

УДК 612.017.062:[615.849.114+616.594.171.2]

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ДИССЕМИНИРОВАННОГО КАНДИДОЗА ДО И ПОСЛЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

О.Н. Коляда, Н.И. Скляр

Харьковского национального медицинского университета

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

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

На модели диссеминированного кандидоза показано наличие достоверных отличий в характере поляризации CD4⁺T-эффекторных механизмов

иммунитета, а также скорости элиминации возбудителя и степени тяжести клинического течения инфекционного процесса (7).

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

Материалы и методы. Фракционированное тотальное облучение самцов крыс линии Wistar массой 180-200г проводилось ежедневно по 0,5 Gy в течение 3 суток (суммарная доза 1,5 Gy). Динамика наблюдения: на 1, 3, 7, 14, 28 сутки. Инфицирование животных проводили с применением штамма *C. albicans* ATCC 885-653 0,5 мл в концентрации 5×10^6 КОЕ/мл на протяжении первых суток после прекращения облучения. Препарат вводили внутривенно на следующий день после инфицирования, в течение пяти суток. Декапитация (с соблюдением международных норм гуманного обращения с животными) осуществлялась на седьмые сутки после инфицирования.

В качестве тестов использовали фагоцитарную активность перитонеальных нейтрофилов и макрофагов по отношению *Candida albicans* (процент фагоцитирующих клеток – фагоцитарный индекс и количество поглощенных ими микробных частиц - фагоцитарное число, уровень циркулирующих иммунных комплексов, 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 определенный рост уровня летальности в группе облученных животных.

Статистическая обработка данных проводили с использованием программы Biostat 4.0 для Windows.

Исследование терапевтической эффективности иммуномодуляторов проводили у следующих групп животных: I – облученные крысы; II – инфицированные крысы; III – облученные и инфицированные крысы; IV – интактные крысы; V – облученные крысы, получавшие метилглюкамина акридонацетат; VI – инфицированные крысы, получавшие метилглюкамина акридонацетат; VII – облученные и инфицированные крысы, получавшие метилглюкамина акридонацетат; VIII – интактные крысы, получавшие метилглюкамина акридонацетат; IX – облученные крысы, получавшие дипептид глутамил-триптофан; X – инфицированные крысы, получавшие дипептид глутамил-триптофан; XI – облученные и инфицированные крысы, получавшие дипептид глутамил-триптофан; XII – интактные крысы, получавшие дипептид глутамил-триптофан.

Результаты и их обсуждение.

Учитывая отсутствие у облученных животных признаков достаточной активации моноцитарно-макрофагальной системы в ответ на кандидозную инфекцию, сделано предположение, что для коррекции выявленных нарушений антиинфекционной резистентности, индуцированных фракционированным облучением были выбраны препараты – метилглюкамина акридонацетат и дипептид глутамил-триптофан.

Метилглюкамина акридонацетат является низкомолекулярным индуктором альфа-, бета- и гамма-интерферонов в органах и тканях, богатых лимфоидными элементами. Этот препарат обладает широким спектром биологической активности, что используется в области повышения эффективности терапии хронических инфекционных заболеваний, однако, конкретные механизмы реализации его иммуностропного потенциала изучены недостаточно. Суточная терапевтическая доза составляла 10 мг/кг массы тела.

В качестве иммуномодулятора сравнения использовали препарат - дипептид глутамил-триптофан – синтетический аналог тимотропных препаратов зобной железы, который способствует дифференцировке CD4+ лимфоцитов и нормализует соотношения их эффекторных и регуляторных популяций. Кроме того, препарат имеет радиопротекторные свойства и

способность угнетать развитие серотонинового и гистаминового отека, свидетельствующее о его возможной эффективности в условиях гиперэргического воспаления, индуцированного длительной поляризацией адаптивного иммунного ответа. Суточная терапевтическая доза составляла 1 мкг/кг массы тела.

Результаты исследования влияния метилглюкамина акридоацетат на показатели иммунологической резистентности при лечении инфекции *Candida albicans* сведены в таблицы 1.

У облученных животных, которые получали метилглюкамина акридоацетат на пятые сутки после начала введения препарата наблюдалось статистически достоверное повышение уровня активации макрофагов: фагоцитарный индекс (ФИ) перитонеальных макрофагов у облученных животных был увеличен до $49,3 \pm 4,3$ % сравнению с уровнем без введения препарата $41,7 \pm 3,9$ %, фагоцитарное число животных ФЧ - ($5,1 \pm 1,7$) против $3,2 \pm 0,4$ в контроле.

