

УДК 612.017.062:[615.849.114+616.594.171.2]

*О.Н. Коляда, Н.И. Скляр**

*Харьковский национальный медицинский университет
*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины», г. Харьков*

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОБЛУЧЁННЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ДИССЕМНИРОВАННОГО КАНДИДОЗА ДО И ПОСЛЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

В эксперименте на облучённых крысах показано, что влияние иммунокорректоров на интенсивность реакции неспецифической резистентности повышает скорость элиминации возбудителя и способствует снижению тяжести течения инфекционного процесса.

Ключевые слова: рентгеновское облучение, иммунокоррекция, инфекционный процесс, неспецифическая резистентность.

Иммунная система млекопитающих представляет собой сложную систему регуляции, которая позволяет активировать реакцию организма в ответ на широкий спектр потенциальных патогенов. CD4⁺-Т-лимфоциты (Т-helper cells, Th0) являются мультипотентными прекурсорами с выраженной пластичностью в плане развития различных эффекторных и регуляторных субпопуляций, которые в результате синтеза цитокинов управляют мобилизацией конкретных типов иммунных клеток для устранения инфекции. Кроме ранее идентифицированных вариантов дифференциации (Th1/Th2) относительно недавно было доказано наличие ещё двух функционально отличных фенотипов (RORγt⁺CD4⁺ Th17 и Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Th_{reg}) [1–3].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных свидетельствуют, что CD4⁺(Th1)-клеточный иммунитет является ключевым компонентом в противокандидозной защите вследствие активации фагоцитов, киллеров и стимуляции синтеза защитных антител [4, 5]. Принципиальное значение в патогенезе кандидозной инфекции в процессе развития специфического иммунного ответа имеет способность *C. albicans* манипулировать балансом Th1/Th2/Th17/Th_{reg} [6].

На модели диссеминированного кандидоза показано наличие достоверных отличий в характере поляризации CD4⁺-Т-эф-

фекторных механизмов иммунитета, а также скорости элиминации возбудителя и степени тяжести клинического течения инфекционного процесса [7].

Целью исследования было оценить возможность влияния метилглюкамина акридоацетата и дипептид глутамил-триптофана на ряд звеньев патогенетических механизмов антиинфекционной резистентности на модели острого генерализованного кандидоза облучённых крыс линии Вистар.

Материал и методы. Фракционированное тотальное облучение самцов крыс массой 180–200 г проводилось ежедневно по 0,5 Гр в течение трёх суток (суммарная доза 1,5 Гр). Наблюдение велось на 7-е и 14-е сутки. Инфицирование животных проводили с применением штамма *C. albicans* ATCC 885-653 0,5 мл в концентрации 5×10⁶ КОЕ/мл на протяжении первых суток после прекращения облучения. Препарат вводили внутривенно на следующий день после инфицирования, в течение пяти суток. Декапитацию (с соблюдением международных норм гуманного обращения с животными) осуществляли на 7-е сутки после инфицирования.

В качестве тестов использовали фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов по отношению к инфекции *C. albicans* (процент фагоцитирующих клеток – фагоцитарный индекс (ФИ) и количество поглощённых ими микробных частиц – фагоцитарное число (ФЧ),

© О.Н. Коляда, Н.И. Скляр, 2012

уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), комплементарную активность сыворотки крови, концентрацию цитокинов IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем ELISA KIT Biosources, San Jose, CA, USA) [8].

В качестве объективного критерия эффективности терапевтического воздействия использованы результаты бактериологического исследования процесса элиминации возбудителя по степени обсеменения внутренних органов, а также определённый рост уровня летальности в группе облучённых животных.

Учитывая отсутствие у облучённых крыс признаков достаточной активации моноцитарно-макрофагальной системы в ответ на кандидозную инфекцию, мы решили, что для коррекции выявленных нарушений антиинфекционной резистентности, индуцированных фракционированным облучением, следует выбрать препараты метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан.

