляции, практически в 2 раза, образования вторичного продукта ПОЛ – малонового диаль-

© Земсков А. М., Земсков В. М., Земскова В. А., Луцкий М. А., Золоедов В. И., 2016

дегида, а также - более выраженный дисбаланс в ферментативном звене АОЗ – глутатион редуктаза - восстановленный глутатион [4].

**Метаболическая иммуномодуляция** подразумевает коррекцию иммунодефицитных состояний за счет направленной стимуляции АОС. Последняя осуществляется системой высоко- и низкомолекулярных биоантиоксидантов: ферментов; белков - трансферрина, ферритина, церулоплазмина; каротиноидов -  $\beta$ -каротина, ретинола, токоферолов, убихинонов, аскорбиновой кислоты и др. Высокомолекулярные антиоксиданты связаны с различными клеточными структурами, а низкомолекулярные относительно свободно распределяются между клетками, межклеточными жидкостями и кровью. Снижение антиоксидантного потенциала приводит к необходимости пополнения пула низкомолекулярных метаболитов путем их введения в организм. В качестве антиоксидантных лекарственных средств широко применяются  $\beta$  - каротин,  $\alpha$  – токоферол, аскорбиновая кислота, токоферолы (витамин Е), фосфолипиды (эссенциале), тиамин (витамин В<sub>1</sub>), рибоксин, витамин К и др. Так же достаточно эффективны лекарственные средства растительного происхождения: гетерополисахариды, сапонины и биофлавоноиды [2].

**Ферментная иммуномодуляция.** Особое место в ряду метаболических иммуномодуляторов занимают протеолитические и гликолитические ферменты медицинского назначения. Их корригирующее действие опосредовано ферментами и метаболитами различных систем: комплемента, свертывания крови, фибринолитической, калликреин–кининовой, ренин–ангиотензиновой; а так же гликозаминогликанами, продуктами их ферментативного гидролиза, клеточными элементами – макрофагами, фибробластами, эритроцитами, тромбоцитами. Так, интракорпоральное введение протеолитических и гликолитических ферментов – трипсина, террилитина, лизоцима, гиалуронидазы усиливает развитие Т–зависимого иммунного ответа при ожогах, вибрационном поражении, стафилококковой, микст–инфекции. Стрептолиза и стрептодеказа являются эффективными иммуномодуляторами при термических поражениях, нарушениях липидного обмена, вызванного избыточным поступлением в организм холестерина [2].

**Роль печени в метаболическом иммунитете.** Гепатоциты, находясь под постоянным давлением раздражителей различной химической природы –

ксенобиотиков меняют метаболизм и реализуют выход в сосудистое русло иммуномодулирующих соединений, например протеолитических и гликолитических ферментов. Кроме этого состояние детоксицирующей функции печени во многом определяется системой цитохромов Р – 450, метаболизирующей множество химических соединений, реализующей хеморецепторную функцию через превращение биохимических субстратов в метаболиты – регуляторы иммунной, эндокринной и нервной систем [5, 6].

**Другие регулирующие факторы.** Установлено, что, биогенные амины, связываясь с рецепторами иммунокомпетентных клеток, при воздействии на метаболическую систему (пентозофосфатный цикл, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот) регулируют функцию лимфоцитов. При этом прослеживается прямая связь концентрации гистамина в крови с уровнем нулевых недифференцированных лимфоцитов, иммунными глобулинами Е и обратная – с содержанием клеток с маркером CD8<sup>+</sup>. Важную роль в регуляции функции клеток играет система цАМФ/цГМФ. Известно, что 3,5–АМФ тормозит реакцию фагоцитоза у нейтрофилов, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, клеточные и гуморальные реакции на антигены, а цГМФ – стимулирует эти процессы. В стадии ремиссии, по мере коррекции изменений слагаемых иммунного статуса проявляется тенденция к восстановлению взаимозависимостей изучаемых систем цАМФ/цГМФ. Нарушения белкового, липидного, водно–солевого обменов индуцируют регуляторные и дизрегуляторные (патологические) влияния на антителогенез, кооперацию, продукцию цитокинов и других продуктов иммунокомпетентными клетками [7].

**Роль нуклеиновых кислот в физиологии и патологии иммунитета.** Об участии РНК в регуляции функции клеток свидетельствует выраженная динамика ее содержания при различных патологических состояниях. Так, при тиреотоксикозе, первичном ревмокардите, инфильтративном туберкулезе, дизентерии, отравлениях, радиационных поражениях, установлено достоверное накопление нуклеиновых кислот в сыворотке крови. С другой стороны при ревматоидном артрите, механической желтухе, инфекционном гепатите, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и кишечника, ревматизме, алкогольной интоксикации, в пожилом возрасте, отмечается снижение этого показателя. При тапеторетинальной дистрофии это состояние получило название – диснуклеотидоз [8].

