

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ВЛИЯНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА КОНЦЕНТРАЦИИ ИНГИБИТОРОВ ГИДРОЛАЗ И ЛАКТОФЕРРИНА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ**

**Костинов М.П.<sup>1,2</sup>, Зорин Н.А.<sup>3</sup>, Кажарова С.В.<sup>1</sup>, Зорина В.Н.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

<sup>4</sup>ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Цель исследования – изучение влияния иммуномодуляторов Бронхо-Ваксома<sup>®</sup>, вакцины иммуновак-ВП4 и полиоксидония на кинетику концентраций ингибиторов гидролаз и лактоферрина в сыворотке крови при лечении внебольничной пневмонии (ВП). В исследование включен 71 пациент с ВП в возрасте от 18 до 70 лет. Больные были распределены на 4 группы: I гр. (15 чел.) – контроля, пациентам проводилась только базисная антибактериальная и симптоматическая терапия по стандартной схеме лечения без применения иммуномодуляторов; II гр. (19 чел.) – пациенты дополнительно получали Бронхо-Ваксом (препарат был назначен с момента поступления в стационар – 1 цикл 30 дней, а затем 2 цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней); в III гр. (20 чел.) – полиоксидоний (препарат назначался с первого дня пребывания в стационаре в дозе 6 мг в/м, один раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день курсом 10 инъекций); в IV гр. (17 чел.) – вакцина иммуновак-ВП4 (препарат назначался перорально 4 мл и интраназально 2 капли на 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25, 31 день). Вакцина состоит из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (поликомпонентная смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). Содержание ингибиторов гидролаз  $\alpha$ 2-макроглобулина (МГ) и  $\alpha$ 1-антитрипсина (АТ) определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, а уровень лактоферрина (ЛФ) оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем. Эти показатели изучали в сыворотке крови до назначения лечения, на 2-й, 13-й и 60-й дни наблюдения. Показано, что назначение

### **Адрес для переписки:**

Зорина Вероника Николаевна  
ФГБУН «Институт токсикологии  
Федерального медико-биологического агентства»  
192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1  
Тел.: 8 (812) 372-51-23.  
E-mail: nilimmun@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Zorina Veronika N.  
Institute of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency  
192019, Russian Federation, St. Petersburg,  
Bekhterev str., 1  
Phone: 7 (812) 372-51-23.  
E-mail: nilimmun@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

М.П. Костинов, Н.А. Зорин, С.В. Кажарова, В.Н. Зорина «Сравнительный эффект влияния иммуномодуляторов на концентрации ингибиторов гидролаз и лактоферрина при внебольничных пневмониях у взрослых» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 791-798.  
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-1548

© Костинов М.П. и соавт., 2020

### **For citation:**

M.P. Kostinov, N.A. Zorin, S.V. Kazharova, V.N. Zorina  
“Comparative effect of immunomodulators on the contents of  
hydrolase inhibitors and lactoferrin in community-acquired  
pneumonia in adults”, *Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 4,  
pp. 791-798.  
doi: 10.15789/1563-0625-CEO-1548

DOI: 10.15789/1563-0625-CEO-1548

иммуномодуляторов в комплексе с антибактериальной терапией у больных с ВП в разной степени может оказывать действие на кинетику реактантов острой фазы воспаления. Эффект Бронхо-Ваксома соответствует классическим канонам ответа на воспалительный процесс — активация блока позитивных острофазовых реактантов ( $\alpha$ 1-антитрипсин и лактоферрин) на фоне торможения (блокирования) панели негативных реактантов острой фазы воспаления ( $\alpha$ 2-макроглобулин). Полиоксидоний оказывает заметное влияние лишь на нейтрофилы, секретирующие лактоферрин. Иммуновак-ВП4 способствует лишь кратковременной секреции данного белка. Можно предположить, что активация ингибиторов гидролаз и лактоферрина на фоне назначения иммуноотропных препаратов способствует усилению клинического эффекта терапии с уменьшением тяжести и продолжительности симптомов, а также снижению вероятности обострения хронических заболеваний, уменьшению объема принимаемых лекарственных средств.