Метилглюкамина акридоацетат является низкомолекулярным индуктором альфа-, бета- и гамма-интерферонов в органах и тканях, богатых лимфоидными элементами. Этот препарат обладает широким спектром биологической активности, что используется для повышения эффективности терапии хронических инфекционных заболеваний, однако конкретные механизмы реализации его иммуностропного потенциала изучены недостаточно. Суточная терапевтиче-

ская доза составляла 10 мг/кг массы тела. В качестве иммуномодулятора сравнения использовали препарат дипептид глутамил-триптофан – синтетический аналог тимотропных препаратов зубной железы, который способствует дифференцировке CD4⁺-лимфоцитов и нормализует соотношения их эффекторных и регуляторных популяций. Кроме того, препарат обладает радиопротекторными свойствами и способен угнетать развитие серотонинового и гистаминового отёка, что свидетельствует о его возможной эффективности в условиях гиперэргического воспаления, индуцированного длительной поляризацией адаптивного иммунного ответа. Суточная терапевтическая доза препарата – 1 мкг/кг массы тела.

Терапевтическую эффективность иммуномодуляторов проводили у животных следующих групп: I – облучённые; II – инфицированные; III – облучённые и инфицированные; IV – интактные; V – облучённые, получавшие метилглюкамина акридоацетат; VI – инфицированные, получавшие метилглюкамина акридоацетат; VII – облучённые и инфицированные, получавшие метилглюкамина акридоацетат; VIII – интактные, получавшие метилглюкамина акридоацетат; IX – облучённые, получавшие дипептид глутамил-триптофан; X – инфицированные, получавшие дипептид глутамил-триптофан; XI – облучённые и инфицированные, получавшие дипептид глутамил-триптофан; XII – интактные, получавшие дипептид глутамил-триптофан.

Полученные данные статистически обработали.

Таблица 1. Показатели неспецифической резистентности при лечении *Candida*

Показатель	Группы		
	V	I	VI
ФИ _{мф} , %	49,3±4,3 [#]	41,7±3,9	77,5±6,8
ФЧ _{мф}	5,1±1,7*	3,2±0,4	15,1±1,6*
ФИ _{нф} , %	52,1±5,3*	44,7±4,1	77,5±6,9
ФЧ _{нф}	6,4±0,5 [#]	5,2±0,4	10,5±1,2*
ЦИК, МЕ	91,3±2,6	95,0±4,5	125,2±9,5
Комплемент, гем. ед.	89,7±6,9	94,8±8,1	67,2±5,7*
IFN- γ , пг/мл	28,4±10,1*	16,1±5,3	282,3±17,8 [#]
IL-4, пг/мл	29,7±10,2	21,1±2,6	122,3±22,5
IL-10, пг/мл	45,4±8,9	37,9±6,6	11,2±7,8
IL-17, пг/мл	30,4±12,6	42,2±5,6	40,5±30,4

Примечание. * p<0,05 и [#] p<0,01; достоверность отличий от группы животных, не подвергавшихся Здесь и в табл. 2.

Результаты. Результаты исследования влияния метилглюкамина акридоацетата на показатели иммунологической резистентности при лечении инфекции *S. albicans* приведены в табл. 1.

У облучённых животных, которые получали метилглюкамина акридоацетат (V), на 5-е сутки после начала введения препарата наблюдалось статистически достоверное повышение уровня активации макрофагов: ФИ перитонеальных макрофагов был увеличен до (49,3±4,3) % по сравнению с контролем (без введения препарата), где он составлял (41,7±3,9) %, ФЧ – 5,1±1,7 против 3,2±0,4 в контроле.

У инфицированных животных групп VI и VII на фоне общего нарастания фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов влияние метилглюкамина акридоацетата на фагоцитарную активность макрофагов было менее заметным, так, наблюдалась лишь статистически недостоверная тенденция к увеличению. Для необлучённых крыс группы VI ФИ составлял (79,5±6,8) % против (74,7±7,1) % в контроле, ФЧ – 15,1±1,6 против 13,4±1,5. Для облучённых крыс группы VII ФИ составлял (62,3±5,5) % против (55,8±4,6) % в контроле, ФЧ – 8,4±0,9 против 7,4±0,6. Отсутствие активации можно объяснить истощённостью резервов стимуляции фагоцитарных функций на фоне острого инфекционного процесса.

Достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов под влиянием метилглюкамина акридоацетата также было обнаружено лишь у облучённых крыс, не подвергавшихся инфицированию: ФИ –

(52,1±5,3) % против (44,7±4,1) % в контроле, а ФЧ – 6,4±0,5 против 5,2±0,4 в контроле. В обеих группах инфицированных животных на фоне общего нарастания фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов метилглюкамин акридоацетат статистически недостоверно влиял на увеличение фагоцитарной активности макрофагов. Для группы VI ФИ составлял (77,5±6,8) % против (74,7±7,1) % в контроле, ФЧ – 15,1±1,6 против 13,4±1,5, а для облучённых крыс группы VII ФИ составлял (65,4±5,6) % против (55,8±4,6) % в контроле, ФЧ 8,4±0,9 против 7,4±0,6 в контроле.

Недостаточность достигнутого уровня стимуляции фагоцитарных функций подтверждает и стабильность концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в обеих группах инфицированных животных. Так, концентрация ЦИК была статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой интактных животных (IV). В группе VI на фоне введения метилглюкамина акридоацетата не наблюдалось статистически достоверного снижения уровня ЦИК, он составлял (125,2±9,5) МЕ против (131,0±8,4) МЕ в группе без лечения. У облучённых животных группы VII уровень ЦИК составлял (148,4±11,0) МЕ против (154,0±7,1) МЕ в группе без лечения.

Существенно не менялся в этих группах и уровень общего комплемента. Так, метилглюкамина акридоацетат не оказывал влияния на динамику изменения содержания комплемента сыворотки крови на фоне инфицирования как подверженных предварительному облучению животных, так и не

albicans метилглюкаминоом акридоацетата у крыс разных групп (M±m)

II	VII	III	VIII	IV
74,7±7,1	65,4±5,6*	55,8±4,6	51,3±5,4	52,8±5,1
13,4±1,5	8,4±0,9*	7,4±0,6	7,8±0,7	9,5±0,8
73,4±6,5	61,3±5,5	65,4±5,6	71,3±8,4	62,8±5,4
12,4±1,4	6,4±0,8	7,2±0,7	9,8±0,8	8,5±0,9
131,0±8,4	148,4±11,0	154,0±7,1	93,5±9,2	85,0±5,3
58,8±4,7	45,6±3,5*	39,8±2,9	101,4±9,3	96,6±8,1
181,7±48,9	252,3±22,5 [#]	116,6±30,9	44,3±4,7 [#]	20,3±8,5
102,1±2,5	72,2±7,3 [#]	57,9±3,3	41,2±5,1	35,8±4,2
17,7±2,6	23,1±5,6*	16,4±3,6	2,0±1,3	3,1±0,6
67,4±9,1	218,2±32,5 [#]	273,5±47,2	30,6±9,5*	17,7±4,1

коррекции.

подверженных: $(45,6 \pm 3,5)$ и $(67,2 \pm 5,7)$ Ед против $(96,6 \pm 8,1)$ Ед у интактных.

К однозначно негативным последствиям применения метилглюкамина акридоацетата в группах облучённых животных нужно отнести усугубление имеющегося дисбаланса в цитокиновом профиле: соотношение ИФН- γ /IL-10 в группе инфицированных животных (VII) возросло с 7,0 до 9,5 за счёт умеренного увеличения уровня IL-10 до $(23,1 \pm 5,6)$ пг/мл против $(16,4 \pm 3,6)$ пг/мл в контроле и повышения уровня ИФН- γ до $(252,3 \pm 22,5)$ пг/мл со $(116,6 \pm 30,9)$ пг/мл в группе сравнения. В группе неинфицированных животных (V) этот эффект был менее заметным: соотношение ИФН- γ /IL-10 возросло с 0,6 до 1,5 за счёт снижения уровня IL-10 до $(25,4 \pm 2,2)$ пг/мл с $(37,9 \pm 2,1)$ пг/мл в контрольной группе и повышения уровня ИФН- γ до $(28,4 \pm 10,1)$ пг/мл с $(16,1 \pm 5,3)$ пг/мл в группе без лечения.