При воспалительных и язвенных заболеваниях пищеварительного тракта установлена корреляционная зависимость между сниженными показателями иммунитета (количеством лейкоцитов, Т-клеток, концентрацией IgA) и содержанием РНК в сыворотке крови при высоком уровне значимости ( $P < 0,05$ ;  $< 0,02$ ;  $< 0,01$ , соответственно  $r = -0,531$ ;  $-898$ ;  $0,873$ ). Одновременно установлена обратная корреляция между повышенным количеством нулевых клеток и концентрацией РНК ( $r = -0,746$ ;  $-0,792$ ;  $P < 0,01$ ). Можно предположить, что в основе иммунной недостаточности при язвенных поражениях лежит первичное расстройство обмена нуклеиновых кислот и, прежде всего, РНК. Ликвидация дефицита нуклеиновой кислоты за счет ее экзогенного введения привела к повышению сниженных показателей: лейкоцитов, Т-клеток, IgA и снижению повышенного числа нулевых лимфоцитов. Выраженным оказался и клинический эффект. Обнаруженная закономерность сохранялась до 12 месяцев (Земсков А.М. и др., 2007).

На другой клинической модели – шигеллезе – установлена прямая корреляционная связь между концентрацией в крови (РНК+ДНК) степенью морфологического поражения слизистой кишечника и обратная – с иммунологическими параметрами больных. В специальном исследовании было установлено разнонаправленное действие отдельных рибонуклеотидов на рецепторы лимфоцитов больных дизентерией людей. Так, 5'-АМФ достоверно подавляло их экспрессию у Т-клеток и Т-хелперов, 5'-ЦМФ и комбинация 5'-АМФ с 5'-ЦМФ – у Т-лимфоцитов, сочетание 5'-АМФ с 5'-УМФ – у В-клеток, 5'-УМФ и 5'-ЦМФ – увеличило число нулевых лимфоцитов. Интересным представляется тот факт, что у здоровых людей нуклеиновые препараты индуцировали другие эффекты (Земсков А.М. и др., 2003).

Формирование иммунных расстройств при бронхолегочной патологии так же тесно связано с обменом нуклеиновых кислот и прежде всего РНК. По данным Сильвестрова В.П., у больных с хронической пневмонией, осложненной бронхиальной астмой, в периоде обострения было снижено содержание кислоторастворимых и кислотонерастворимых нуклеотидов РНК и уменьшение включения  $^3\text{H}$ -тимидина в лимфоциты. Нормализация содержания РНК в плазме оказалась связанной с выраженностью клинической ремиссии. У тех больных, у которых после лечения не восстанавливалось количество рибонуклеотидов, явного

выздоровления не было и отмечалась хронизация процессов. При этом между содержанием плазменной РНК и нулевых лимфоцитов обнаружена достоверная обратная коррелятивная связь. Поскольку в популяции нулевых клеток содержатся незрелые предшественники Т- и В-лимфоцитов, то вполне логичным является допущение, что РНК может быть одним из факторов, лимитирующих их созревание. В тоже время у здоровых людей с нормальным нуклеиновым обменом и с ненарушенным иммунным статусом достоверные коррелятивные связи между указанными показателями не обнаруживаются [9].

**Заместительная метаболическая терапия при диснуклеотидозе.** У пациентов с пигментной дистрофией сетчатки решалась проблема заместительной терапии исходного диснуклеотидоза с помощью нуклеиновых препаратов – нуклеината натрия и ридостина, с попутным изучением иммуотропного эффекта воздействий. Всего было сформировано три рандомизированные группы пациентов, получающие соответственно: базовое лечение и его комбинацию с различными нуклеиновыми препаратами. При поступлении в стационар у обследованных регистрировалось достоверное изменение 13 показателей из 20 изученных: накопление эозинофилов, моноцитов, дефицит Т-клеток, Т-цитотоксических супрессоров, избыток В-лимфоцитов, IgA, IgM, ЦИК, стимуляция фагоцитарного числа и спонтанного НСТ-теста, недостаточность концентрации кислоторастворимых и кислотонерастворимых рибонуклеотидов в сыворотке крови. Налицо формирование дефицита Т-, активация В-звена иммунитета, наличие диснуклеотидоза и увеличение – эозинофильных гранулоцитов и моноцитов [10].