В обеих группах инфицированных животных на фоне общего нарастания фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, влияние метилглюкамина акридоацетат на фагоцитарную активность макрофагов был менее заметным, так как индуцировал лишь статистически недостоверную тенденцию к увеличению. Для необлученных крыс VI группы ФИ составлял $79,5 \pm 6,8$ % против $74,7 \pm 7,1$ % в контроле, ФЧ $15,1 \pm 1,6$ соответственно $13,4 \pm 1,5$. Для облученных крыс VII группы ФИ составлял $62,3 \pm 5,5$ % против $55,8 \pm 4,6$ % в контроле, ФЧ $8,4 \pm 0,9$ соответственно $7,4 \pm 0,6$. Отсутствие активации можно объяснить истощенностью резервов стимуляции фагоцитарных функций на фоне острого инфекционного процесса.

Таблица 1. Влияние метилглюкамина акридоацетата на показатели неспецифической резистентности при лечении инфекции *Candida albicans* у облученных и необлученных крыс линии Wistar.

Группы	V	I	VI	II	VII	III	VIII	IV
ФИ, мФ, М	$49,3^{***}$	41,7	77,5	74,7	$65,4^*$	55,8	51,3	52,8

%	m	4,3	3,9	6,8	7,1	5,6	4,6	5,4	5,1
ФЧ, МФ	M	5,1*	3,2	15,1*	13,4	8,4*	7,4	7,8	9,5
	m	1,7	0,4	1,6	1,5	0,9	0,6	0,7	0,8
ФИ, нФ, %	M	52,1*	44,7	77,5	73,4	61,3	65,4	71,3	62,8
	m	5,3	4,1	6,9	6,5	5,5	5,6	8,4	5,4
ФЧ, нФ	M	6,4**	5,2	10,5*	12,4	6,4	7,2	9,8	8,5
	m	0,5	0,4	1,2	1,4	0,8	0,7	0,8	0,9
ЦИК, МЕ	M	91,3	95,0	125,2	131,0	148,4	154,0	93,5	85,0
	m	2,6	4,5	9,5	8,4	11,0	7,1	9,2	5,3
Комплемент гем. Ед.	M	89,7	94,8	67,2*	58,8	45,6*	39,8	101,4	96,6
	m	6,9	8,1	5,7	4,7	3,5	2,9	9,3	8,1
ИФН-γ, пг/мл	M	28,4*	16,1	282,3*	181,7	252,3*	116,6	44,3**	20,3
	m	10,1	5,3	17,8	48,9	22,5	30,9	4,7	8,5
ИЛ-4, пг/мл	M	29,7	21,1	122,3	102,1	72,2**	57,9	41,2	35,8
	m	10,2	2,6	22,5	2,5	7,3	3,3	5,1	4,2
ИЛ-10, пг/мл	M	45,4	37,9	11,2	17,7	23,1*	16,4	2,0	3,1
	m	8,9	6,6	7,8	2,6	5,6	3,6	1,3	0,6
ИЛ-17, пг/мл	M	30,4	42,2	40,5	67,4	118,2**	273,5	30,6*	17,7
	m	12,6	5,6	30,4	9,1	32,5	47,2	9,5	4,1

Примечания:

* - достоверность отличий от группы животных не подвергавшихся коррекции $p < 0,05$;

** - достоверность отличий от группы животных не подвергавшихся коррекции $p < 0,01$.

Достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов под влиянием метилглюкамина акридонацетата также было обнаружено лишь у облученных крыс, не подвергавшихся инфицированию: ФИ - $52,1 \pm 5,3$ % по сравнению с контрольным уровнем, составлявшим $44,7 \pm 4,1$ %, а ФЧ $6,4 \pm 0,5$ против $5,2 \pm 0,4$ в контрольной группе. В обеих группах инфицированных животных на фоне общего нарастания фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов, влияние метилглюкамина акридонацетата на фагоцитарную активность макрофагов имел статистически недостоверную тенденцию к увеличению. Для VI группы ФИ составлял $77,5 \pm 6,8$ % против $74,7 \pm 7,1$ % в контроле, ФЧ $15,1 \pm 1,6$ соответственно $13,4 \pm 1,5$, а для облученных

крыс VII группы ФИ составлял $65,4 \pm 5,6$ % против $55,8 \pm 4,6$ % в контроле, ФЧ $8,4 \pm 0,9$ по сравнению с $7,4 \pm 0,6$ у крыс контрольной группы.