Кроме того, возрастал уровень IL-4 в группе VII до $(72,2 \pm 7,3)$ пг/мл против $(57,9 \pm 3,3)$ пг/мл в контроле, в группе V до $(29,7 \pm 10,2)$ пг/мл против $(21,1 \pm 2,6)$ пг/мл, что, очевидно, только содействовало усугублению дисбаланса в цитокиновом профиле. При этом ожидаемого уровня стимуляции функций фагоцитов в группе инфицированных облучённых животных не наблюдалось.

Указанное позволяет сделать неоднозначный вывод относительно целесообразности использования метилглюкамина акридоацетата для коррекции исследуемого типа нарушений антиинфекционной резистентности.

В качестве оппозитного иммуномодулятора использовали препарат дипептид глутамил-триптофан. Результаты исследова-

ния влияния этого препарата на показатели иммунологической резистентности при лечении инфекции *C. albicans* приведены в табл. 2.

Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов статистически достоверно повышалась при введении дипептид глутамил-триптофана именно в группах облучённых животных, которые имели наиболее низкий исходный уровень этих показателей. В группе IX значительно повысились показатели ФИ и ФЧ. Аналогичный, но менее выраженный эффект стимуляции был в группе инфицированных необлучённых животных (группа X).

Дипептид глутамил-триптофан оказывал достоверное стимулирующее влияние на фагоцитарную активность перитонеальных нейтрофилов во всех исследованных группах, кроме инфицированных необлучённых крыс (группа X), у которых был наиболее высокий исходный уровень этого показателя.

В обеих группах инфицированных животных на фоне введения дипептид глутамил-триптофана статистически достоверно снижалось количество ЦИК – $(100,0 \pm 8,1)$ МЕ против $(131,0 \pm 8,4)$ МЕ в группе X и $(123,8 \pm 9,7)$ МЕ против $(154,0 \pm 7,1)$ МЕ в группе XI. В этих же группах наблюдалось повышение комплементарной активности сыворотки крови: $(78,5 \pm 6,8)$ гем. ед. против $(58,8 \pm 4,7)$ гем. ед. в группе X и $(61,5 \pm 6,3)$ гем. ед. против $(39,8 \pm 2,9)$ гем. ед. в группе XI.

К наиболее существенным положительным изменениям в иммунном статусе облучённых животных на фоне введения исследуемого препарата нужно отнести наличие тенденции к уменьшению дисбаланса в цитокиновом профиле, более выраженной у

Таблица 2. Показатели неспецифической резистентности при лечении *Candida*

Показатель	Группы		
	IX	I	X
ФИ _{мф} , %	$54,7 \pm 4,2^{\#}$	$41,7 \pm 3,9$	$85,8 \pm 7,9^*$
ФЧ _{мф}	$7,1 \pm 0,8^{\#}$	$3,2 \pm 0,4$	$16,5 \pm 2,1^*$
ФИ _{нф} , %	$54,8 \pm 4,5^{\#}$	$44,7 \pm 4,1$	$79,8 \pm 6,3$
ФЧ _{нф}	$6,1 \pm 0,7^*$	$5,2 \pm 0,4$	$14,3 \pm 2,4$
ЦИК, МЕ	$84,3 \pm 7,4$	$91,7 \pm 4,5$	$100,0 \pm 8,1^{\#}$
Комплемент, гем. ед.	$98,4 \pm 8,7$	$94,8 \pm 8,1$	$78,5 \pm 6,8^{\#}$
ИФН- γ , пг/мл	$32,1 \pm 15,6^*$	$16,1 \pm 5,3$	$203,1 \pm 15,6$
IL-4, пг/мл	$15,2 \pm 6,7$	$21,1 \pm 2,6$	$89,2 \pm 15,4$
IL-10, пг/мл	$50,4 \pm 15,6$	$37,9 \pm 6,6$	$35,3 \pm 10,4^{\#}$
IL-17, пг/мл	$20,3 \pm 17,6^*$	$42,2 \pm 5,6$	$45,3 \pm 23,4$