После реализации стандартного лечения лишь три теста – количество эозинофилов, моноцитов и ФП значительно снизились при выписке из стационара. В результате у больных сохранилась эозинофилия, Т-лимфопения, недостаточность CD8+ клеток, уровня комплемента, рибонуклеотидов, накопление В-лимфоцитов. В тоже время под влиянием заместительной терапии нуклеинатом натрия произошла стимуляция уровня лимфоцитов, Тх, НСТсп, ФЧ, снижение – эозинофилов, моноцитов. Эффект ридостина оказался ориентированным на рибонуклеотиды, комплемент, IgM, ЦИК. Коррекция иммунопатологии с помощью нуклеиновых препаратов при пигментной дистрофии сетчатки совпадала с достижением клинического эффекта – улучшением остроты зрения, расшире-

нием полей зрения, повышением темновой адаптации и т.д.

**Иммуно–метаболические ассоциации.** Составляющие показателей иммунной системы и метаболические показатели находятся в динамической связи друг с другом. Так, установлено, что уровень Т–лимфоцитов имел сильные положительные коррелятивные связи с биохимическими параметрами – тимоловой пробой, амилазой, антиокислительной активностью плазмы крови, холестерином, протромбином, супероксиддисмутазой и отрицательную – с АЛАТ. Т–цитотоксические супрессоры соответственно – с общим и свободным билирубином, тимоловой пробой, амилазой крови, глюкозой, АЛАТ, Т–хелперы – с тимоловой пробой, протромбином, антиокислительной активностью плазмы и супероксиддисмутазы. Все три вида клеток имели отрицательную достоверную связь с АЛАТ. Киллерные лимфоциты были «зависимы» от антиокислительной активности плазмы и супероксиддисмутазы. Уровень общего и связанного билирубина, протромбина, антиокислительная активность плазмы и супероксиддисмутазы были положительно связаны с количеством В–клеток. Поглотительная способность лейкоцитов, находилась под «отрицательным контролем» протромбина, АЛАТ, тимоловой пробы, свободного и связанного билирубина и положительным – уровня холестерина. Протромбин оказался отрицательно связанным с метаболической активностью нейтрофилов, а общий билирубин, АСАТ, общий белок – тоже, но положительно.

В целом, следует признать, что у здоровых лиц обнаруживается достоверная, в основном положительная зависимость уровня функционирования гепатобилиарной системы, некоторых показателей липидного обмена и параметров ПОЛ от содержания гранулоцитов, популяций и субпопуляций лимфоидных клеток, особенно Т–зависимых, что, по–видимому, свидетельствуют, о едином иммуно–биохимическом механизме регуляции гомеостаза и открывает новые перспективы в направленной коррекции вышеуказанных особенностей через иммунологические или биохимические цепи [1].

Другим доказательством комплексности иммунологических и метаболических реакций является определение и анализ типовых формул расстройств иммунной системы (ФРИС) у пациентов с 8 вариантами цереброваскулярных заболеваний, отбирающих ключевые параметры иммуно–лабораторного статуса больных. Установлено, что при

артериальной гипертонии 1–й стадии ключевыми оказались – НСТак<sub>2</sub> IgA<sup>+</sup> Тц<sup>+</sup><sub>2</sub>; – артериальной гипертонии средней степени выраженности – IgA<sup>+</sup><sub>2</sub> НСТак<sub>2</sub> Тц<sup>+</sup><sub>2</sub>; – тяжелой (злокачественная) артериальной гипертонии – НСТак<sub>3</sub> НК<sup>+</sup><sub>2</sub> Небелковые тиолы<sub>1</sub>; – гипертоническом кризе – НСТак<sub>3</sub> НК<sup>+</sup><sub>3</sub> Диеновые конъюгаты<sup>+</sup><sub>2</sub>; – острой гипертонической энцефалопатии и транзиторной ишемической атаке – НК<sup>+</sup><sub>3</sub> НСТак<sub>2</sub> Основания Шиффа<sup>+</sup><sub>2</sub>; – ишемическом и геморрагическом инсультах – НК<sup>+</sup><sub>3</sub> АРА<sup>+</sup><sub>2</sub> Осн.Шиффа<sup>+</sup><sub>2</sub> и НК<sup>+</sup><sub>3</sub> ИЛ8<sup>+</sup><sub>3</sub> Осн.Шиффа<sup>+</sup><sub>2</sub>. Таким образом, по мере утяжеления исхода цереброваскулярных заболеваний происходит дрейф слагаемых типовых ФРИС, к которым вначале относятся исключительно параметры иммунной системы (IgA, Тц, НСТак), затем появляются свидетельства угнетения процессов созревания лимфоцитов, активности антиоксидантной системы, накопления продуктов перекисного окисления липидов, достигая своего максимума при ишемическом инсульте. В тоже время при другом его варианте (геморрагическом) к указанным механизмам присоединяется избыток цитокина ИЛ–8 [11].

