

УДК 612.017.: 61 – 008]: 57.083.3: [.615: 612.017.1]: 616- 022: 578.825.1

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭБВИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦИЮ  
ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ  
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Дранник Г.Н., Свидро Е.В., Курченко А.И., Вагалюк Л.Н., Фесенкова В.И.,  
Савченко В.С.

Национальный медуниверситет им. А.А. Богомольца, Институт урологии АМН  
Украины

В продолжение начатого предыдущей публикацией рассказа о клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии больных персистирующей инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ или HSV1 и 2), с частыми и длительно протекающими рецидивами (см. статью в №2 за текущий год) в настоящем сообщении позволим себе обратить ваше внимание на результаты, полученные у данных пациентов при осуществлении углубленного иммунологического исследования.

Таким образом, целью этой статьи является информирование об изученных нами иммунотропных качествах нового отечественного иммунокорректора «Эрбисола УЛЬТРАфарм», демонстрирующего довольно высокую клиническую эффективность при его применении у больных герпетической инфекцией в комплексе с традиционной терапией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании приняли участие 93 больных ВПГ-инфекцией с верифицированным ПЦР и иммуноферментным методом (выявление возбудителя и антител к нему) диагнозом.[согласно 1], разделенных на исследуемую (группа И – 55 пациентов) и контрольную (группа К из 38 больных) группы, сформированные по принципу сопоставимости лиц в обеих группах (демографические критерии, особенности клинического течения заболевания и т.д.). Следует отметить, что использованные схемы лечения – для пациентов группы контроля были исключительно традиционного содержания [2,3], а в исследуемой группе – с дополнительным включением ежедневных внутримышечных введений 2,0 раствора иммуномодулятора Эрбисол УЛЬТРАфарм (НПЦ «Эрбис», г. Киев) по 20 инъекций на курс.

Для проведения исследования цитокинопродуцирующей функции у клеток иммунной системы в отношении ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 и -10 использовалась периферическая кровь пациентов, страдающих персистирующей ВПГ-инфекцией с числом рецидивов в среднем  $5,3 \pm 1,4$  (HSV1) и  $2,7 \pm 0,6$  (HSV2).случая, которую извлекали из локтевой вены в 1-й и 21-й дни от начала лечения. Для обозначения границ нормы по определяемым параметрам использовали данные 15 практически здоровых доноров соответствующей возрастной группы (напомним, в среднем пациенты гр. И были в возрасте  $36,1 \pm 2,4$  г., а в гр. К –  $39,3 \pm 2,9$  г.).

Спонтанную и митогенстимулированную продукцию цитокинов определяли в клеточных супернантатах с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы DIACON Research (Франция) на аппарате STAT-Fax-303 Plus.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 9,0 for Windows 2000 на ПК IBM Pentium II. При оценке полученных значений высчитывали следующие параметры: средние значения, ошибку средней, стандартное отклонение, критерий достоверности Стьюдента. Для дополнительного контроля достоверности полученных значений их обработку производили с использованием непараметрических статистических методов: метод Манна-Уитни с поправкой Йейтса – для оценки различий данных по продукции цитокинов в наблюдаемых группах, метод Уилкоксона – для оценки эффективности лечения [4].

В своем выборе направления исследования на изучение состояния цитокинового синтеза и выборе их спектра мы ориентировались на литературные сообщения о наличии у больных герпетической инфекцией дефектов, обнаруживаемых при определении содержания медиаторов иммунитета в различных биологических средах (сыворотка крови, ликвор, содержимое везикул, слюна и т.д.), а также уровня способности клеток, извлеченных из центральных и периферических органов иммунитета, различных тканей, к цитокиновой продукции [5,6]. Вторым ориентиром послужили общеизвестные сведения о ведущей роли клеточного варианта иммунного ответа в противовирусном, в том числе противогерпетическом, иммунитете. И, наконец, третьим вектором в поиске иммунных повреждений были собственные данные о характере изменений цитокинопродуцирующей функции клеток под воздействием на них *in vitro* различных разведений препарата Эрбисол УЛЬТРАфарм.

Рис. 1. Средние уровни продукции ИФН-гамма Т-хелперами у больных HSV-инфекцией на фоне терапии (М+/-m, пкг/мл).