животных группы XI: соотношение ИФН- γ /IL-10 в группе инфицированных животных уменьшилось с 7,1 до 5,4 за счёт увеличения уровня IL-10 до (30,1 \pm 12,6) пг/мл против (16,4 \pm 3,6) пг/мл в контроле и умеренного повышения уровня ИФН- γ до (182,2 \pm 8,9) пг/мл против (116,6 \pm 9,6) пг/мл в контроле. Аналогичный эффект наблюдался и в группе необлучённых животных (группа X): соотношение ИФН- γ /IL-10 уменьшилось с 10,3 до 5,8 за счёт достоверного повышения уровня IL-10 к (35,3 \pm 10,4) пг/мл от (17,7 \pm 2,6) пг/мл в контроле и умеренного повышения уровня ИФН- γ до (203,1 \pm 15,6) пг/мл со (181,7 \pm 48,9) пг/мл в контроле.

Кроме того, как и следовало ожидать, у облучённых и инфицированных животных в группе XI уменьшался уровень IL-4 до (41,2 \pm 15,9) пг/мл против (57,9 \pm 3,3) пг/мл в контроле, в группе X до (89,2 \pm 15,4) пг/мл против (102,1 \pm 2,5) пг/мл, что, очевидно, свидетельствует о противовоспалительном его эффекте.

Что касается IL-17, то наблюдалось его уменьшение у животных группы XI до (103,4 \pm 32,6) пг/мл против (273,5 \pm 47,2) пг/мл в контроле ($p < 0,05$).

Эффекторное звено системной противокандидозной защиты обеспечивается не только за счёт активации фагоцитов, но и за счёт стимуляции синтеза защитных антител (табл. 3).

На 7-е сутки инфекции титры специфических антител были четверо ниже у облучённых крыс группы III: 1:20 против 1:80 у необлучённых группы II, на 14-е сутки различия в титрах антикандидозных антител были вдвое ниже. При этом в группах облучённых животных введение метилглюкамина

на акридоацетата (группа VII) стимулировало рост антител в два раза как на 7-е, так и на 14-е сутки, а введение дипептид глутамил-триптофана (группа XI) на 7-е сутки увеличивало их рост в четыре раза, на 14-е сутки – в восемь раз.

В группах необлучённых крыс (группа X) на 7-е и 14-е сутки стимуляция титров антител увеличивалась в два раза при введении дипептид глутамил-триптофана. Метилглюкамина акридоацетат в группе VI на титры антител не влиял.

Исследование процесса формирования специфического иммунного ответа на антигены *C. albicans* показало, что у облучённых животных группы XI дипептид глутамил-триптофан способствовал развитию более эффективного гуморального ответа, чем метилглюкамина акридоацетат (группа VI).

Течение инфекционного процесса оценивали по результатам бактериологического исследования элиминации возбудителя (КОЕ log 2 /г $^{-1}$), табл. 4.

У необлучённых крыс группы II наблюдалась 100% -ная генерализация инфекционного процесса на 7-е сутки, а на 14-е сутки – у 66,7 % животных, также наблюдалась тенденция к снижению степени обсеменения внутренних органов. Для необлучённых животных использовали сублетальную инфекционную модель.