**Метаболические эффекты иммуномодуляторов.** Практически все иммуотропные препараты наделены определенным метаболическим действием, возможно, в ряде случаев он просто не изучен. Так, метаболическое действие **поли– и липополисахаридов** выразилось в интенсификации синтеза белка, активации системы «аденилциклаза – цАМФ», различных ферментных систем, включения в клетки селезенки <sup>3</sup>H–тимидина. Под влиянием продигозана достоверно стимулировалась активность гликолитических дегидрогеназ (цитоплазматическая альфа–ГФДГ и ЛДГ), возростала также активность ключевого фермента гексозомонофосфатного шунта (Г–6–ФДГ). Аналогичная закономерность обнаружена при исследовании характеристики СДГ, ГДГ, активности ферментов детоксикации NADH–NADPH диафораз, лизосомальных ферментов. К этому следует добавить способность препарата обуславливать нарастание образования простагландинов серии Е, подавление синтеза и высвобождения лейкотриенов. В экспериментах показана способность левамизола стимулировать активность ферментов гексозомонофосфатного шунта, йодирование белка в нейтрофилах, синтез ДНК, белка в лимфоцитах и макрофагах, увеличивать секрецию альфа–глюкозидазы и катепсина D в фагоцитах, накопление внутриклеточного цГМФ в периферических лимфоцитах и грану-

лоцитах. Мурамилдипептид оказался способным активировать различные лизосомальные ферменты, обуславливать повышение внутриклеточного цАФМ, простагландинов, стимулировать синтез ДНК. Полиэлектролиты (ПАК и П-4ВП) в культуре ткани способствовали образованию ДНК и РНК. Синтетические двухцепочечные РНК – поли И:Ц, поли А:У, поли Г:Ц увеличивали включение <sup>3</sup>H – тимидина в лимфоидные и другие клетки, стимулировали образование аденилатциклазы, цАМФ. Тимусные производные, миелопептиды потенцировали синтез белка и нуклеиновых кислот в различных клетках. Первые дополнительно оказались мощными регуляторами липидного обмена, снижали содержание глюкозы в крови, нормализовывали показатели функции печени. В частности, у больных поверхностным васкулитом тимомиметики обусловили от уровня традиционного лечения нормализацию содержания в крови триптофана, а в моче – цистиновой кислоты, таурина, глютаминовой кислоты, пролина, глицина, аланина, α –аминомасляной кислоты, цистина, лизина, 1– метилгистидина, аргинина, 2– метилгистидина, суммы аминокислот. Из других изменений биохимических показателей крови Т-активин вызывал снижение до нормы исходно увеличенного уровня глюкозы, щелочной фосфатазы, АСАТ, АЛАТ, холестерина, триглицеридов, ЛДГ, кальция и увеличения до нормы креатинина, общего билирубина, альбумина, железа, креатининфосфокиназы, всего 13 параметров. В моче отмечались повышение сниженного содержания креатинина и уменьшение – натрия. Достаточно действенными в этом плане оказались **немеди-**

**каментозные воздействия.** Так, плазмаферез обеспечил нормализацию в крови концентрации цистиновой кислоты, треонина, цистина, β – аланина, β – аминизомасляной кислоты, этаноламина, триптофана, 2 – метилгистидина, аргинина, в моче – цистиновой кислоты, таурина, серина, глютаминовой кислоты, пролина, аланина, тирозина, β –аланина, орнитина, аргинина. Обращает внимание, что изменение величин параметров происходило как в сторону уменьшения, так и увеличения. Применительно к плазмаферезу это ставит вопрос о механизме обнаруженной динамики. Так же это воздействие обусловило снижение уровня в крови фосфатазы, АСАТ, холестерина, триглицеридов, мочевого кислоты, ЛДГ, и возрастание – общего билирубина и т.д., всего 8 показателей, в моче – креатинина, мочевого кислоты и альбумина [1]. **Иммунологические эффекты метаболитов.** На различных клинических моделях гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) – обострения хронического пиелонефрита (ОХПН), гнойной инфекции мягких тканей (ГИМТ), ГИМТ + аллергический дерматит (АД), + истинная экзема (ИЭ), острого и обострения хронического сальпингоофоритов (ОСО, ОХСО), с использованием точечного и интегрального анализов оценивали ключевые мишени в иммунной системе и интегральную клинико-лабораторную эффективность метаболитов, антиоксидантов – гипоксена (гип), тыквеола (тык), пищевой добавки цыгапана (цыг), см. табл. 1.

Показано, что различные метаболиты и антиоксиданты, назначенные на фоне базового лечения ГВЗ принципиально меняли наборы сигнальных

Таблица 1.

