

рида *S. thyphi* (ЛПС - Sigma, USA) изолированно и на фоне предварительного блокирования активности симпатического (пропранолол в дозе 0,5 мг/кг массы) или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (платифилин в дозе 0,2 мг/кг массы). Выведение из эксперимента проводили передозировкой нембутала спустя 12 и 24 ч после введения ЛПС. В гомогенатах ткани печени определяли активность ацилазы, как показателя токсического повреждения органа [Фролов В.И. с соавт., 1991], активности триацилглицероллипазы, фосфолипазы А<sub>2</sub>, лецитин: холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ), общее содержание и спектр липидов, содержание продуктов их перекисного окисления. Морфологическое исследование включало изучение ткани печени в окрасках гематоксилином и эозином, суданом III, нильским голубым, кармином, по Нисслию, Браше, Фельгену с цитоморфометрией наиболее биологически информативных показателей. Морфометрические и биохимические данные были подвергнуты корреляционному анализу.

Как показали результаты исследования, эндотоксемия сопровождалась резким снижением активности ацилазы печени, увеличением содержания в ней липидов за счет накопления триацилглицеридов, свободного и эстерифицированного холестерина, активацией тканевых липаз, депрессией активности ЛХАТ, накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов. Это находилось в прямой взаимосвязи с истощением депо гликогена, развитием жировой дистрофии и некроза гепатоцитов, активации регенерации и гипертрофии клеток Купфера. Как в условиях преобладания активности парасимпатической, так и, в особенности, при преобладании активности симпатической нервной системы метаболические нарушения и морфологические проявления повреждения печени при эндотоксикозе были выражены в большей степени, чем в отсутствие применения адрено- или холиноблокаторов.

Полученные данные развивают концепцию местного вегетативного дисбаланса как одного из ведущих звеньев пато- и морфогенеза повреждений печени при эндотоксикозе.

### **Иммуно-биологическая реактивность здоровых жителей крайнего северо-западного региона России**

Царевский Л. П., Романцов М. Г.

*Северо-Западная академия госслужбы Калининград, кафедра социальной медицины; Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург*

Уровень иммунологической реактивности является индикатором состояния систем жизнеобеспечения – основы здоровья человека. Описаны разнообразные типы иммунного статуса при стрессе, действие экологических и социальных факторов. Однако клеточно-гуморальные колебания, наблюдаемые при нарушениях адаптации и в дискомфортной среде проживания не могут расцениваться исключительно как проявления влияния внешней среды на организм. Известно, что уровень иммунологической реактивности человека является генетически детерминированным фактором и зависит от целого ряда конституциональных параметров.

**Цель работы** – провести сопоставления данных комплексной оценки иммунного и метаболического статуса жителей г. Калининграда (n =98), результатов анкетирования по выявлению иммунной недостаточности (n=145) и данных определения фенотипа HLA-антигенов (n=420), полученных современными методами анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Для иммунного статуса жителей города характерны низкие показатели клеточного звена иммунитета. Содержание Т-лимфоцитов -  $45,3 \pm 1,6$  %. ( $p < 0,05$ , в сравнении с данными у жителей соседних регионов). Это же касается CD4+ (Т-хелперов), что составило  $20,2 \pm 1,2$  %. Наличие на мембране лимфоцита кластера дифференцировки CD8+ типично для клеток с цитотоксической и супрессорной активностью: число их было снижено ( $14,7 \pm 0,9$  %) в сравнении с данными по другим регионам. Сходная тенденция установлена по индексу отношений между Т-хелперами и Т-супрессорами.

Анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил иные тенденции. Содержание В-лимфоцитов составило  $6,1 \pm 0,52$  %, что достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) показателей гг. Санкт-Петербурга, Витебска, Москвы. Однако функции этих клеток достаточно высоки и содержание основных классов сывороточных IgA, IgM и IgG не отличалось от их уровня у жителей других климато-географических регионов.