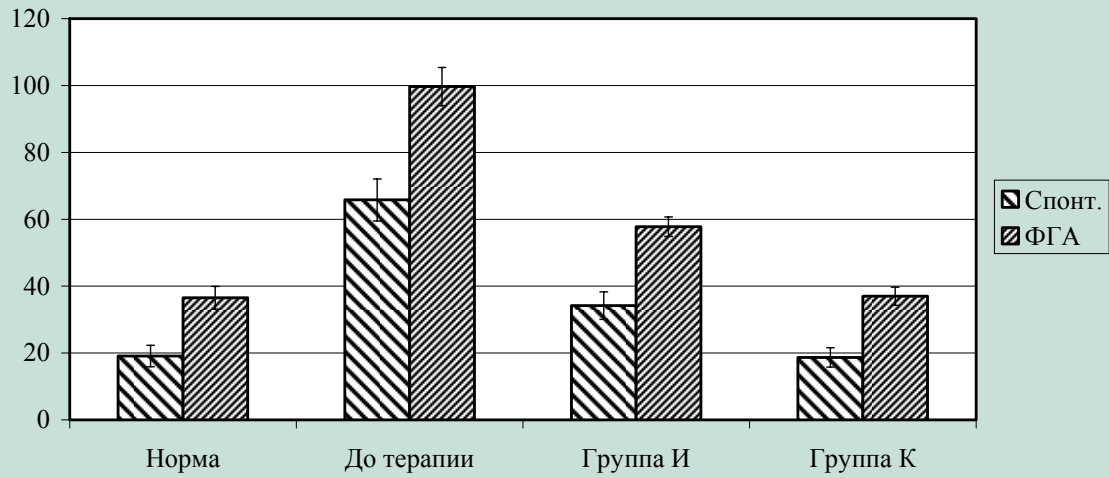


Рис.2. Средние уровни продукции моноцитами ИЛ-12 у больных HSV-инфекцией на фоне терапии (М+/-m, пкг/мл).

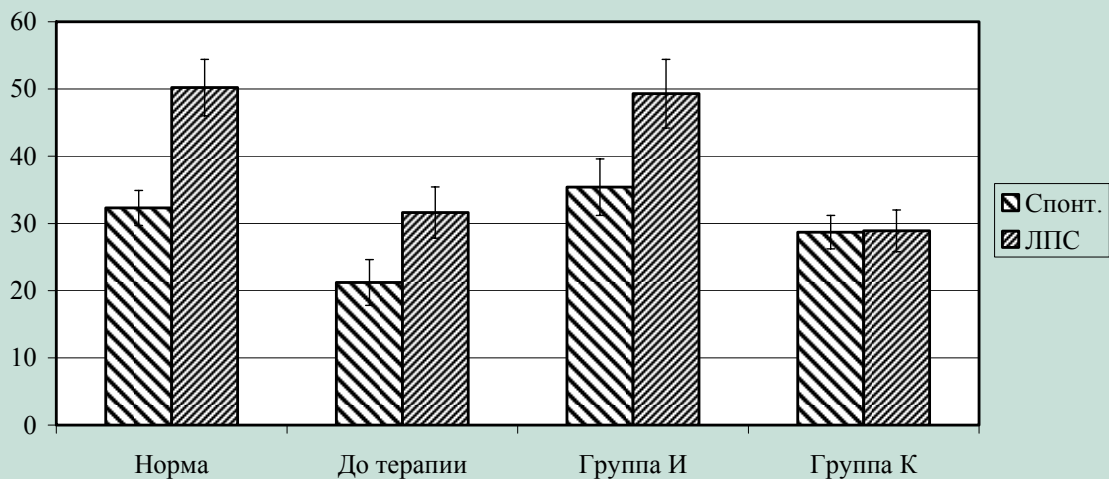
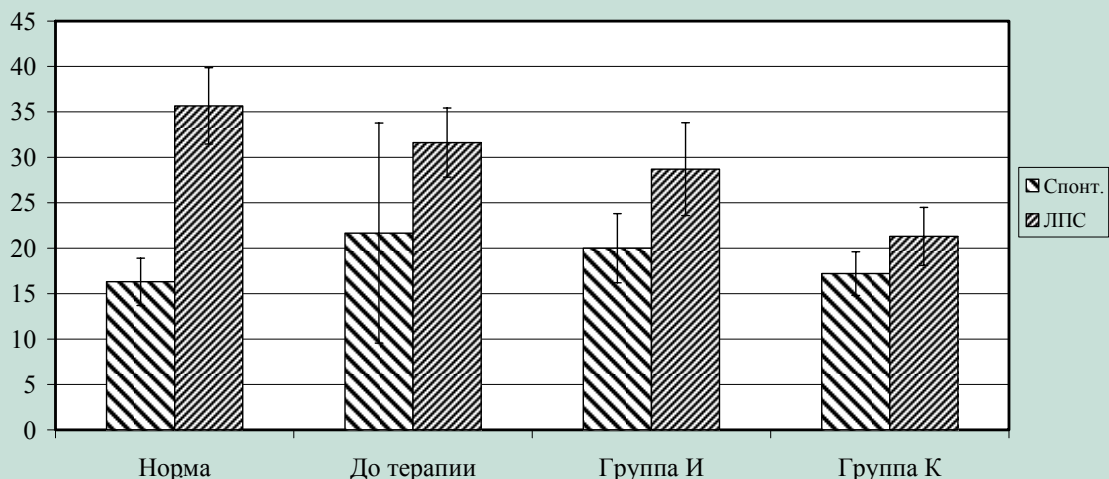