Клинико-лабораторная эффективность дифференцированной метаболической терапии ГВЗ различного генеза

Забол/ лечение	Показатели				Сумма рангов	ФМИ
	Гемат.	Бактер.	Имм.	Клин.		
ОХПН Бл	3/нес	1/знач	2/сред	3/нес	8/П	$T_3^+ IgA_3^+ ЦИК_2^-$
Бл+цыг	2/сред	1/знач	2/сред	2/сред	7/И	$HCтcп_3^+ ФЧ_3^+ НКp_3^+$
ГИМТ Бл	1/ знач	2/сред	2/сред	1/знач.	6/И	$IgM_3^- ФНО_3^- ЦИК^+$
Бл+гип	1/знач	2/сред	2/сред	1/знач.	6/И	$T_3^+ Тх_3^+ ФП_3^+$
ГИМТ+АД						
Бл	2/сред	2/сред	3/нес	2/сред	9/П	$ФНО_3^- Лин_3^- IgM_3^-$
Бл+гип	1/знач.	2/сред	2/сред	1/знач.	6/И	$T_3^+ Так_3^+ НКт_3^+$
ГИМТ+ИЭ						
Бл	2/сред	2/сред	3/нес	3/нес	10/П	$Лин_2^- МСМ_2^- IgA_2^+$
Бл+гип	2/сред	2/сред	2/сред	2/сред	8/И	$HCТак_2^+ ФП_2^+ ЦИК_2^-$
ОХСО Бл	3/нес	2/сред	2/сред	2/сред	9/И	$Лф_3^- НК_2^+ IgM_2^-$
Бл+цыг	2/сред	3/несущ	2/сред	2/сред	9/И	$HCТак_3^+ ФЧ_2^+ ФП_2^+$
ОСО Бл	2/сред	2/сред	3/нес	1/знач	8/П	$B_3^- ФЧ_3^- НКц_3^-$
Бл+тык	1/знач	2/сред	3/нес	1/знач	7/И	$МСМ_3^- B_2^+ ИЛ6_2^-$

Обозначения: нес. – несущественный, сред. – средний, знач. – значительный эффекты воздействий.

тестов в формулах мишеней иммунокоррекции (ФМИ) препаратов. Так, если у больных с ОХПН базовое лечение обусловило накопление Т-клеток, иммунных глобулинов класса А, снижение концентрации ЦИК 2–3 степени, то при дополнительном назначении пациентам цыгапана реализовалась стимуляция 3 степени кислородного метаболизма и поглотительной функции фагоцитов, количества НК-регуляторов. Тот же препарат при ОХСО способствовал смене действия Бл на лимфоциты, натуральные киллеры, IgM – на НСТак, ФЧ и ФП. Аналогичные эффекты проявили гипоксен и тыквеол у страдающих ОХСО, ГИМТ, комбинацией последней с аллергическим дерматитом или с истинной экземой.

Сравнение выраженности влияния отдельных вариантов метаболической терапии на гематологические, бактериологические, иммуно-логические и клинические характеристики больных с разными ГВЗ показало общую позитивность и в тоже время дифференцированность действия препаратов. В результате при ОХПН, ГИМТ+АД, ГИМТ+ИЭ, ОСО – цыгапан, гипоксен, тыквеол обусловили достоверное повышение итоговой эффективности базового лечения. Однако у пациентов с ГИМТ, ОХСО при назначении гипоксена или цыгапана этого достигнуть не удалось.

**Эффекты комплексной иммуно-метаболической терапии.** Указанный метод терапии имеет определенное преимущество перед другими видами лечения, поскольку предусматривает одновременное воздействие на иммунологические и метаболические процессы в организме. Ни для кого не секрет, что при различных заболеваниях формируются сочетанные изменения разных органов и систем, что требует комплексного воздействия на них [12].

В качестве клинических моделей были избраны: хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), герпетический кератит (ГК), смешанная, экзогенная, эндогенная бронхиальная астма (сБА, экБА, энБА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сБА+ХОБЛ, сБА+АД. В качестве иммуномодуляторов использовали деринат и имунофан (Иф), тимоген (Ти), бронхомунал (Бм), антиоксидантов и метаболиков – гипоксен или цыгапан. Установлено, что ФМИ после использования комбинации базового лечения с гипоксеном включала:  $CD3^+_2 CD4^+_2 IgM^-_2$ ; ТТ+имунофан –  $CD3^+_2 CD4^+_2 COЭ^-_2$ ; ТТ+гипоксен+имунофан –  $CD3^+_2 CD4^+_2 CD8^+_2$ . Во всех трех случаях наблюдались расхождения состава формул по одному

параметру – Л, IgM, СОЭ, Тц. В спектре мишеней данных вариантов иммунотерапии в основном значились клеточные параметры – Т-лимфоциты и их регуляторные субпопуляции. «Собственный» эффект гипоксена, рассчитанный от уровня активности комбинации ТТ+гип был преимущественно ориентирован на –  $IgM^-_2 CD3^+_2 COЭ^-_2$ ; тоже, но относительно ТТ+гип+Иф –  $CD3^-_2 CD4^-_2 IgM^-_2$ ; тоже – имунофана, соответственно  $Lф^+_2 ФНО^-_2 CD8^+_2$  и  $Lф^+_2 CD3^-_2 CD19^+_2$ .

