

- кишечных инфекций, распространяемых водным путем. Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 2010.
10. Ларцева Л.В., Обухова О.В., Бармин А.Н. Экологическая и биологическая опасность резистентности условно-патогенной микрофлоры к антибиотикам. *Российский журнал прикладной экологии*. 2015, 4: 47-52.
 11. Обухова О.В., Ларцева Л.В. Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от судака (*stizostedion lucioperca*), и воды в местах его обитания. *Вестник АГТУ. Сер.: рыбное хозяйство*. 2013, 1: 65-74.
 12. Обухова О.В., Ларцева Л.В. Особенности антибиотикорезистентности энтеробактерий в дельте р. Волги. *Гигиена и санитария*. 2014, 3: 21-23.
 13. Решетнева И.Т., Перьянова О.В., Дмитриева Г.М., Остапова Т.С. Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края. *Гигиена и санитария*. 2015, 2: 35-38.
 14. Тымчук С.Н., Ларин В.Е., Соколов Д.М. Наиболее значимые санитарно-микробиологические показатели оценки качества питьевой воды. *Водоснабжение и санитарная техника*. 2013, 11: 8-14.
 15. Alzahrani A.M., Gherbawy Y. A. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains isolated from water springs in Al-Ahsa Region. *African J. Microbiol. Res.* 2011, 5: 123-130.
 16. Czekalski N., Berthold T., Caucci S. et al. Increased levels of multiresistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into lake Geneva, Switzerland. *Front. Microbiol.* 2012, 3: 1-17.
 17. Magiorakas A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012, 3: 268-281.
 18. Pereira A., Santos A., Tacão M. Genetic diversity and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* from Tagus estuary. *Portugal Science Total Environment*. 2013, 1: 65-71.
 19. Yang Y., Zhang T., Zhang X. et al. Quantification and characterization of β -lactam resistance genes in 15 sewage treatment plants from East Asia and North America. *Applied Microbiology Biotechnology*. 2012, 5: 1351-1358.

Поступила 07.03 17

Контактная информация: Тришина Алена Викторовна, к.б.н.,
344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (863)234-23-11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

Л.И.Краснопрошина, Т.А.Серова, Е.П.Фошина, И.В.Бишева, С.А.Сходова

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ИММУНОВАК ВП-4

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

Цель. Изучение динамики иммунологических показателей у больных с хроническими бактериальными инфекциями при разных схемах введения вакцины Иммуновак ВП-4. *Материалы и методы.* У больных (20 чел., 18 — 50 лет), распределенных в две группы по типу введения вакцины, дважды (до и через 0,5 — 1,5 месяца после курса вакцинотерапии) оценивали параметры системного иммунитета и уровень специфических антител различных изотипов в сыворотке крови и слюне к вакцинным антигенам *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. *Результаты.* Местная вакцинация приводила к повышению только уровня IgA в слюне к обоим бактериальным антигенам, при этом показатели системного иммунитета до и после вакцинации не различались. Подкожная вакцинация повышала уровень сывороточных антител А- и G-изотипов к обоим бактериальным антигенам, нормализовывала сниженный уровень CD8⁺-лимфоцитов и повышенное значение иммунорегуляторного индекса; наблюдалась тенденция к повышению процента CD3⁺ Т-клеток и снижению процента CD4⁺ Т-хелперов. *Заключение.* Для получения комплекс-

ного эффекта вакцинотерапии необходимо разработать оптимальную схему ее сочетанного применения, которая даст возможность одновременно достичь долгосрочного не только местного, но и системного антибактериального иммунитета, а также проявить ее иммуномодулирующее действие в отношении клеточного звена.