Рис.3. Средние уровни продукции ФНО-альфа моноцитами у больных HSV-инфекцией на фоне терапии (М+/-m, пкг/мл).



Итак, главный акцент в работе был сделан на определении возможной активности иммуномодулятора в отношении моноцитов – устанавливали уровни спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции данными клетками ФНО- $\alpha$  и ИЛ-12, кроме того, изучали выраженность нестимулированного и ФГА-индуцированного синтеза различными видами CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 и ИЛ-10 (анализ по последним двум факторам будет изложен в следующей публикации). Изучение цитокинового профиля больных рецидивирующей герпетической инфекцией показало, что до лечения у больных имели место: значительно сниженные показатели спонтанной и ФГА-индуцированной продукции CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами в отношении ИФН- $\gamma$  (средние значения иллюстрирует Рис.1. – 19,12 $\pm$ 3,2 и 36,5 $\pm$ 3,4 пкг/мл при норме 65,8 $\pm$ 6,3 и 99,7 $\pm$ 5,7 пкг/мл соответственно), менее значительно был угнетен синтез моноцитами ИЛ-12 (в среднем, как видно из Рис. 2., уровень спонтанной продукции составлял 21,23 $\pm$ 3,4, а ЛПС-стимулированной - 31,62 $\pm$ 3,8 при нормальных величинах в пределах 32,3 $\pm$ 2,6 и 50,2 $\pm$ 4,2 пкг/мл соответственно). В то же время спонтанная ФНО- $\alpha$ -продуцирующая способность моноцитов оказалась недостоверно ( $p < 0,05$ ) повышенной (Рис.3.) и равнялась 21,66 $\pm$ 12,1 в сравнении со здоровыми лицами – 16,3 $\pm$ 4,6 пкг/мл, митогениндуцированная продукция – практически не была изменена - 31,88 $\pm$ 4,8 при норме в 35,67 $\pm$ 2,4 пкг/мл.

Ситуация после проведенной терапии была оценена также с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (T) с поправкой Йейтса ( $\mu_T$ ,  $\sigma_T$ ,  $z$ ), что позволило выявить различия в изменчивости иммунологических параметров, вызванные разницей в осуществленном лечении. Наиболее четкие признаки достоверного отличия показателей в контроле и исследуемой группе после окончания терапии были в отношении спонтанной продукции ИФН- $\gamma$  Т-хелперами 1 типа, а также неиндуцированной и ЛПС-активированной продукции ИЛ-12 моноцитами.

Необходимо вспомнить об особом предназначении ИФН- $\gamma$  при герпесе [5] – влияя на зараженные вирусом моноциты, особого рода резервуары, хранящие возбудитель и распространяющие его в организме в условиях недоступности HSV действию других факторов иммунитета, он обеспечивает завершенность фагоцитоза, т.е. приводит к гибели агента, доселе присутствующего в фаголизосомах в неповрежденном виде. Нельзя пренебречь и потенцирующим воздействием данного

лимфокина относительно иных видов клеточной цитотоксичности, особенно у НКК и CD8<sup>+</sup>-клеток. Потому вызванная Эрбисолом УЛЬТРАфарм успешная межклеточная кооперация (Т-хелперы через ИФН- $\gamma$  активируют киллинговые эффекты моноцитов, а последние, в свою очередь, приводят к ИЛ-12-зависимому возрастанию числа самих CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 1 типа и оптимизируют опосредованные ими виды иммунного ответа) в ходе реализации анти-HSV-иммунитета, демонстрируемая результатами нашего исследования, утверждает нас в правильности применения данного иммунокорректора при ВПГ-инфекции.

Корреляция изменений иммунологических признаков с видом осуществленной терапии определялось с учетом непараметрического коэффициента Уилкоксона (W), который засвидетельствовал, что убедительнее всего терапия препаратом Эрбисол УЛЬТРАфарм влияла на увеличение обоих видов продукции ИЛ-12, также обратила на себя внимание обратная корреляция между уровнем спонтанного синтеза ФНО- $\alpha$  и характером лекарственных воздействий.