Функциональная активность лейкоцитов определялась по основным показателям фагоцитоза:

фагоцитарный показатель равен  $68,05 \pm 1,8$  %, фагоцитарное число –  $4,6 \pm 0,2$ , интегральный фагоцитарный индекс –  $3,15 \pm 0,018$  %, что незначительно отличается от «нормативных» значений для жителей Северо-Западного региона и Республики Беларусь. Активность миелопероксидазы в промиелоцитах у женщин составила  $1,745 \pm 0,001$ , а у мужчин –  $1,134 \pm 0,001$ . Средний цитохимический коэффициент содержания катионных белков составил  $0,209 \pm 0,003$ . У 24,6 % обследованных обнаружены дисфункции метаболизма иммунных клеток с преобладанием кислород-зависимых факторов микробицидности фагоцитарной системы. Подтверждено положение о прямой зависимости между функциональной активностью иммунокомпетентных клеток и уровнем их метаболизма. Все это свидетельствует о нарушениях фагоцитарного звена иммунитета и может быть обозначено как *региональный синдром гипорезистентности*. Картина изменений Т-звена иммунитета вполне укладывается в так называемый *супрессивный тип* иммунного статуса как вариант нарушений иммунорезистентности.

Результаты анкетирования выявили неоднородность иммунологической недостаточности, что составило группы риска по инфекционному, атопическому и аутоиммунному синдромам нарушений иммунитета.

*Инфекционный синдром* иммунологической недостаточности выявлен в 67,3 % случаев. Основные проявления этого синдрома: хронические неспецифические заболевания легких и острые респираторно-вирусные инфекции бактериальные, грибковые инфекции кожи, афтозные стоматиты, дисбактериозы, урогенитальные инфекции, лимфоаденопатии и лихорадка невыясненной этиологии.

Признаки *атопического синдрома* с иммунными нарушениями установлен у 25,4 % обследованных. Клинически это аллергические заболевания кожи (атопический дерматит), дыхательных путей (аллергический ринит, поллиноз) и реакции на различные антигены, в частности медикаменты (анафилактический тип лекарственной аллергии).

*Аутоиммунный синдром* иммунологической недостаточности обнаружен у 7,1 % лиц с нарушениями иммунитета. В формировании аутоиммунного синдрома немаловажную роль играет травма и заболевания почек. Первона-

чальная посттравматическая недостаточность сопровождается образованием аутоантигенов и переходом в иммунное поражение. У лиц с аутоиммунным синдромом выражена связь с наличием в семье наследственных и аутоиммунных заболеваний.

Выявленные синдромы иммунологической недостаточности – это определенные функциональные фенотипы иммунорезистентности. По-видимому, в основе типологии лежат гено- и фенотипические индивидуальные характеристики иммунных нарушений. Важным представляется изучение ассоциаций между HLA-антигенами и типами клеточно-метаболических реакций при различных синдромах иммунологической недостаточности.

В этой связи интерес представляет изучение особенностей иммунного ответа на иммунизацию, в частности, стафилококковым анатоксином, ассоциированного с системой HLA-антигенов. Фактический материал в пользу связи системы HLA с генами иммунного ответа накоплен при изучении силы иммунного ответа в зависимости от HLA-фенотипа при иммунизации различными антигенами. Этот классический подход позволил говорить о феномене генетической регуляции иммунного ответа и его специфичности у человека по отношению к целому ряду бактериальных, вирусных и других сложных белковых антигенов.

Проведен анализ фенотипа антигенов-HLA крови доноров и лиц с различными синдромами иммунологической недостаточности. Предварительно был определен фенотип HLA антигенов у доноров по группам крови: 0I группы – 155 человек, A1I группа – 135, B11I – 130 (n=420). Обследованные доноры составили две группы.

В первую группу вошли доноры со слабым иммунным ответом на иммунизацию стафилококковым анатоксином (титр антител до 3 ME).

Вторая группа – лица с сильным иммунным ответом (титр антител больше 6 ME). Установлены часто встречающиеся фенотипы HLA.

Распределение антигенов-HLA в группе слабо отвечающих доноров показало, что в фенотипе данной группы лиц выявлялись антигены-HLA по локусу – A2 (52,94 %), A3 (17,65 %), а по локусу B – B7 (41,18 %), по локусу C – C3 (17,65 %), C4 (17,65 %). Реже встречались антигены HLA-A1, B8, B15, B16, B18, а антиген B22 вообще не обнаружен. При этом достоверно значимыми являются положительные ассоциативные связи HLA-B7 ( $p < 0,05$ , RR=2,1) и отрицательные ассоциативные связи низкого иммунного ответа с антигенами HLA-A1 ( $p = 0,01$ , RR=0,3), B15 ( $p = 0,02$ , RR=0,2).