Журн. микробиол., 2017, № 4, С. 23—30

Ключевые слова: Иммуновак ВП-4, схемы вакцинотерапии, антибактериальный иммунитет, динамика иммунологических показателей

L.I.Krasnoproshina, T.A.Serova, E.P.Foshina, I.V.Bisheva, S.A.Skhodova

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE DURING VARIOUS SCHEMES OF USE OF BACTERIAL THERAPEUTIC VACCINE IMMUNOVAC VP-4

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Aim. Study the dynamics of immunologic parameters in patients with chronic bacterial infections during various schemes of administration of Immunovac VP-4 vaccine. *Materials and methods.* Parameters of systemic immunity and levels of specific antibodies of various isotypes in blood sera and saliva against vaccine antigens of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* were evaluated in patients (20 individuals, 18 — 50 years of age) distributed into 2 groups by vaccine administration type twice (before and 0,5 — 1,5 months after vaccine therapy course). *Results.* Local vaccination resulted in an increase of only IgA levels in saliva and both bacterial antigens, whereas parameters of systemic immunity before and after vaccination did not differ. Subcutaneous vaccination increased the level of sera antibodies of A- and G- isotypes against both bacterial antigens, normalized the decreased level of CD8⁺ lymphocytes and an increased value of the immune regulating index; a tendency of increase of the percentage of CD3⁺ T-cells and reduction of the percentage of CD4⁺ T-helpers was observed. *Conclusion.* An optimal scheme of a combined vaccine therapy should be developed to obtain a complex effect, that would allow to simultaneously reach long-term local and systemic antibacterial immunity, as well as show immune modulating effect regarding cell compartment.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 4, P. 23—30

Key words: Immunovac VP-4, vaccine therapy schemes, antibacterial immunity, dynamics of immunologic parameters

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий клинические иммунологи и врачи других специальностей констатируют значительный рост числа больных различными рецидивирующими инфекционно-воспалительными заболеваниями, вызванными наиболее распространенными условно патогенными возбудителями гнойно-воспалительных процессов, такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* [2]. При этом у данных пациентов выявляются определенные нарушения в функционировании как системного, так и местного иммунитета, а также изменение микробиоценоза слизистых оболочек в сторону преобладания условно патогенной флоры, что ведет к затяжному и хроническому течению заболевания [6]. Такие пациенты нуждаются в проведении иммуномодулирующей терапии, и наиболее перспективным для этой группы больных можно считать применение иммуномодуляторов бактериальной природы.

Приоритетное место среди таких препаратов занимают терапевтические бактериальные вакцины (Бронхомунал, Имудон, ИРС-19, Рузам, Паспат), содержащие лизаты одного или нескольких видов условно патогенных микро-

организмов. Механизм действия препаратов бактериальной природы связан не только с активацией выработки специфических антител, но и с иммуномодулирующим воздействием на клеточное звено иммунной системы. Бактериальные вакцины, стимулируя врожденный и адаптивный иммунитет, в то же время, являются истинными иммуномодуляторами, так как усиливают иммунный ответ только при его недостаточности и подавляют иммунные реакции при их избыточности [5].

Наряду с вышеперечисленными зарубежными препаратами для терапии и профилактики воспалительных заболеваний бактериальной природы применяется первая отечественная бактериальная терапевтическая поликомпонентная вакцина Иммуовак ВП-4, разработанная в НИИВС им. И.И. Мечникова под руководством проф. Н.Б. Егоровой. Иммуовак ВП-4 включает в себя лизаты четырех условно патогенных микроорганизмов (*S.aureus*, *K.pneumoniae*, *P.vulgaris*, *E.coli*), которые содержат так называемые молекулы патоген-ассоциированных образов (PAMPs — pathogen-associated-molecular-patterns), представленные липополисахаридами, пептидогликанами, тейхоевыми кислотами и белковыми антигенами клеточных стенок. Так как PAMPs могут синтезироваться только микроорганизмами, их распознавание PAMPs-рецепторами врожденного иммунитета сигнализирует о присутствии в организме бактериальной инфекции, что приводит к запуску начальных этапов иммунного ответа [3]. Высокий терапевтический эффект применения Иммуовак ВП-4 при различных нозологических формах инфекционных [1, 9, 10] и неинфекционных [4, 7] патологий человека, скорее всего, обусловлен широким спектром механизмов ее воздействия на иммунную систему. К таким механизмам, вероятно, в первую очередь относится активация врожденного иммунитета через содержащуюся в препарате оптимальную комбинацию PAMPs молекул — агонистов TLRs [3], программирование дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-типу [8], нормализация фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов [10] и абсолютного количества лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD72⁺, CD16⁺ [4, 8, 9].