Антибактериальная терапия не оказывает существенного влияния на кинетику реактантов острой фазы воспаления при пневмонии. Назначение иммуномодуляторов в комплексе со стандартной базисной терапией в разной степени оказывает влияние на воспалительный процесс, что впоследствии ведет к улучшению прогноза исхода заболевания.

*Ключевые слова:* иммуномодуляторы, ингибиторы гидролаз, лактоферрин, внебольничная пневмония

## COMPARATIVE EFFECT OF IMMUNOMODULATORS ON THE CONTENTS OF HYDROLASE INHIBITORS AND LACTOFERRIN IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS

Kostinov M.P.<sup>a, b</sup>, Zorin N.A.<sup>c</sup>, Kazharova S.V.<sup>a</sup>, Zorina V.N.<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The purpose of our study was to examine the effect of immunomodulators (broncho-vaxom, immunovac-VP4 vaccine and polyoxidonium) upon the kinetics of serum hydrolase inhibitors and lactoferrin in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). The study included 71 CAP patients at the age of 18 to 70 years. The patients were divided into 4 groups: Group I (15 people) was a control group treated with basic antibacterial and symptomatic therapy, according to the standard treatment regimen, without use of immunomodulators; the patients from group II (19 patients) were additionally administered broncho-vaxom (the drug was prescribed upon admission: 1 course over 30 days, then 2 rounds for 10 days each, with an interval in 20 days); group III (20 cases) contained the patients who additionally received polyoxidonium (the drug was prescribed from the 1st day of hospitalization, 6 mg daily i/m for 3 days, then 10 injections over 10 days); group IV (17 cases): Immunovac-VP4 vaccine was administered orally 4 ml and intranasally 2 drops on days 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25, 31, along with antibacterial and symptomatic therapy. This vaccine consists of antigens from opportunistic microorganisms (a multicomponent mixture of water-soluble antigens of *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*). Serum concentrations of  $\alpha$ 2-macroglobulin and  $\alpha$ 1-antitrypsin hydrolase inhibitors were determined by the method of quantitative immunoelectrophoresis using the research test systems; lactoferrin (LF) levels were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial test systems. These indicators were studied in blood serum before treatment, on the 2<sup>nd</sup>, 13<sup>th</sup>, and 60<sup>th</sup> days of observation.

It was shown that administration of immune modulators combined with antibiotic therapy in patients with CAP can affect the kinetics of acute phase inflammatory proteins. The effect of broncho-vaxom corresponds to the classical pathway of the response to inflammatory process, i.e., activation of complex of positive acute phase reactants ( $\alpha$ 1-antitrypsin and lactoferrin) and inhibition (blocking) of negative acute phase reactants ( $\alpha$ 2-macroglobulin). Polyoxidonium has a noticeable effect only upon neutrophils secreting lactoferrin. Immunovac-VP4 promotes only short-term secretion of this protein. One may assume that activation of hydrolase inhibitors and lactoferrin after use of immunotropic drugs enhances clinical effect of therapy, with decreased severity and duration of symptoms, as well as lower exacerbation risk of chronic diseases and lesser volume of drug intake. Antibacterial therapy does not significantly affect the kinetics of acute phase inflammation reactants in patients with CAP. Administration of immunomodulators in combination with standard basic therapy may affect the inflammatory process to different degree, thus, in turn, leading to improved prognosis in this disease.