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

Существенно не менялся в этих группах и уровень общего комплемента. Так, метилглюкамина акридонацетат не оказывал влияния на динамику изменения содержания комплемента сыворотки крови на фоне инфицирования, как подверженных предварительному облучению ($45,6 \pm 3,5$), так и не подверженных ($67,2 \pm 5,7$) против $96,6 \pm 8,1$ у интактных животных.

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

Кроме того, возрастал уровень ИЛ-4 в VII группе ($72,2 \pm 7,3$) пг/мл против ($57,9 \pm 3,3$) пг/мл в контроле, в V ($21,1 \pm 2,6$) пг/мл против ($29,7 \pm 10,2$) пг/мл, что, очевидно, только содействовало углублению дисбаланса в

цитокиновом профиле. При этом, как было указано выше, ожидаемого уровня стимуляции функций фагоцитов в группе инфицированных облученных 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 исследования влияния дипептид глутамил-триптофана на показатели иммунологической резистентности при лечении инфекции *Candida albicans* сведены в таблицы 2.

Таблица 2. Влияние дипептид глутамил-триптофана на показатели неспецифичной резистентности при лечении инфекции *Candida albicans* у облученных и необлученных крыс линии Wistar.

Группы		IX	I	X	II	XI	III	XII	IV
ФИ, мф, %	M	54,7**	41,7	85,8*	74,7	64,7*	55,8	77,6	52,8
	m	4,2	3,9	7,9	7,1	5,8	4,6	5	5,1
ФЧ, мф	M	7,1**	3,2	16,5*	13,4	10,3**	7,4	7,2	9,5
	m	0,8	0,4	2,1	1,5	1,1	0,6	1,5	0,8
ФИ, нф, %	M	54,8**	44,7	79,8	72,4	74,7*	65,4	77,6	62,8
	m	4,5	4,1	6,3	7,1	7,8	5,6	5,0	5,4
ФЧ, нф	M	6,1*	5,2	14,3	12,4	10,3*	7,2	7,2	8,5
	m	0,7	0,4	2,4	1,2	1,1	0,7	1,5	0,9
ЦИК, МЕ	M	84,3	91,7	100,0**	131,0	123,8**	154,0	90,8	85,0
	m	7,4	4,5	8,1	8,4	9,7	7,1	7,4	6,3
Комплемент, гем.ед.	M	98,4	94,8	78,5**	58,8	61,5**	39,8	94,2	96,6
	m	8,7	8,1	6,8	4,7	6,3	2,9	7,0	8,1
ИФН-γ, пг/мл	M	32,1*	16,1	203,1	181,7	87,2*	116,6	30,2	20,2
	m	15,6	5,3	15,6	48,9	8,9	30,9	15,8	8,5
ИЛ-4, Пг/мл	M	15,2	21,1	89,2	102,1	41,2*	57,9	20,5	35,8
	m	6,7	2,6	15,4	2,5	15,9	3,3	16,4	4,2
ИЛ-10, пг/мл	M	50,4	37,9	35,3**	17,7	30,1*	16,4	7,2**	3,1
	m	15,6	6,6	10,4	2,6	12,6	3,6	1,3	0,6
ИЛ-17, пг/мл	M	20,3*	42,2	45,3	67,4	211,1*	273,5	14,5	17,7
	m	17,6	5,6	23,4	9,1	32,6	47,2	5,9	4,1

Примечания:

* - достоверность отличий от группы животных не подвергавшихся коррекции $p < 0,05$;

** - достоверность отличий от группы животных не подвергавшихся коррекции $p < 0,01$.

Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов статистически достоверно повышалась при введении дипептид глутамил-триптофана именно в группах облученных животных, которые имели наиболее низкий исходный уровень этих показателей. В IX группе ФИ составлял $54,7 \pm 4,2$ % против $41,7 \pm 3,9$ % в группе сравнения; ФЧ $7,1 \pm 0,8$ против $3,2 \pm 0,4$; в XI группе: ФИ – $64,7 \pm 5,8$ % против $55,8 \pm 4,6$ %; ФЧ $10,3 \pm 1,1$ против $7,4 \pm 0,6$. Аналогичный, но менее выраженный эффект стимуляции был в группе инфицированных необлученных животных (X): ФИ составлял $85,8 \pm 7,9$ против $74,7 \pm 7,1$, а ФЧ $16,5 \pm 2,1$ против $13,4 \pm 1,5$.