В настоящее время разрешены две схемы применения вакцины Иммуовак ВП-4: инъекционная (5 — 7 подкожных введений) только для взрослых и назально-оральная комбинированная вакцинация (апликация препарата на слизистую носа с последующим приемом внутрь в виде капель) для детей и взрослых. Однако полученные к настоящему времени данные о влиянии способа введения Иммуовак ВП-4 на параметры иммунного статуса не дают возможности выбрать оптимальную схему применения вакцины при тех или иных его индивидуальных показателях у больных инфекционно-воспалительными заболеваниями. Исходя из этого, существует необходимость проведения комплексного сравнительного изучения воздействия Иммуовак ВП-4 на параметры системного и местного иммунитета при разных схемах ее применения.

Цель работы — изучение динамики показателей системного иммунитета и специфических антител различных изоформ к антигенам *S.aureus* и *K.pneumoniae* в сыворотке и слюне у больных с хроническими бактериальными инфекциями при назально-оральной и подкожной схемах введения вакцины Иммуовак ВП-4.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали 20 больных в возрасте 18 — 50 лет с хроническим рецидивирующим фурункулезом и хроническими очагами бактериальной инфекции ЛОР-органов (хронический синусит, рецидивирующий средний отит,

хронический тонзиллит), распределенных в две группы по типу введения вакцины. Первая группа (1), 11 человек, получила комбинированное назально-оральное введение Иммуновак ВП-4: три раза интраназально в возрастающих дозах с интервалом между введениями в 1 сутки, через 1 — 3 суток 8 раз перорально (от 2 до 4 мл) с интервалом в 3 — 5 суток. Вторая группа (2), 9 человек, получила 5 подкожных инъекций в дозе 0,1 мл через 3 — 5 суток. Иммунотерапия проводилась при информированном согласии пациентов. У больных дважды (до и через 0,5 — 1,5 месяца после последнего введения препарата) оценивали показатели клеточного иммунитета, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов G, A, M классов и уровень специфических антител различных изотипов в сыворотке крови и слюне к антигенам *S.aureus* и *K.pneumoniae*, входящим в состав вакцины. Концентрацию иммуноглобулинов трех классов в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле с использованием тест-наборов «Моно-РИД-G, A, M» производства НПО «Микроген». Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии на цитофлюориметре «FC500» с помощью моноклональных антител фирмы «Beckman Coulter» с маркерами CD45+CD3+ — T-клеток, CD45+CD3+CD4+ — T-хелперов, CD45+CD3+CD8+ — T-цитотоксических киллеров, CD45+CD3-CD19+ — B-лимфоцитов, CD45+CD3-CD16+CD56+ — натуральных киллеров. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) рассчитывали как отношение процентного количества T-хелперов к T-цитотоксическим киллерам.

Определение IgG, IgA, IgM к препаратам клеточных стенок *S.aureus* (штамм 1986) и *K.pneumoniae* (штамм 204) в сыворотке и IgG, IgA в слюне проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител против соответствующих классов иммуноглобулинов («Полигност», С.-Петербург). Для постановки реакции использовали полимерные плоскодонные разборные 96-луночные планшеты, сорбированные антигенами *S.aureus* в концентрации 2,5 мкг/мл и *K.pneumoniae* в концентрации 5 мкг/мл. Для определения титров антител G-изотипа, специфичных к *S.aureus*, сыворотки начинали титровать с разведения 1:1000, для A-изотипа — с 1:500, M-изотипа с 1:100. При оценке в сыворотке антител, специфичных к *K.pneumoniae*, ее титровали соответственно для G-изотипа с 1:100, A- и M-изотипов — с 1:10. Уровень антител в исследуемых образцах выражался значением обратного титра, при котором оптическая плотность равнялась 0,3. Воспроизводимость модифицированной нами методики ИФА оценивалась по коэффициенту вариации при проведении многократной постановки реакции со стандартными образцами, представляющими собой соответственно пул сывороток или слюны, разбавленных 1:1 стабилизирующим раствором. Внутрисерийная воспроизводимость по данному показателю составляла не более 3%, а межсерийная не превышала 10%, что соответствует общепринятым стандартам для ИФА.