*Keywords: immunomodulators, hydrolase inhibitors, lactoferrin, community-acquired pneumonia*

## Введение

Основным средством при лечении пневмонии до настоящего времени остается антибиотикотерапия. Наряду с ней, перспективно применение иммуномодуляторов, мобилизующих иммунную систему на подавление воспалительного процесса [12]. Практически все возбудители пневмонии для вторжения в организм используют гидролазы, разрушающие сурфактант и легочную ткань. Массированная гибель клеток при развитии воспалительного процесса масштабирует гидролитический потенциал инвазии за счет выделения ферментов из разрушенных органелл. Следовательно, интенсивность воспаления напрямую зависит от баланса системы гидролазы/ингибиторы [11]. Наиболее мощными и универсальными ингибиторами гидролаз являются  $\alpha$ <sub>2</sub>-макроглобулин (МГ) и  $\alpha$ <sub>1</sub>-антитрипсин (АТ), относящийся к группе ингибиторов сериновых протеиназ – серпинов. Оба белка обладают также широким спектром регуляторных свойств, в том числе иммуномодуляторных [9]. МГ защищает организм посредством блокирования гидролаз микроорганизмов, связывает и транспортирует инфекционные патогены к клеткам иммунной системы, а также доставляет антигены от антиген-презентирующих клеток к лимфоцитам в реакции кооперации иммунокомпетентных клеток. Кроме того, данный белок является основным транспортером и презентатором иммунорегуляторных соединений, таких как цитокины и гормоны. Комплексы МГ с транспортируемыми агентами имеют экстремально короткий период полувыведения – 1-3 минуты. Это позволяет оперативно реагировать на возникающие в организме ситуации посредством быстрой доставки в клетки-мишени сигнальных молекул [3]. Комплексы АТ с гидролазами выводятся из циркуляции часами и ответ на их поступление в клетки-мишени носит отсроченный характер [10]. Различие между МГ и

серпинами состоит в том, что первый лишь связывает, но не блокирует активный центр гидролазы, тогда как серпины полностью устраняют литическую активность связанных ферментов [3]. Лактоферрин (ЛФ), помимо выраженных иммуномодулирующих свойств, обладает универсальными антимикробными свойствами. Он способен блокировать активность практически всех известных инфекционных патогенов – бактерий, вирусов и грибов [7].

Современные отечественные иммуномодуляторы, применяемые для лечения пневмонии, имеют широкий спектр действия на патогенную микрофлору за счет активации обоих звеньев иммунитета, а также свойств детоксикантов и антиоксидантов [1, 2, 4, 5, 6]. Однако их влияние на систему ингибиторов гидролаз и лактоферрина до сих пор не изучалось.

**Цель исследования** – изучение влияния иммуномодуляторов вакцины иммуновак-ВП4, Бронхо-Ваксом® и полиоксидоний на кинетику концентраций ингибиторов гидролаз и лактоферрина в сыворотке крови при лечении пневмонии.

## Материалы и методы

В исследовании участвовал 71 больной пневмонией в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст  $53,15 \pm 3,18$ ), все пациенты были распределены в 4 группы. В группу контроля вошли 15 больных, которым проводилась только базисная антибактериальная и симптоматическая терапия по стандартной схеме лечения, без применения иммуномодуляторов. II группа (19 пациентов) дополнительно получали Бронхо-Ваксом (препарат был назначен с момента поступления в стационар – 1 цикл 30 дней, а затем 2 цикла по 10 дней с интервалом в 20 дней). III группа (20 пациентов) получала полиоксидоний (препарат назначался с первого дня пребывания в стационаре, в дозе 6 мг в/м, один раз в сутки ежедневно в течение 3 дней, далее через день курсом 10 инъек-

ций). IV группа (17 пациентов) получала вакцину иммуновак-ВП4 (препарат назначался перорально 4 мл и интраназально 2 капли на 1, 4, 7, 10, 13, 19, 25, 31 день). Вакцина состоит из антигенов условно-патогенных микроорганизмов, поликомпонентная (смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*). В основе механизма действия препарата лежит активация ключевых эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета. Препарат активирует фагоцитарную активность макрофагов, корректирует количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, СЕМ, CD8, CD 16, CD72), программирует пролиферацию и активацию CD4 Т-лимфоцитов по Th1-пути, увеличивает продукцию  $IFN\gamma$  и  $IFN\alpha$ , корректирует синтез изотипов иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA. Вызывает выработку антител к 4 видам условно-патогенных микроорганизмов, антигены которых входят в состав препарата, а также к другим видам (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) за счет наличия в используемых антигенах широкой перекрестной протективной активности. Клинический эффект проявляется в уменьшении частоты острых инфекций, сокращении продолжительности их течения, уменьшении тяжести симптомов, а также снижении вероятности обострения хронических заболеваний, уменьшении объема принимаемых лекарственных средств (инструкция по применению препарата). Кроме того, в исследование была включена группа из 9 практически здоровых лиц аналогичного возраста в ходе плановой диспансеризации. Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании, получение образцов для коллекций осуществлялось по стандартному протоколу этического комитета.