У облучённых крыс группы III наблюдалась 100% -ная генерализация инфекционного процесса как на 7-е, так и на 14-е сутки. Элиминация возбудителя, о которой судили по отсутствию положительной динамики степени обсеменения внутренних органов, свидетельствует об усугублении клинического течения инфекции, индуцированной

albicans дипептид глутамил-триптофаном у крыс разных групп ($M \pm m$)

II	XI	III	XII	IV
74,7 \pm 7,1	64,7 \pm 5,8*	55,8 \pm 4,6	77,6 \pm 5,0	52,8 \pm 5,1
13,4 \pm 1,5	10,3 \pm 1,1 [#]	7,4 \pm 0,6	7,2 \pm 1,5	9,5 \pm 0,8
72,4 \pm 7,1	74,7 \pm 7,8*	65,4 \pm 5,6	77,6 \pm 5,0	62,8 \pm 5,4
12,4 \pm 1,2	10,3 \pm 1,1*	7,2 \pm 0,7	7,2 \pm 1,5	8,5 \pm 0,9
131,0 \pm 8,4	123,8 \pm 9,7 [#]	154,0 \pm 7,1	90,8 \pm 7,4	85,0 \pm 6,3
58,8 \pm 4,7	61,5 \pm 6,3 [#]	39,8 \pm 2,9	94,2 \pm 7,0	96,6 \pm 8,1
181,7 \pm 48,9	182,2 \pm 8,9*	116,6 \pm 30,9	30,2 \pm 15,8	20,2 \pm 8,5
102,1 \pm 2,5	41,2 \pm 15,9*	57,9 \pm 3,3	20,5 \pm 16,4	35,8 \pm 4,2
17,7 \pm 2,6	30,1 \pm 12,6*	16,4 \pm 3,6	7,2 \pm 1,3 [#]	3,1 \pm 0,6
67,4 \pm 9,1	103,4 \pm 32,6*	273,5 \pm 47,2	14,5 \pm 5,9	17,7 \pm 4,1

Таблиця 3. Динаміка наростання титрів специфічних антител к *Candida albicans* в групах животних, получавших метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан

Период, сутки	Титры антител животных групп					
	необлучённые			облучённые		
	II	VI	X	III	VII	XI
7-е	1:80	1:80	1:160	1:20	1:40	1:80
14-е	1:160	1:640	1:1280	1:80	1:160	1:640

Таблиця 4. Результаты бактериологического исследования течения кандидозного сепсиса у крыс, получавших метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан

Группа животных	Сутки	% животных с генерализованной формой	% животных с разной степенью обсеменения внутренних органов, КОЕ log ₂ /г ⁻¹			
			1-20	21-50	51-100	>100
II	7-е	100	0	0	0	100
	14-е	66,7	0	0	25	75
III	7-е	100 [#]	0	0	0	100
	14-е	100	0	0	0	100
VI	7-е	100	0	33,3	66,7	0
	14-е	66,7	33,3*	66,7*	0	0
VII	7-е	100	0	0	0	100
	14-е	100	0	16,7	33,3*	50*
X	7-е	66,7*	25*	75*	0	0
	14-е	16,7*	100*	0	0	0
XI	7-е	100	0	0	50*	50*
	14-е	50*	33,3	66,7	0	0

Примечания: 1. В каждой группе по 6 крыс.

2. [#] Трое животных погибло.

3. * p<0,05 в сравнении с контрольной группой.

фракционированным облучением, и даже наблюдалась летальность в данной группе животных.

На фоне лечения метилглюкамина акридоацетатом необлучённых животных (группа VI) на протяжении первой недели генерализованного процесса наблюдалась тенденция к снижению степени обсеменения. На протяжении второй недели наблюдалось существенное снижение показателей генерализации процесса (50 % животных), а плотность культуры *C. albicans* во внутренних органах ни в одной из исследуемых групп на 14-е сутки не превышала 50 КОЕ/г.

У облучённых животных (группа VII) на 7-е сутки при 100% -ной генерализации и высокой степени обсеменённости эффект влияния метилглюкамина акридоацетата проявился лишь через две недели и составлял больше 100 КОЕ/г у 50 %, меньше 100 КОЕ/г у 33,3 % и меньше 50 КОЕ/г у 16,7 %. О положительном влиянии на клинический ход инфекции используемых иммуностимуляторов свидетельствует отсутствие летальности у облучённых животных.

