

Таблица 1

Дозы половинного эффекта, граничная и оптимальная для исследуемых веществ, мг/л

Вещество	Доза		
	$D_{50}$	$A_o$	$D_o$
Оксибутират натрия	397	342	189
Виалуровая кислота	104	24	9

Таким образом, описанный алгоритм позволяет определять  $D_{50}$  — дозу, ограничивающую диапазон применимых в эксперименте доз;  $D_{op}$  — дозу, определяющую диапазон доз в опытах на животных, подвергающихся воздействию физического фактора;  $D_{on}$  — дозу, при которой исследуемый параметр у животных при воздействии физического фактора достигает максимума (оптимальная корректирующая доза). Все вычисления производятся на персональном компьютере по специально разработанной программе, для чего в нее достаточно ввести экспериментальные данные по четырем группам животных.

Алгоритм апробирован в эксперименте по определению указанных доз (табл. 1) при облучении электромагнитным полем яиц морского ежа с последующим оплодотворением их интактной спермой. Параметром служило количество оплодотворенных яиц, вещества вводились в морскую воду за 5 мин. до облучения.

## Литература

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л. : Медицина, 1963.
2. Колдаев В.М. Экспериментальная модификация острых микроволновых эффектов : дисс... докт. наук. — Владивосток, 1987.
3. Марченко Б.И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования : руководство для врачей. — Таганрог: Сфинкс, 1997.
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб. : Военно-мед. академия, 2002.

Поступила в редакцию 28.11.04.

PROCEDURES TO DETERMINE DOSES OF SUBSTANCES IN THE COURSE OF EXPERIMENTS ON CORRECTION OF EFFECTS PRODUCED UPON ORGANISM BY PHYSICAL FACTORS

V.M. Koldaev, N.A. Vareshin  
Vladivostok State Medical University

*Summary* — The authors describe original procedures for determining dosage of chemical drugs (half-effect doses, optimum and maximum permissible doses) in the course of experiments on correction of effects produced upon organism by physical factors. This method has been approved in experiments run to correct effects of electromagnetic radiation on fertilization processes in sea-urchins and can be applied in the course of various experimental researches into dose-response relationship.

*Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 78-79.*

УДК616-056.3-07:612.017.1

Е.Г. Исаченко

## ОЦЕНКА РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивостокский филиал, ДВНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН (г. Владивосток)

*Ключевые слова:* иммунокомпетентные клетки, реактивность, цитокины, атопия.

Развитие любой алергопатологии связано с нарушением регуляции и повышением продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками (ИКК) [1, 4, 6-12, 14]. Алергический процесс, перешедший в клиническую форму, практически не поддается лечению, поэтому для своевременной коррекции дефектов функционирования иммунокомпетентных клеток необходимо выявление данных нарушений на ранней, доклинической стадии [3, 5, 13, 15].

Цель настоящего исследования состояла в комплексной оценке резервных возможностей иммунокомпетентных клеток и разработке прогностических

критериев начального этапа формирования алергического процесса для повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Обследован 101 человек, из которых 86 — пациенты с алергической патологией и 15 — здоровые лица (контроль). На основании клинико-лабораторных данных (жалобы, анамнез, инструментальные исследования, включавшие кожные скарификационные пробы с бактериальными, грибковыми, пищевыми, эпидермальными и бытовыми алергенами, определение общего IgE) лица с алергической патологией были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности клинических проявлений. Первую группу составили 46 пациентов (21 женщина, 25 мужчин) в возрасте от 29 до 42 лет с алергическими заболеваниями: атопическая бронхиальная астма, легкое интермиттирующее течение — 16 чел., ринит — 10 чел., конъюнктивит — 6 чел., сочетание алергического ринита и конъюнктивита — 14 чел. Вторая группа сформирована из 40 обследованных (15 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 21 до 42 лет. В нее вошли лица без клинических проявлений атопического синдрома, но имевшие отягощенную наследственность по алергопатологии и повышенный уровень общего IgE.

Скарификационные кожные пробы у всех пациентов первой группы были положительными, среди них сенсibilизация к бытовым алергенам выявлена у 68%, к пыльцевым алергенам — у 26%

и кэпидермальным аллергенам— у 6%. Диагноз бронхиальной астмы формировался на основании клинических проявлений, аллергологического и функционального исследования согласно критериям Международного консенсуса 1992 г. Длительность заболевания составила  $4,9 \pm 2,0$  года. Все больные на момент обследования находились в стадии ремиссии в течение 1-2 месяцев. При постановке скарификационных кожных проб у пациентов второй группы диагностически значимых результатов выявлено не было.

Определение фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов Duo-set (Genzyme diagnostics, Cambridge, MA, USA). При определении реактивности ИКК использовалась модификация Е.Г. Исаченко [2, 7]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica 5.5.