Результаты обрабатывались методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха от 25 до 75%. Значимость различий величин в каждой группе до и после лечения оценивали по критерию Вилкоксона с уровнем значимости $p < 0,1$. Сравнение показателей в двух разных группах проводили по критерию Манна-Уитни с $p_{MU} < 0,05$, для сравнения групп по полу использовали точный критерий Фишера с $p_F < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала исследования две сравниваемые группы больных были сопоставимы по полу ($p_F=0,36$) и возрасту ($p_{MU}=0,47$) и статистически значимо не различались ни по одному исследуемому показателю ($p_{MU}>0,05$). Динамика уровня специфических антител различных изотипов в сыворотке и слюне у больных в группах 1 и 2 до и после применения Иммуновак ВП-4 представлена в табл. 1.

Полученные данные показали, что уровень бактериальных специфических антител колебался в различных диапазонах в зависимости от природы антигена, вида исследуемого биоматериала и их изотипа. Значения обратных титров антител G- и A-изотипов к *S.aureus* в сыворотке были на порядок выше, чем к *K.pneumoniae*. При этом уровень сывороточных бактериальных антител к *S.aureus* G-изотипа более чем в 10 раз превышал соответствующие значения для антител A-изотипа, а уровень антител M-изотипа был более чем в 10 раз ниже значений для A-изотипа. В слюне, также как и в сыворотке, уровень бактериальных антител к стафилококкам был значительно выше, чем к клебсиеллам. Следует отметить, что титры бактериальных антител в слюне были значительно ниже сывороточных, при этом уровень антител A-изотипа практически всегда был выше антител G-изотипа.

Определение специфических антител у больных группы 1 через 0,5 — 1,5 месяца после начала назально-орального введения поливалентной вакцины выявило статистически значимое повышение у них только уровня IgA в слюне к обоим исследуемым бактериальным антигенам. Уровень IgA в слюне к

Таблица 1. Динамика изменения уровня специфических антител к *S.aureus* и *K.pneumoniae* при разных схемах введения Иммуновак ВП-4

Антиген	Биоматериал	Изотип антител	Обратные титры антител, Me (25—75%)					
			Группа 1 (n=11) Назально-оральная схема введения ВП-4			Группа 2 (n=9) Подкожная схема введения ВП-4		
			до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
<i>S.aureus</i>	Сыворотка	A	993,0 (525,0—2444,0)	809,5** (544,5—2988,5)	0,74	1893,0 (1251,0—3284,0)	4147,0** (1392,0—533,0)	0,01*
		G	15917,5 (4790,0—26335,0)	13521,0 (9088,0—29031,0)	0,4	13421,0 (6675,0—25263,0)	22578,0 (6772,0—25371,0)	0,05*
		M	100,5 (50,0—251,0)	128,5 (50,0—277,5)	0,34	166,0 (54,0—470,0)	144,5 (34,5—365,0)	0,6
	Слюна	A	34,0 (10,0—52,0)	41,5 (12,0—111,0)	0,07*	26,0 (18,0—116,0)	32,5 (16,0—114,0)	0,6
		G	34,5 (9,5—47,5)	19,0 (8,5—39,5)	0,61	11,5 (9,0—32,0)	19,5 (8,0—41,0)	0,12
		M	20,0 (5,0—48,0)	38,0 (8,0—86,0)	0,91	18,0 (5,0—32,0)	34,0 (13,0—141,0)	0,75
<i>K.pneumoniae</i>	Сыворотка	A	56,05 (25,0—67,0)	70,5** (29,0—136,0)	0,14	115,0 (36,0—199,0)	277,0** (174,0—808,0)	0,02*
		G	356,0 (112,0—616,0)	724 (335,0—968,0)	0,17	194,0 (164,0—84,0)	387,0 (256,0—6200,0)	0,04*
		M	20,0 (5,0—48,0)	38,0 (8,0—86,0)	0,91	18,0 (5,0—32,0)	34,0 (13,0—141,0)	0,75
	Слюна	A	9,0 (1,0—11,0)	16,0 (3,0—27,0)	0,03*	14,5 (13,0—23,0)	17,0 (10,0—31,0)	0,22
		G	1,0 (1,0—1,0)	1,0 (1,0—1,0)		1,0 (1,0—1,0)	1,0 (1,0—1,0)	
		M	20,0 (5,0—48,0)	38,0 (8,0—86,0)	0,91	18,0 (5,0—32,0)	34,0 (13,0—141,0)	0,75