Содержание МГ, АТ и ЛФ определялось в сыворотке крови до назначения лечения, на 2-й, 13-й и 60-й дни наблюдения. Образцы крови были получены из локтевой вены, сыворотка отделена центрифугированием (3000 об/мин), образцы замораживались до проведения исследования коллекции. Концентрация МГ и АТ определялась методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии НГИУВ. Уровень ЛФ оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), а также оборудования и программного обеспечения для ИФА (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы InStat-II (GraphPad, США); статистически значимым считали  $p < 0,05$ . Значимость различий между параметрами рассчитывали по критерию Anova.

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам (табл. 1), средние сывороточные концентрации изучаемых показателей в группе сравнения (больные пневмонией без назначения иммуномодуляторов) статистически не различались на всем протяжении лечения. Они не имели отличий и от соответствующих показателей контрольной группы.

Столь же стабильны были концентрации МГ, независимо от применяемого иммуномодулятора.

Применение Бронхо-Ваксома приводило к достоверно значимому увеличению концентраций альфа1-АТ с 1 до 13 суток от начала лечения, то есть в течение острой фазы воспалительного процесса. К 60 суткам терапии концентрация данного белка уже не отличалась от показателей группы сравнения и контрольной группы.

Полиоксидоний не оказывал какого-либо влияния на уровни АТ в сыворотке крови вне зависимости от этапа лечения, как и вакцина иммуновак-ВП4.

Концентрация ЛФ под действием Бронхо-Ваксома практически удваивалась уже через сутки от начала лечения. После этого она постепенно снижалась до нормализации к 60 суткам, но даже на 13 сутки достоверно превышала показатели группы сравнения.

Применение полиоксидония характеризовалось достижением максимума уровня ЛФ на 2-13 сутки лечения с последующим снижением до показателей контрольной группы к 60 суткам.

Использование иммуновака-ВП4 вызывало единичный относительно небольшой прирост концентрации ЛФ на вторые сутки, достоверно превышавший его уровни в остальные сроки наблюдений.

При классической схеме воспалительной реакции активируется биосинтез позитивных реактантов острой фазы воспаления и блокируются гены негативных реактантов. Признанными представителями первой группы являются серпины и ЛФ, тогда как МГ – типичный негативный реактант. Инициатором реакции является трансформирующий фактор роста  $1\beta$  (TGF- $1\beta$ ), который связывается МГ и доставляется в клетки-мишени. Там он активирует гены основных провоспалительных цитокинов – интерлейкина- $1\beta$  (IL-1) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).

**ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ПРОГРАММУ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ**

TABLE 1. DYNAMICS OF INDICATORS OF ACUTE PHASE PROTEINS, WHICH HAVE IMMUNOMODULATING ACTIVITY IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH PNEUMONIA, AFTER INCLUSION IN TREATMENT OF VARIOUS IMMUNOMODULATORS