У больных с аллергическим синдромом и лиц с отягощенным анамнезом по аллергопатологии уровень спонтанного синтеза ФНО- $\alpha$  был значительно выше, чем у здоровых лиц. Спонтанная выработка ИЛ-8 в крови больных первой и второй групп также была значительно выше, чем в контроле. После стимуляции липополисахаридом (ЛПС) способность клеток синтезировать ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 увеличилась. Синтез ФНО- $\alpha$  в стимулированных клетках у больных с отягощенным анамнезом по аллергопатологии был ниже, чем у больных с аллергическим синдромом, но превышал значения у здоровых лиц. Выработка ИЛ-8 после стимуляции ЛПС не имели достоверных различий между группами наблюдения. В результате проведенного исследования было установлено, что у обследуемых с отягощенным по аллергопатологии анамнезом наблюдалась повышенная спонтанная выработка цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8) и низкий потенциал их синтеза после стимуляции ЛПС (рис. 1). Это указывало на дисбаланс регуляторных процессов, который приводил к усилению цитокинового каскада и поддержанию патологического процесса.

Для характеристики реактивности ИКК был рассчитан показатель — индекс активности цитокиновой регуляции (ИАЦР), определяемый как соотношение индуцированного синтеза цитокинов (стимулированного) к спонтанному (нестимулированному) синтезу [12]. Показано, что ИАЦР ФНО- $\alpha$  у здоровых лиц достигал 14,4, а у больных с аллергическим синдромом он не превышал 3,5, что было значительно ниже, чем у здоровых. У больных с отягощенным анамнезом по аллергопатологии ИАЦР ФНО- $\alpha$  был ниже, чем у здоровых, но не имел достоверных различий с первой группой пациентов. Аналогичная картина наблюдалась при исследовании реактивности ИЛ-8. Так, ИАЦР ИЛ-8 у здоровых лиц составил 8,5. У больных с аллергическим синдромом и у лиц с отягощенным по аллергопатологии анамнезом выявлены его пониженные значения по сравнению с контролем.

Низкий уровень ИАЦР, который характерен для больных с аллергическим синдромом и больных с анамнезом, отягощенным по аллергопатологии, характеризует нарушение реактивности ИКК, обусловленное аллергическим процессом (табл. 1).

Результаты исследования показали, что ИАЦР является удобным тестом, который учитывает изменение реактивности ИКК под действием стимулятора, что позволяет определить их резервную способность вырабатывать цитокины. В связи с этим этот индекс может быть использован в качестве диагностического критерия. Если ИАЦР выше 3,5, диагностируется нормальное состояние без признаков аллергопатологии, при индексе меньше или равном 3,5 диагностируется возможность развития аллергического процесса.

Подтверждением диагностической значимости данного критерия явились результаты мониторинга больных с отягощенным анамнезом по аллергопатологии без клинических проявлений аллергического синдрома с ИАЦР менее 3,5 (вторая группа). У 45% из них через 2-2,5 года были обнаружены клинические проявления аллергопатологии: конъюнктивит,

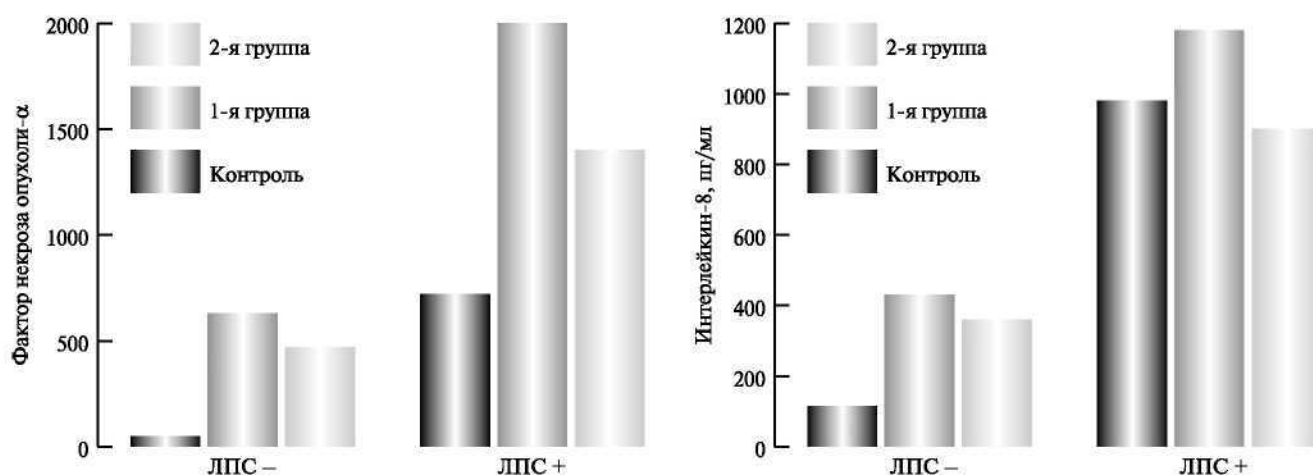


Рис. 1. Спонтанный и индуцированный синтез цитокинов иммунокомпетентными клетками.