Иммуно-метаболические препараты с другим механизмом действия – деринат и цыгапан, так же, проявили дифференцированное действие на больных страдающих локальной вирусной инфекцией – герпетическим кератитом. Предельное мобильное влияние на иммунную систему пациентов было достигнуто после комбинированного применения обоих препаратов. Цыгапан в зависимости от вида сопутствующей терапии или метода сравнения, действовал на метаболическую и поглотительную способность фагоцитов, ЦИК или – соответственно – на Тх, ЦИК, НСТак или – на ЦИК, CD8, CD19– позитивные клетки; или – на Тх, IgA, НК. При аналогичном анализе мишенями дерината оказались либо клеточные факторы ( $CD3^+_2 CD4^+_2 CD8^+_2$ ), либо –  $CD4^+_2$  ЦИК $^-_2$  НСТак $^+_2$  (Т-В-зависимые параметры и кислородный метаболизм нейтрофилов); либо –  $ФП^+_2 L^+_2 CD4^-_2$  и  $L^+_2 IgA^-_2 НСТсп^-_2$ , см. табл. 2.

Данные таблицы 2 подтверждают тезис дифференцированной модификации механизма действия модуляторов – тимогена и бронхомунала под влиянием гипоксена у больных с различными НВЗЛ. Кроме этого прослеживается закономерность повышения итоговой клинико-лабораторной эффективности модуляторов за счет дополнительного назначения метаболиков, антиоксидантов.

**Метаболический синдром.** В последние годы особый интерес эндокринологов, кардиологов и других специалистов привлекает, так называемый метаболический синдром (МС), именуемый также X – синдромом или синдромом инсулинорезистентности. Описанный Reaven (1988) синдром включает в себя следующий «смертельный квартет»: 1) абдоминальное (висцеральное, андройдное) ожирение; 2) сахарный диабет (СД) типа 2 или нарушение толерантности к глюкозе; 3) артериальную гипертензию; 4) дислипидемию. В основе патогенеза МС лежит инсулинорезистентность, влекущая за собой гиперинсулинемию. Наблюдается широкая распространенность МС, особенно за последние 20 лет, и увеличение

Таблица 2.

Клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии НВЗЛ

Заболевание/ лечение	Показатели			Сумма рангов /эффект	ФМИ
	Гем.	Имм.	Клин.		
сБА Бл	2/сред	2/сред	1/знач	5/П	Лф <sub>2</sub> <sup>-</sup> IgM <sub>2</sub> <sup>-</sup> CD4 <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Бл+Бм	1/знач.	2/сред	1/знач	4/П	ИЛ4 <sub>3</sub> <sup>+</sup> ФЧ <sub>3</sub> <sup>+</sup> Л <sub>2</sub> <sup>-</sup>
экБА Бл	1/знач	2/сред	1/знач	4/П	Лф <sub>2</sub> <sup>-</sup> IgM <sub>2</sub> <sup>+</sup> CD4 <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Бл+Ги	1/знач	1/знач	1/знач	3/Л	CD16 <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD8 <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD4 <sub>3</sub> <sup>+</sup>
энБА Бл	3/нес	3/нес	1/знач	7/П	CD16 <sub>2</sub> <sup>+</sup> IgM <sub>2</sub> <sup>+</sup> Лф <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Бл+Ги	3/нес	2/сред	1/знач	6/Л	CD3 <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD4 <sub>3</sub> <sup>+</sup> Лф <sub>2</sub> <sup>+</sup>
ХОБЛ Бл	2/сред	2/сред	1/знач	5/П	IgG <sub>3</sub> <sup>+</sup> IgA <sub>3</sub> <sup>+</sup> ИЛ4 <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Бл+Бм	1/знач	1/знач	1/знач	3/Л	Лф <sub>2</sub> <sup>-</sup> ИЛ8 <sub>2</sub> <sup>-</sup> ФП <sub>3</sub> <sup>+</sup>
сБА+ХОБЛ	2/сред	2/сред	2/сред	6/П	IgG <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD3 <sub>3</sub> <sup>+</sup> Лф <sub>2</sub> <sup>+</sup>
Бл	1/сред	2/сред	1/знач	4/Л	ИЛ4 <sub>3</sub> <sup>+</sup> ФЧ <sub>3</sub> <sup>+</sup> Л <sub>2</sub> <sup>-</sup>
Бл+Бм					
сБА+АД				8/П	
Бл	3/нес	3/нес	2/сред	6/Л	IgA <sub>3</sub> <sup>+</sup> ФЧ <sub>2</sub> <sup>-</sup> CD16 <sub>2</sub> <sup>+</sup>
Бл+Ги	3/нес	2/сред	1/знач		Лф <sub>3</sub> <sup>+</sup> CD8 <sub>3</sub> <sup>+</sup> ФЧ <sub>2</sub> <sup>+</sup>