Показатели Indicators	Дни обследований Examination days				Достоверность динамических наблюдений по Anova Reliability of dynamic observations by Anova
	1	2	13	60	
<b>Доноры (здоровые) / Donors (healthy) (n = 9)</b>					
<b>α<sub>2</sub>-макроглобулин (г/л)</b> α <sub>2</sub> -macroglobulin (g/l)	2,05±0,09				
<b>α<sub>1</sub>-антитрипсин (г/л)</b> α <sub>1</sub> -antitrypsin (g/l)	2,44±0,11				
<b>Лактоферрин (мг/л)</b> Lactoferrin (mg/l)	0,77±0,10				
<b>Контроль (больные + лечение без иммуномодуляторов) (n)</b> Control (patients + treatment without immunomodulators) (n)					
<b>α<sub>2</sub>-макроглобулин (г/л)</b> α <sub>2</sub> -macroglobulin (g/l)	2,17±0,17 (15)	1,81±0,13 (9)	2,18±0,14 (12)		
<b>α<sub>1</sub>-антитрипсин (г/л)</b> α <sub>1</sub> -antitrypsin (g/l)	2,43±0,17	2,07±0,07	2,23±0,10		
<b>Лактоферрин (мг/л)</b> Lactoferrin (mg/l)	0,77±0,11	0,73±0,15	0,86±0,10		
<b>Больные + лечение + Бронхо-Ваксом (n) / Patients + treatment + Broncho-Vax (n)</b>					
<b>α<sub>2</sub>-макроглобулин (г/л)</b> α <sub>2</sub> -macroglobulin (g/l)	2,36±0,21 (19)	2,22±0,21 (18)	2,36±0,20 (17)	1,94±0,09 (15)	
<b>α<sub>1</sub>-антитрипсин (г/л)</b> α <sub>1</sub> -antitrypsin (g/l)	2,92±0,21 p <sub>1</sub> = 0,09 p <sub>2</sub> = 0,006	2,74±0,19 p <sub>1</sub> = 0,023 p <sub>2</sub> = 0,016	2,79±0,21 p <sub>1</sub> = 0,068 p <sub>2</sub> = 0,015	2,17±0,1	Anova F = 2,98 p = 0,038
<b>Лактоферрин (мг/л)</b> Lactoferrin (mg/l)	1,43±0,23 p = 0,066	1,35±0,15 p = 0,016 p <sub>1</sub> = 0,015	1,18±0,16 p = 0,09 p <sub>2</sub> = 0,003	0,59±0,08	Anova F = 4,51 p = 0,006
<b>Больные + лечение + Полиоксидоний (n) / Patients + treatment + Polyoxidonium (n)</b>					
<b>α<sub>2</sub>-макроглобулин (г/л)</b> α <sub>2</sub> -macroglobulin (g/l)	1,90±0,12 (20)	2,01±0,11 (20)	1,93±0,10 (17)	1,99±0,12 (18)	
<b>α<sub>1</sub>-антитрипсин (г/л)</b> α <sub>1</sub> -antitrypsin (g/l)	2,29±0,14	2,41±0,12	2,28±0,09	2,46±0,13	
<b>Лактоферрин (мг/л)</b> Lactoferrin (mg/l)	1,32±0,11 p = 0,0041	1,70±0,14 p = 0,0002 p <sub>3</sub> = 0,043 p <sub>1</sub> = 0,0003	1,63±0,22 p = 0,011 p <sub>1</sub> = 0,01 p <sub>2</sub> < 0,0001	0,49±0,06	Anova F = 15,3 p < 0,0001
<b>Больные + лечение + Иммуновак-ВП4 (n) / Patients + treatment + Immunovac-VP4 (n)</b>					
<b>α<sub>2</sub>-макроглобулин (г/л)</b> α <sub>2</sub> -macroglobulin (g/l)	1,93±0,13 (17)	1,98±0,11 (12)	2,16±0,09 (15)	2,07±0,17 (5)	
<b>α<sub>1</sub>-антитрипсин (г/л)</b> α <sub>1</sub> -antitrypsin (g/l)	2,41±0,11	2,42±0,18	2,40±0,11	2,34±0,14	
<b>Лактоферрин (мг/л)</b> Lactoferrin (mg/l)	0,74±0,09	1,18±0,19 p <sub>3</sub> = 0,032 p <sub>1</sub> = 0,09	0,89±0,08	0,61±0,11	Anova F = 2,98 p = 0,041

Примечание. p – достоверность различий в показателях в сравнении с донорами; p<sub>1</sub> – сравнение с контролем (аналогичный день обследования); p<sub>2</sub> – сравнение с 60 днем; p<sub>3</sub> – сравнение 1-2 день.