Таблица 1

Динамика синтеза ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 при аллергических состояниях

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	
			первичное обследование	обследование через 2-2,5 года
<b>Фактор некроза опухоли-<math>\alpha</math></b>				
Нестимулированные ИКК, пг/мл	50,0 $\pm$ 4,0	630,0 $\pm$ 8,0*	475,0 $\pm$ 5,1*	680,0 $\pm$ 4,0*
Стимулированные ИКК, пг/мл	720,0 $\pm$ 9,0	2010,0 $\pm$ 17,2*	1410,0 $\pm$ 9,1*	1914,0 $\pm$ 8,0*
ИАЦР	14,4 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,1*	2,9 $\pm$ 0,1*	2,8 $\pm$ 0,1*
<b>Интерлейкин-8</b>				
Нестимулированные ИКК, пг/мл	115,0 $\pm$ 18,0	430,0 $\pm$ 4,0*	360,0 $\pm$ 4,2*	402,0 $\pm$ 4,0*
Стимулированные ИКК, пг/мл	980,0 $\pm$ 8,0	1181,0 $\pm$ 9,2	900,0 $\pm$ 24,0	924,0 $\pm$ 10,3
ИАЦР	8,5 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,2*	2,5 $\pm$ 0,3*	2,3 $\pm$ 0,1*

\* Различие статистически достоверно по сравнению с контролем.

слезотечение, кожные высыпания в виде крапивницы, слизистые выделения из носа (табл. 1). Кожные скарификационные пробы во всех случаях были положительными. Появление клинической симптоматики у лиц с низким ИАЦР свидетельствует в пользу прогностического значения выбранного критерия.

Способность клеток продуцировать цитокины — один из параметров иммунного ответа, представляющий безусловную ценность для характеристики иммунного статуса. ИАЦР позволяет достоверно выявлять аллергопатологию на доклиническом этапе, что делает перспективным использование этого показателя в клинической практике для выделения лиц группы риска по аллергическим заболеваниям.

#### Литература

1. Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Кочеткова Е.А. Система цитокинов и болезни органов дыхания // Тер. архив. - 2002. - № 11. - С. 94-99.
2. Исаченко Е.Г., Виткина Т.И., Геронина С.А., Бердышев Е.В. Спонтанный и липополисахаридиндуцированный синтез цитокинов клетками крови человека в норме и при аллергопатологиях // Иммунология. — 1999. - №5. - С. 37-39.
3. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
4. Котлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // Иммунология. — 1995. — №1. - С. 4-10.
5. Медуницин Н.В. Цитокины и аллергия // Иммунология. - 1999. - №5. - С. 5-9.
6. Пальцев М.А. Цитокины от теории к практике // Вестн. РАН. - 1996. - Т. 66, № 12. - С. 1079-1084.
7. Патент 2192008RU, МПК 7G 01 № 33/50: Способ прогнозирования развития аллергопатологии на доклиническом этапе / Е.Г. Исаченко, Т.И. Виткина, Е.В. Бердышев. - Оpubл. 27.10.2002, Бюл. № 30.
8. Тоголян А.А. Роль хемокинов и их рецепторов в им-

мунорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 7-15.

9. Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. Клетки иммунной системы. - СПб.: Наука, 2001.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999.
11. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2003. - Т. 2, № 1. - С. 3-13.
12. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2003. - Т. 2, № 2. - С. 3-11.
13. Bendelac A., Schwartz R.H. CD4+ and CD8+ T cells acquire specific lymphokine secretion potentials during thymic maturation // Nature. — 1991. — Vol. 353. — P. 68-71.
14. Bienvenu J., Doche C., Gutowski M.C. et al. Production of Proinflammatory Cytokines and Cytokines Involved in the Th1/Th2 Balance Is Modulated by Pentoxifylline // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1995. - Vol. 25 (S2) - P. 80-84.
15. Murphy M., Hyun W., Hunte B. et al. A role of TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$  in regulation of IL-4-induced human thymocyte proliferation in vitro. Heightened sensitivity in the Down syndrome thymus // Pediatr. Res. — 1992. — Vol. 32. - P. 269-276.

Поступила в редакцию 29.03.04.

#### ESTIMATION OF RESERVE OPPORTUNITIES IMMUNOCOMPETENT OF CELLS

E.G. Isachenko  
Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment,  
Siberian Department of Academy of Medical of Russia  
(Vladivostok)

Summary — It is shown, that low a parameter the index of activity cytokine regulation allows to reveal authentically in early terms allergic diseases on not clinical a stage of development of disease. The index of activity cytokine regulation allows to define ability of cells to produce cytokines as one of parameters of the immune answer which represents unconditional value for the characteristic of the immune status as one of criteria of revealed biological defects at early stages of disease.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 79-81.