Обозначения: Бл– традиционное лечение +гипоксен, остальные обозначения, см. в тексте

его частоты с возрастом. Имеются данные о том, что именно висцеральное ожирение, повышение активности ряда контринсулярных гормонов провоцируют и поддерживают инсулинорезистентность, а этот феномен – ключевое звено в формировании МС. Как указывают многие авторы у больных с МС снижены уровни ТТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, СТГ при одновременном повышении уровней АКГГ, кортизола, альдостерона. Состояние же иммунной системы при синдроме инсулинорезистентности не изучено, в доступной литературе публикаций на эту тему нет, несмотря на то, что имеются многочисленные данные о состоянии иммунной системы при СД. Поскольку МС характеризуется нарушением углеводного обмена вплоть до СД типа 2, представляется интересным сопоставлением показателей иммунного статуса у этой категории больных с показателями больных СД типа [10].

Образование антител, комплемента, пропердина у больных СД не отличается от здоровых лиц, тогда как отмечено увеличение уровня иммуноглобулинов (Ig) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с одновременным снижением пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митоген при различных типах СД. При этом в сыворотке больных СД обоих типов отмечается повышение уровня Ig, более выраженное при тяжелом течении СД типа 2. У больных СД обоих типов нарушены функции нейтрофилов и Т-клеток, выраженность дефекта которых нарастает при декомпенсации углеводного обмена, в то время как снижение гликемии восстанавливает функ-

цию иммунокомпетентных клеток. Так, у больных СД нарушается способность Т-лимфоцитов к розеткообразованию с эритроцитами барана, подавляется их бласттрансформация под воздействием фитогемагглютинаина. У больных СД типа 2 уменьшается высвобождение фактора, угнетающего миграцию макрофагов, при СД обоих типов ослабляются хемотаксис нейтрофилов, их адгезивные функции, при кетоацидозе страдает фагоцитоз. При этом компенсация углеводного обмена не вызывает существенных изменений в иммунном статусе больных СД, а фагоцитарная активность и ЦИК крови не отличаются от таковых у здоровых лиц. В тоже время отмечается частое сочетание СД с патологией щитовидной железы (ЩЖ), которое также может свидетельствовать о заинтересованности иммунной системы при последней. Так, частота признаков аутоиммунного поражения ЩЖ нарастала по мере утяжеления нарушений углеводного обмена, достигая 25,5% от обследованного контингента больных. По наблюдениям тех же авторов аутоиммунные поражения ЩЖ чаще отмечались у лиц с отягощенным по СД семейным анамнезом. По результатам исследований, у 84,2% больных МС обнаруживалась та или иная патология ЩЖ, причем почти у 20% обследованных пациентов выявлялся гипотиреоз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие того, что практически любая иммунопатология ассоциирована с различными метаболическими расстройствами, необходима определенная коррекция лечения этих больных.

Во-первых, т.к. у пациентов формируются нарушения обмена нуклеиновых кислот, диснуклеотидоз, введение им лекарственных нативных и синтетических аналогов (нуклеината натрия, ридостина, дерината, полудана, изопринозина, синтетических полинуклеотидов и др.) приостанавливает развитие многих заболеваний путем регуляции процесса «ДНК → РНК → белок → репарация», замещения дефицита нуклеотидов, усиления синтеза макроэргов (АТФ и АДФ), активации дыхания, ряда ферментных систем в клетках и др. Во-вторых, поскольку у больных возможна ассоциация иммунных нарушений с расстройствами процессов переваривания и всасывания) рекомендовано проведение вспомогательной терапии ферментными препаратами для улучшения пищеварения (фестала, панзинорма, панкреатина и др.) и реализации лечебно-ферментной иммуномодуляции. В-третьих, высокий риск формирования патологии обменных процессов – перекисного окисления липидов, белков, водно-солевого обмена и пр. требует назначения мембранопротекторов – энергизаторов, нормализующих окислительное фосфорилирование – рибофлавина, никотинамида, тоже – свободных жирных кислот – пантотената, карнитина; активаторов гликолиза, пентозофосфатного шунта – тиамина, рибоксина; стимуляторов бета окисления и цикла трикарбоновых кислот – биотина, тиамина, липоеата. В-четвертых, ослабление антиоксидантной защиты, тканевая гипоксия подразумевает использование соответствующих лекарственных препаратов – бета-каротина, ретинола, альфа-токоферола, нафтохинонов, аскорбиновой кислоты, селена, гипоксена, лимонтара, реамбирина, убихинона (коэнзима). В-пятых, достаточно эффективными в лечении многих заболеваний оказываются полиненасыщенные фосфолипиды, гепатопротекторы – эссенциале, карсил, липостабил, фосфоглиф, тьквеол, бемитил, катерген, флакозид и др. лекарственные средства.