Note. p, reliability of differences in indicators in comparison with donors; p<sub>1</sub>, comparison with control (similar day of examination); p<sub>2</sub>, comparison with day 60; p<sub>3</sub>, comparison of 1-2 days.

Оба цитокина связываются МГ и доставляются в клетки-мишени, где они активируют панель генов позитивных реактантов острой фазы воспаления (серпинов, фибриногена, С-реактивного белка, ЛФ, орозомукоида, гаптоглобина) и блокируют панель генов негативных реактантов (МГ, альбумина, плазминогена и трансферрина) [8].

При классической (стандартной) схеме лечения пневмонии эта система регуляции не включается. Следовательно, процесс воспаления локализуется на местном уровне и практически сводится к активации мукозального иммунитета, возможности которого противостоят инвазии весьма ограничены. Отсюда напрашивается применение иммуномодуляторов, способных привлечь на борьбу с инфекцией всю мощь системы иммунитета на организменном уровне.

Концентрация МГ при использовании всех трех иммуномодуляторов не отличалась от нормы. Казалось бы, это дает основание допускать ареактивность данного универсального транспортера и презентатора биорегуляторов в системе крово-лимфообращения в ответ на локальное воспаление тканей легких. Между тем, хорошо известно, что гидролазы микроорганизмов способны при пневмонии проникать в кровь, провоцируя выброс свободных радикалов. Поврежденные ими молекулы МГ утрачивают способность реагировать с рецепторами и находятся в циркуляции до момента обнаружения соответствующими антителами. Поскольку они способны транспортировать гидролазы, ограниченно или полностью сохраняющие исходную активность, такие комплексы сами по себе становятся патогенетически значимым фактором [3]. Это дает основание предполагать, что блокирование биосинтеза МГ при пневмонии все же имеет место, а стабильность концентраций его в крови объясняется накоплением медленно утилизируемых поврежденных молекул.

Концентрация АТ в сыворотке крови значимо и относительно долгосрочно повышается лишь при использовании Бронхо-Ваксома. Следовательно, лишь данный иммуномодулятор спосо-

бен перевести активацию защитных систем организма с местного на системный уровень.

Все три иммуномодулятора способствуют увеличению концентраций ЛФ в сыворотке крови при пневмонии. Бронхо-Ваксом уже через сутки увеличивает его уровень в сыворотке крови более чем в три раза. Вряд ли это связано со столь быстрой активацией его биосинтеза. Скорее всего, имеет место секреция белка из нейтрофилов, где он депонирован. В последующий период секреция ЛФ несомненно дополняется за счет его биосинтеза. Сходная по составу вакцина иммуновак-ВП4 действует иначе – она способствует кратковременной отсроченной секреции ЛФ, но не стимулирует его биосинтез. Действие полиоксидония первоначально проявляется в умеренной, но статистически достоверной секреции ЛФ, в дальнейшем усиленным стабильным биосинтезом этого белка.

Из всех использованных иммуномодуляторов лишь действие Бронхо-Ваксома отвечает классическим канонам ответа на воспалительный процесс – активация блока позитивных острофазовых реактантов (АТ и ЛФ) на фоне торможения (блокирования) панели негативных реактантов острой фазы воспаления (МГ). Полиоксидоний оказывает заметное влияние лишь на нейтрофилы, секретирующие ЛФ. Иммуновак-ВП4 способствует лишь кратковременной секреции данного белка.

## Заключение

Традиционная схема лечения пневмонии не оказывает существенного влияния на кинетику реактантов острой фазы воспаления, обладающих иммунорегуляторными свойствами, способными запустить ответ иммунной системы на уровне крово-лимфообращения. Иммуномодулятором, включающим типичный ответ организма по острофазовому типу в ответ на локальную воспалительную реакцию (пневмонию), является Бронхо-Ваксом. Полиоксидоний и особенно иммуновак-ВП4 относительно умеренно влияют лишь на нейтрофилы.