У необлучённых животных, которые получали дипептид глутамил-триптофан (группа X), генерализованная форма инфекционного процесса уже через неделю наблюдалась у 66,7 % животных, а также существенно снизилась степень обсеменённости, которая не превышала 50 КОЕ/г, по сравнению с животными аналогичной группы, которые получали метилглюкамина акридоацетат. Через две недели генерализация инфекционного процесса наблюдалась лишь у 16,7 % животных со слабой обсеменённостью, которая не превышала 20 КОЕ/г.

Эффект от воздействия дипептид глутамил-триптофана наблюдался и у облучённых животных (группа XI): уже через неделю у 50 % снизилась степень обсеменённости, а через две недели процесс генерализации наблюдался лишь у 50 % животных со слабой обсеменённостью. Однако по сравнению с необлучёнными животными процент крыс с генерализованной формой инфекционного процесса и степень обсеменённости внутренних органов были выше.

Проведенные иммунологические, бактериологические и клинические исследования позволяют утверждать, что в пределах разработанной модели дефекта антиинфекционной резистентности дипептид глутамил-триптофан можно считать адекватным средством иммунокоррекции, стимулирующим активность фагоцитарных систем, содействующим восстановлению баланса в цитокиновом профиле и повышению эффективности процессов формирования специфического иммунного ответа с соответствующими клиническими результатами.

Выводы

1. Недостаточный уровень стимуляции фагоцитарной активности в ответ на введение метилглуксамина акридоната у облученных и инфицированных животных привёл к снижению скорости элиминации циркулирующих иммунных комплексов и усилению потребления комплемента.

Список литературы

1. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 441. – P. 235–238.
2. Hori S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 / S. Hori, T. Nomura, S. Sakaguchi // *Science*. – 2003. – Vol. 299. – P. 1057–1061.
3. Ouyang W. The biological functions of T helper 17 effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity*. – 2008. – № 28. – P. 454–467.
4. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal *Candida albicans* / P. Bonifazi, T. Zelante, C. D'Angelo [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 362–374.
5. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance / T. Zelante, A. De Luca, P. Bonifazi [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 2695–2706.
6. Gaffen S. L. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans* / S. L. Gaffen, N. Hernandez-Santos, A. C. Peterson // *Immunol Res.* – 2011. Jun 30. [Epub ahead of print].
7. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis / H. R. Conti, F. Shen, N. Nayyar [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206, № 2. – P. 299–311.
8. Коляда О. М. Вплив низькодозового фракціонованого рентгенівського опромінення на показники сироваткового цитокинового профілю та перебіг експериментального сепсису у щурів лінії Вістар // *Експерим. і клін. медицина*. – 2011. – № 3 (52). – С. 12–17.
9. Караулов А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулов. – М. : Мед. информ. агентство, 1999. – 650 с.

О.М. Коляда, Н.І. Скляр

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ДИСЕМІНОВАНОГО КАНДИДОЗУ ДО І ПІСЛЯ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

В експерименті на опроміненних щурах продемонстровано, що вплив імунокоректорів на інтенсивність реакцій неспецифічної резистентності підвищує швидкість елімінації збудника та сприяє зниженню важкості перебігу інфекційного процесу.

Ключові слова: рентгенівське опромінення, імунокорекція, інфекційний процес, неспецифічна резистентність.

О.Н. Кольяда, Н.І. Скляр

PECULIARITIES OF THE IMMUNE REACTIVATION OF IRRADIATED RATS ON MODEL ACUTE DISSEMINATED CANDIDOSIS BEFORE AND AFTER THE IMMUNOCORRECTION

In the experiment in rats it has been shown, that an application of immune correctors on intensity of reactions of nonspecific resistance increase the pathogen elimination rate and helps to decrease severity of infectious process course.

Key word: X-irradiation, correction of immune system, infectious process, nonspecific resistance.

Поступила 05.01.12