Результаты вычисления частот HLA-гаплотипов и величин неравновесного сцепления показали, что наиболее часто в данной группе лиц встречались гаплотипы HLA-A2B7, A9B8, 2B35, A2B5, A10B40. Причем гаплотип A2B8 имеет не только высокий уровень распространенности, но и высокий показатель неравновесного сцепления аллелей. При этом у слабо отвечающих доноров в сравнение со здоровыми достоверно чаще определялись гаплотипы A2B35, A9B8, A2B7 и реже – HLA-A1B5, A2B16, A2B15.

Распределение антигенов-HLA у высоко отвечающих на анатоксин доноров показало, что в данной группе определялись все антигены HLA-A и B локусов. При этом чаще обнаруживались фенотипы антигенов HLA-A1, A2, A9, A10. Антигены A3 определялись в 46,15 % случаев, а A2 - 46,15 %. Сходная частота обнаружения HLA-антигены по локусу B – B7 (46,15 %), B35 (38,46 %), а по локусу C – C4 (38, 46 %). Редко обнаруживались антигены HLA-A19, B16, B17, B18, B21, B40 и B41.

С целью изучения аспектов генетической детерминации иммунологической недостаточности, проведено исследование роли факторов HLA-ассоциированной предрасположенности в инициации инфекционного, атопического и аутоиммунного синдромов. В исследуемых группах определялись практически все идентифицируемые антигены-HLA-A, -B, -DR локусов, за исключением антигенов HLA-B15, B41, которые не были обнаружены в фенотипе обследуемых. Сравнительный анализ результатов исследования показал, что у лиц с инфекционным синдромом преобладали в фенотипах антигены HLA-A1, A2, B7, B14, B18, B21, B27, DR4, частота которых существенно отличалась от частоты этих антигенов в группе здоровых лиц. По результатам вычисления частот HLA-гаплотипов и величин неравновесного сцепления для аллелей A и B наиболее распространенными в данной группе лиц являлись гаплотипы HLA-A1B5, A2B7, A2B27, A1B8. У лиц с атопическим и аутоиммунным синдромами имелись различия в распределении HLA-антигенов, обусловленные наследственной отягощенности аллергическими заболеваниями. У этих лиц чаще встречались антигены HLA-A3, DR5, A19, B22, DR7, B8. Для B8 и соответствующих гаплотипов с B8 характерен

высокий, гиперергический иммунный ответ по гуморальному типу.

Следовательно, обнаружена высокая частота встречаемости фенотипов HLA – A1, B7, A3, B35. Так, для B35 характерно нарушения гомеостаза микроэлементов и синтеза белков. Положительная ассоциация имела между фенотипами иммунорезистентности с определенными типами метаболизма и антигенами гистосовместимости (антигены-HLA). По-видимому, при клинически выраженных атопическом и аутоиммунном синдромах иммунологической недостаточности для каждой семьи должен выявляться “собственный” HLA-гаплотип. По нашим наблюдениям, варианты иммунорезистентности, определяемые иммунологическими сдвигами и клеточно-метаболическими изменениями, ассоциированы с фенотипом HLA-антигенов, которые детерминируют антигенные, рецепторные и регуляторные функции. что, по-видимому, может служить маркером доклинических нарушений иммунитета, предрасположенности к возникновению и особенностями течения разнообразных синдромов иммунологической недостаточности.

**Заключение.** Показана важность комплексного исследования системы иммунитета, включающего показатели иммунного статуса, метаболической активности (типами метаболизма) иммунокомпетентных клеток и ассоциации их с антигенами гистосовместимости, или системой HLA-антигенов. Особенностью иммунограммы у здоровых жителей г. Калининграда является супрессивный вариант иммунного дисбаланса. Установлено распространение иммунологической недостаточности в целом и отдельно в инфекционном, атопическом и аутоиммунном синдромах, что открывает возможности для выделения функциональных фенотипов иммунорезистентности, тесно сопряженных с антигенами-HLA, и разработки дифференцированного подхода к оценке состояния здоровья и донологических состояний.

#### **Иммунореставрация у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких с использованием изофона**

Челнокова О.Г., Кирик Б.С.

*Ярославская государственная медицинская академия, кафедра туберкулеза, Ярославль*

Рост частоты встречаемости остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза до 20% среди впервые выявленных больных и неудовле-