## Список литературы / References

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с. [Allergology and immunology: national manual. Ed. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 656 p.
2. Зорин Н.А., Зорина В.Н. Эволюция белков семейства макроглобулинов – от бактерий до приматов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2017. Т. 53, № 6. С. 389-397. [Zorin N.A., Zorina V.N. Evolution of the macroglobulin protein family: from bacteria to primates. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2017, Vol. 53, no. 6, pp. 389-397. (In Russ.)]

3. Коровкина Е.С., Костинов М.П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2017. Т. 4. С. 101-111. [Korovkina E.S., Kostinov M.P., Kazharova S.V. Possibilities of use of immune modulators in complex therapy of community-acquired pneumonias. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2017, Vol. 4, pp. 101-111. (In Russ)].
4. Костинов М.П., Озерецковский Н.А. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. М.: Миклош, 2004. 256 с. [Kostinov M.P., Ozeretskovsky N.A. Clinical and immunological efficacy of immunobiological preparations]. Moscow: Miklosh, 2004. 256 p.
5. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтера, 2017. Т. 2. 544 с. [Chuchalin A.G. Respiratory medicine: manual: in 3 vol. Ed. A.G. Chuchalin. 2<sup>nd</sup> ed., rev. and suppl.]. Moscow: Littera, 2017, Vol. 2. 544 p.
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). Выпуск XVII. / под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. М.: Видокс, 2016. 1045 с. [Federal leadership about the use of medicines (formular system, reference publication). Iss. XVII. Ed. A.G. Chuchalin, V.V. Yasnetsov]. Moscow: Vidoks, 2016. 1045 p.
7. André G., Politano W., Mirza S., Converso T.R., Ferraz L.F., Leite L.C., Darrieux M. Combined effects of lactoferrin and lysozyme on *Streptococcus pneumoniae* killing. *Microb. Pathog.*, 2015, Vol. 89, pp. 7-17.
8. Chung C.L., Chen C.H., Sheu J.R., Chen Y.C., Chang S.C. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor-beta1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Chest*, 2005, Vol. 128, no. 2, pp. 690-697.
9. Meyerholz D., Lambertz A., Reznikov L., Ofori-Amanfo G., Karp P., McCray P., Welsh M., David A. Stoltz D. Immunohistochemical detection of markers for translational studies of lung disease in pigs and humans. *Toxicol. Pathol.*, 2016, Vol. 44, no. 3, pp. 434-441.
10. Subramaniyam D., Steele C., Köhnlein T., Welte T., Grip O., Matalon S., Janciauskiene S. Effects of alpha 1-antitrypsin on endotoxin-induced lung inflammation *in vivo*. *Inflamm. Res.*, 2010, Vol. 59, no. 7, pp. 571-578.
11. Umeki S., Niki Y., Soejima R. Elastase/anti-elastase systems in pulmonary diseases. *Am. J. Med. Sci.*, 1988, Vol. 296, no. 2, pp. 103-106.
12. Wu Q., di Jiang D., Minor M., Martin R.J., Chu H.W. *In vivo* function of airway epithelial TLR2 in host defense against bacterial infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2011, Vol. 300, no. 4, pp. 579-586.

---

**Авторы:**

**Костинов М.П.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

**Authors:**

**Kostinov M.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Vaccinoprophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Professor, Epidemiology Department, Institute of Vocational Education, First Moscow State I. Sechenov Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Зорин Н.А.** — д.б.н., заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Zorin N.A.**, PhD, MD (Biology), Head, Central Research Laboratory, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

**Кажарова С.В.** — аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Kazharova S.V.**, Postgraduate Student, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Зорина В.Н.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Zorina V.N.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Institute of Toxicology, Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 15.06.2018

Отправлена на доработку 22.06.2018

Принята к печати 30.07.2018

Received 15.06.2018

Revision received 22.06.2018

Accepted 30.07.2018