Представляется важным, что уровни продукции ФНО- $\alpha$  мы имели возможность выявлять и на 8-й день от начала терапии – был зафиксирован существенный прирост преимущественно спонтанного синтеза, однако по истечении третьей недели уже определялись величины ниже, чем в 1-й день. Возможно, это свидетельствует об истинно корригирующем влиянии Эрбисола УЛЬТРАфарм на иммунные реакции, руководимые Т-лимфоцитами через цитокиновые команды – предполагаем, что при отсутствии потребности в поддержании высокой активности воспалительной реакции иммуномодулятор перестал оказывать существенное влияние на начальные этапы воспаления, в большей степени определяя напряженность работы киллерных клеток, призванных уничтожать инфицированные вирусом клетки.

Поскольку возрастание моноцитарной ИЛ-12-продукции, спонтанного синтеза ИФН- $\gamma$  у Т-хелперов 1 типа и нестимулированной продукции ФНО- $\alpha$  моноцитами клинически сочетались с более благоприятным течением герпес-вирусной инфекции на протяжении полугода с момента окончания терапии следует задуматься о необходимости оценки этих показателей у всех лиц с частыми и длительно рецидивирующими HSV-заболеваниями с тем, чтобы удостовериться в необходимости иммунотерапевтического вмешательства в лечебный процесс.

Таким образом, основываясь на результатах сделанной работы можно сделать

### **ВЫВОДЫ**

1. Во время активации персистирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, сопровождающейся частым и длительным рецидивированием, наблюдается угнетение способности моноцитов к спонтанному и индуцированному синтезу ИЛ-12 и спонтанной ИФН- $\gamma$ -продукции у Т-хелперов 1 типа.
2. Выраженность этих нарушений прямо коррелирует с риском развития частых и длительных рецидивов инфекции простого герпеса.
3. Назначение Эрбисола УЛЬТРАфарм при HSV-индуцированных заболеваниях приводит у большинства пациентов к коррекции дисбаланса в продукции ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$ , преимущественно происходит стимуляция спонтанной ИФН- $\gamma$ -синтезирующей способности Т-хелперов 1 типа на фоне увеличения нестимулированной и ЛПС-индуцированной способности моноцитов к продукции ИЛ-12.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ. – Бюлетень ВОЗ. - 2001.- Т.69. - №3. - С.11-19.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. / М.: Мед. лит. – 2004. – 272 с.
3. Марченко Л.А., Лушкова И.П., Шуршалина А.В. Лечение больных с рецидивирующим генитальным герпесом.// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3. - №6. – С. 90-93.
4. Стентон Гланц Медико-биологическая статистика./ М.: Практика. – 1999. – 463 с.
5. Сухих Г.Т., Лазарев В.А. Генитальный герпес: состояние иммунитета в разные периоды инфекционного процесса.// Terra Medica. - 2001. - №4. – С. 12-14.
6. Хорошилова Н.В., Сетдикова Н.К., Трофимова Е.И. Особенности иммунного статуса у больных с хронической вирусной инфекцией.// Рус. ж. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы. – 1998. - №2. – С.34-35.

## **РЕЗЮМЕ**

### **ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФАРМ НА ПРОДУКЦІЮ ФНП- $\alpha$ , ІЛ-12 ТА ІФН- $\gamma$ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ.**

Драннік Г., Свідро О., Курченко А., Вагалюк Л., Фесенкова В., Савченко В.

Встановлено, що призначення Ербісола® УЛЬТРАфарм пацієнтам з рецидивуючою герпетичною інфекцією у комплексі з ацикловіром сприяє стимуляції спонтанної ІФН- $\gamma$ -синтезуючої здатності Т-хелперів 1 типу і збільшенню нестимульованої та ЛПС-індукованої продукції ІЛ-12 моноцитами.

## **SUMMARY**

### **AN INFLUENCE OF PREPARATION ERBISOL® ULTRAPHARM APPLICATION ON TNF- $\alpha$ , IL-12 AND IFN- $\gamma$ IN THE PATIENTS WITH RELAPSES OF HVS-INFECTION/**

**Drannik G., Swidro O., Kurchenko A., Vagaluk L, Fesenkova V., Savchenko V.**

It has been established that the prescription of erbisol ultrapharm in the patients with relapses of Herpes simplex infection in complex therapy with acyclovir is a stimulating the spontaneous ability of Th1-cells to IFN- $\gamma$ -production and increase it and LPS-inductory ability of monocytes in respect of IL-12/