Примечание. * Статистически значимые различия внутри групп до и после лечения (здесь и в табл. 2), ** статистически значимые различия между группами 1 и 2 после лечения ($p_{MU}<0,05$).

Таблица 2. Динамика изменения показателей системного иммунитета при разных схемах введения вакцины Иммуовак ВП-4

Показатели	Значения показателей Me (25–75%)						Нормальные значения [11]
	Группа 1 (n=11) Назально-оральная схема введения ВП-4			Группа 2 (n=9) Подкожная схема введения ВП-4			
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	
IgG, мг/мл	12,5 (8,7–17,8)	12,5 (9,2–14,8)	0,57	13,45 (10,8–13,8)	10,95 (9,1–13,1)	0,25	8,0–16,5
IgA, мг/мл	2,5 (2,1–3,2)	2,2 (1,6–3,1)	0,62	1,48 (0,9–2,7)	1,6 (1,4–3,8)	0,35	0,9–3,2
IgM, мг/мл	1,7 (1,4–2,1)	1,5 (1,25–1,85)	0,31	1,8 (1,6–2,2)	1,55 (1,4–2,2)	0,92	0,8–2,7
CD3 ⁺ , %	77,5 (68,5–79,0)	76,5 (70,5–78,0)	0,92	74,0 (66,0–79,0)	76,0 (69,0–84,0)	0,12	72,0 (67,0–76,0)
CD3 ⁺ , абс.	1637,7 (791,6–2060,5)	1384,3 (943,2–2028,2)	0,86	992,6 (857,0–1638,0)	1368,0 (932,4–1527,0)	0,86	1400,0 (1100,0–1700,0)
CD4 ⁺ , %	41,5 (38,0–46,0)	41,5 (37,0–49,5)	0,61	42,0 (40,0–52,0)	38,0 (35,0–43,0)	0,12	42,0 (38,0–46,0)
CD4 ⁺ , абс.	653,8 (407,2–1021,5)	589,9 (367,3–1045,0)	0,4	416,8 (300,7–851,7)	483,2 (342,0–699,3)	0,61	800,0 (700,0–1100,0)
CD8 ⁺ , %	30,5 (26,5–32,0)	27,0 (25,5–33,0)	0,93	24,0 (21,0–31,0)	36,0 (30,0–41,0)	0,09*	35,0 (31,0–40,0)
CD8 ⁺ , абс.	432,0 (221,0–657,0)	381,1 (254,3–577,8)	0,87	343,9 (238,2–398,2)	457,7 (242,4–670,0)	0,12	700,0 (500,0–900,0)
ИРИ	1,5 (1,25–1,68)	1,4 (1,2–1,9)	0,87	1,76 (0,9–2,3)	1,1 (0,8–1,6)	0,06*	1,2 (1,0–1,5)
CD19 ⁺ , %	11,0 (9,0–13,0)	11,0 (10,0–13,0)	0,5	9,0 (6,0–16,0)	10,0 (5,0–11,0)	0,75	13,0 (11,0–16,0)
CD19 ⁺ , абс.	244,7 (123,0–368,3)	224,0 (149,5–383,3)	1,0	151,2 (115,3–240,6)	126,0 (109,7–258,0)	1,0	300,0 (200,0–400,0)
CD16 ⁺ , %	12,0 (8,5–16,5)	10,0 (8,0–17,0)	0,67	12,0 (10,0–18,0)	12,0 (4,0–18,0)	0,35	14,0 (10,0–19,0)
CD16 ⁺ , абс	247,7 (100,2–433,9)	178,2 (171,8–214,5)	0,87	196,5 (107,1–352,3)	181,8 (83,8–221,1)	0,4	300,0 (200,0–400,0)