Если клиническое состояние пациентов позволяет, то желательно предварительно реализовать метаболическую и традиционную терапевтическую коррекцию, а впоследствии – собственно иммунотерапию. В принципе возможна и обратная тактика с предварительным устранением иммунологических расстройств у больных до проведения базового лечения заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Земсков А.М. Неортодоксальная иммунология / А. М. Земсков, В.М. Земсков, В.И. Золоедов. — М.: Триада Х. — 2013. — 221с.
2. Прокопенко Л.Г. Иммуно-метаболические нарушения и их кор-рекция / Л.Г. Прокопенко, И.Л. Бровкина // Окислительный, энер-гетический и иммунный гомеостаз. — Курск. — 2003. — С.13–34.
3. Николаев С.Б. Иммуно-метаболические нарушения в условиях гипоксии и их фармакологической коррекции / С. Б. Николаев, Н.А. Быстрова, В.А. Лазаренко. — Курск. — 2010. — 223 с.
4. Винничук С.С. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция антиоксидантом мексидолом / С.С. Винничук // Международный неврологический журнал. — 2000. — №1. — С.18–21
5. Полежаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А.Б. Полежаев. — М.:«МИА». — 2008. — 207 с.
6. Полежаев А.Б., Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндо-кринная регуляция гомеостаза / А. Б. Полежаев, С.Г. Морозов, И.Е. Ковалев. — М.: «Медицина». — 2002. — 167 с.
7. Калинина Н.М. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н. М. Калинина, С.А. Кетлинский, С.В. Оковитный. — М.: «ЭКСМО». — 2008. — 494 с.
8. Земсков А.М. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А. М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. — Киев. «Здоровье». — 1994. — 225 с.
9. Земсков А.М. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких /А. М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов. – Воронеж. — 2000. — 438 с.
10. Земсков А.М. Нелимфоидные механизмы иммунопатологии / А. М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Козлов. — М.: Триада Х. –2007. – 455с.
11. Луцкий М.А. Окислительный стресс при цереброваскуляр-ных заболеваниях и инсульте / М. А. Луцкий, И.Э. Есауленко, А.М. Земсков. — М.:«Медицина». — 2012. — 190 с.
12. Земсков А.М. 1000 формул клинической иммунологии / А. М. Земсков, В. М. Земсков, Ю.В. Сергеев. — М.:«Медицина для всех». —2003. – 332с.



Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Земсков А. М., заведующий кафедрой микробиологии д.м.н., проф.

E-mail: amzemskov@vrngmu.ru

Земскова В. А., к.м.н., доцент кафедры микробиологии

E-mail: microbiology@vrngmu.ru

Луцкий М. А., д.м.н., проф., заведующий кафедрой неврологии

E-mail: nevrology@vrngmu.ru

Золоедов В. И., д.м.н., проф., профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии

E-mail: endokrinolog-z@mail.ru

Институт хирургии им. А.В. Вишневского  
Земсков В. М., д.м.н., проф., руководитель группы иммунологии

E-mail: arturrego@netvox.ru

N. N. Burdenko Voronezh state medical university  
Zemskov A. M., M.D., D.Sci., Full Professor;  
Head of the microbiology dept.

E-mail: amzemskov@vrngmu.ru

Zemskova V. A., M.D., Associate Professor, dept. of microbiology

E-mail: microbiology@vrngmu.ru

Lutskiy M. A., M. D., D.Sci., Full Professor, Head of the nevrology department,

E-mail: nevrology@vrngmu.ru

Zoloedov V. I., M. D., D.Sci., Full Professor, dept. of hospital therapy and endocrinology

E-mail: endokrinolog-z@mail.ru.

A .V. Vishnevskiy surgery institute  
Zemskov V. M., M. D., prof., immunology group head

E-mail: arturrego@netvox.ru