S.aureus увеличился ($p=0,07$) с $Me=34,0$ до $Me=41,0$; а к *K.pneumoniae* ($p=0,03$) – с $Me=9,0$ до $Me=16,0$. Значения антител класса G в слюне в результате назально-орального введения Иммуовак ВП-4 статистически значимо не изменялись ни к одному антигену, при этом обратные титры IgG к *K.pneumoniae* в слюне не превышали единицы. Также у больных в этой группе не было выявлено статистически значимых изменений после лечения в отношении титров сывороточных бактериальных антител всех изоформ к двум исследуемым антигенам.

Проведение курса подкожной вакцинации Иммуовак ВП-4 больным группы 2 привело к статистически значимому увеличению в их сыворотке антител А- и G-изоформ к обоим бактериальным антигенам. Уровень IgA к *S.aureus* вырос ($p=0,01$) более, чем в 2 раза, с $Me=1893,0$ до $Me=4147,0$, а IgG с $Me=13421,0$ до $22579,0$ ($p=0,05$). При этом показатель IgA к *K.pneumoniae* увеличился ($p=0,02$) с $Me=115,0$ до $Me=277,0$, а IgG повысился ($p=0,04$) с $Me=194,0$ до $Me=387,0$. Уровень антител А- и G-изоформ к обоим антигенам в слюне больных группы 2 после проведения подкожной вакцинотерапии статистически значимо не изменился.

Динамика показателей системного иммунитета при разных схемах введения вакцины Иммуовак ВП-4 представлена в табл. 2. У больных двух изучаемых групп содержание сывороточных иммуноглобулинов всех трех классов было в пределах нормы и после проведения иммунотерапии статистически

значимо не изменилось. Все изучаемые нами показатели клеточного иммунитета у больных, принимавших Иммуновак ВП-4 по назально-оральной схеме (группа 1), до и после вакцинации статистически не различались.

Проведение больным курса подкожной вакцинации (группа 2) приводила к статистически значимым сдвигам в показателях клеточного иммунитета: сниженный уровень CD8⁺-лимфоцитов, относящихся к субпопуляции Т-цитотоксических клеток, повысился ($p=0,09$) до нормальных значений с $Me=24,0$ (21,0 – 31,0) до $Me=36,0$ (30,0 – 41,0). При этом повышенное значение ИРИ до лечения ($Me=1,76$) статистически значимо ($p=0,06$) снизилось до нормальных значений ($Me=1,1$).

Следует отметить, что у этих больных наблюдалась тенденция ($p=0,12$) к повышению процентного количества CD3⁺ Т-клеток с $Me=74,0$ до $Me=76,0$ и снижению ($p=0,12$) процента CD4⁺ Т-хелперов с $Me=42,0$ до $Me=38,0$, при этом их значения входили в 50% интервал нормы.

Если до проведенного лечения сравниваемые группы статистически значимо не различались ни по одному исследуемому показателю, то после они достоверно различались по двум показателям (таб.1): уровню специфических антител А-изотипов в сыворотке к *S.aureus* ($p_{MU}=0,012$) и к *K. pneumoniae* ($p_{MU}=0,006$). Назально-оральное применение вакцины в отличие от подкожного не приводило к возрастанию уровня бактериальных антител в сыворотке. Эти статистические различия свидетельствуют о различных иммунных механизмах воздействия вакцины при ее местном и инъекционном применении.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время накоплено значительное количество литературных данных по воздействию вакцины Иммуновак ВП-4 на различные звенья иммунной системы при ее назально-оральном применении у детей и инъекционном использовании у взрослых. Описано иммунокорректирующее действие вакцины на антительный ответ к бактериальным антигенам, входящим в ее состав: методом РПГА установлено, что местное применение Иммуновак ВП-4 у детей приводило к повышению изначально низких титров антител в сыворотке к *K.pneumoniae*, *S.aureus*, *P.vulgaris*, а исходно высокие титры достоверно снижались [1]. Местная вакциноterapia оказывала иммуномодулирующее действие на показатели клеточного иммунитета у детей — повышение содержания лимфоцитов периферической крови, несущих маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺, CD25⁺, при исходно низких значениях и снижение их — при исходно высоких [1, 9].

В нашем исследовании местное введение вакцины взрослому контингенту больных привело только к одному, но довольно долгосрочному иммунологическому эффекту — статистически значимому увеличению после 0,5 — 1,5 месяца по окончании курса уровня антибактериальных антител А-изотипа в слюне, но не в сыворотке, создав тем самым эффективную мукозальную защиту. При этом, местный курс вакцинации не вызвал значимых сдвигов в показателях системного иммунитета взрослых больных.

Подкожное введение поливалентной вакцины приводило к более значительным множественным воздействиям на иммунные показатели, которые проявлялись как в увеличении продукции специфических антител G- и А-изотипов в сыворотке крови, так и в модуляции некоторых параметров клеточного иммунитета: в первую очередь, в отношении CD8⁺-клеток и иммунорегуляторного индекса. Полученные нами результаты вполне согласуются с данными литературы об иммуномодулирующем эффекте парентерально-

го применения вакцины в отношении сывороточных IgG к S.aureus [10] и лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ [9,10].

Проведенное сравнительное изучение влияния двух схем применения вакцины на показатели местного и системного иммунитета выявило, что у взрослого контингента, в отличие от детей, местное введение вакцины Иммунак ВП-4 не влияет на показатели системного иммунитета, но создает долгосрочную эффективную мукозальную защиту. Поэтому для получения комплексного эффекта воздействия вакцины необходимо разработать для взрослого контингента больных оптимальную схему сочетанного ее применения — назально-орального с инъекционным, которое даст возможность одновременно достичь долгосрочного не только местного, но и системного антибактериального иммунитета, а также проявить ее иммуномодулирующее действие в отношении клеточного звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Краснопрошина Л.И., Курбатова Е.А. Опыт применения вакцины Иммунак ВП-4 при бронхиальной астме у детей. Педиатрия. 2007, 86 (6): 86-89.
2. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под ред. В.В.Зверева, Б.Ф.Семенова, Р.М.Хайтова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Грубер И.М., Семенова И.Б., Михайлова И.А., Зверев В.В. Новый тип вакцин с комбинацией агонистов Toll-подобных рецепторов — TLRs 1/2,4,5,6,9. Журн. микробиол. 2011, 4: 44-48.
4. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммунак ВП-4). Медицинская иммунология. 2008, 10 (1): 13-20.
5. Караулов А.В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности. Детские инфекции. 2012, 3: 62-64.
6. Костинов М.П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. М.: Арт студия «Созвездие», 2013.
7. Немыкина О.Е., Егорова Н.Б., Щербакова Б.В. и др. Иммунологические показатели при терапии атопического дерматита у детей поликомпонентной вакциной Иммунак ВП-4. Журн. микробиол. 2005, 5: 45-49.
8. Осипова Г.Л. Оптимизация патогенетической терапии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2003.
9. Слатинова О.В. Динамика показателей системного и местного иммунитета у пациентов с бронхолегочными заболеваниями при применении поликомпонентной вакцины. Автореф. дис. канд. биол. наук. М., 2000.
10. Сорокина Е.В., Масюкова С.А., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б. Терапевтическая бактериальная вакцина Иммунак в комплексном лечении пациентов с хронической пиодермией. Журн. микробиол. 2010, 4: 31-37.
11. Hannel I., Erkeller-Yuksel F., Lydyard P. et al. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. Immunology Today. 1992, 13 (6): 215-218.

Поступила 12.01.17

Контактная информация: Серова Татьяна Александровна, к.б.н.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5а, р.т. (495) 916-31-28