Дипептид глутамил-триптофан оказывал достоверное стимулирующее влияние на фагоцитарную активность перитонеальных нейтрофилов во всех исследованных группах, кроме инфицированных необлученных крыс (X группа), которые имели наиболее высокий исходный уровень этого показателя. В IX группе ФИ составлял $54,8 \pm 4,5$ % против $44,7 \pm 4,1$ % в группе сравнения; ФЧ $6,1 \pm 0,7$ против $5,2 \pm 0,4$; в X группе: ФИ $79,8 \pm 6,3$ против $72,4 \pm 7,1$, ФЧ $14,3 \pm 2,4$ против $12,4 \pm 1,2$; в XI группе: ФИ – $74,7 \pm 7,8$ % против $65,4 \pm 5,6$ %; ФЧ $10,3 \pm 1,1$ против $7,2 \pm 0,7$.

В обеих группах инфицированных животных на фоне введения дипептид глутамил-триптофана статистически достоверно снижалось количество циркулирующих иммунных комплексов $100,0 \pm 8,1$ МЕ против $131,0 \pm 8,4$ МЕ в X группе, $123,8 \pm 9,7$ МЕ против $154,0 \pm 7,1$ МЕ в 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 X группе и $61,5 \pm 6,3$ против $39,8 \pm 2,9$ гем. ед. в XI.

К наиболее существенным положительным изменениям в иммунном статусе облученных животных на фоне введения исследуемого препарата нужно отнести наличие тенденции к уменьшению дисбаланса в цитокиновом

профиле, более выраженное у животных XI группы: соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 в группе инфицированных животных уменьшилось с 7,1 до 5,4, за счет увеличения уровня ИЛ-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 $87,2 \pm 8,9$ пг/мл против $116,6 \pm 9,6$ пг/мл в контроле. Аналогичный эффект наблюдался и в группе необлученных животных (X): соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 уменьшилось с 10,3 до 5,8 за счет достоверного повышения уровня ИЛ-10 к $35,3 \pm 2,2$ пг/мл от $17,7 \pm 2,1$ пг/мл в контроле, и умеренного повышения уровня ИФН- γ $203,6 \pm 5,1$ пг/мл с $181,7 \pm 4,1$ пг/мл в контроле.

Кроме того, как и следовало ожидать, у облученных и инфицированных животных в XI группе, уменьшался уровень ИЛ-4 $41,2 \pm 3,3$ пг/мл против $57,9 \pm 3,7$ пг/мл в контроле, в X $89,2 \pm 3,8$ пг/мл против $102,1 \pm 3,1$ пг/мл, что, очевидно, свидетельствует о противовоспалительном его эффекте.

Что касается продукции ИЛ-17, то наблюдалось его уменьшение у животных XI группы до $211 \pm 0,3$ пг/мл против $273,5 \pm 3,9$ пг/мл в контроле, ($p < 0,05$).

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

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики нарастания титров специфических антител к *Candida albicans* в группах животных, которые получали метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан.

Титры Антител	Необлученные			Облученные		
	II группа	VI группа	X группа	III группа	VII группа	XI Группа
7 сутки	1:80	1:80	1:160	1:20	1:40	1:80
14 сутки	1:160	1:640	1:1280	1:80	1:160	1:640

На седьмые сутки инфекции титры специфических антител были вчетверо ниже у облученных крыс III группы (1:20) против (1:80) – у

необлученных II группы, на четырнадцатые сутки различия в титрах антикандидозных антител были вдвое. При этом, в группах облученных животных введение метилглюкамина акридоацетата (VII) стимулировало рост антител в два раза как на седьмые, так и на четырнадцатые сутки, а дипептид глутамил-триптофан (XI) на седьмые сутки увеличивал в четыре раза, а на четырнадцатые сутки - в восемь раз.

В группах необлученных крыс (X) на седьмые и четырнадцатые сутки стимуляция наблюдалась в два раза при введении дипептид глутамил-триптофана. Метилглюкамина акридоацетат в VI группе на титры специфических антител влияния не оказывал.

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

Течение инфекционного процесса оценивался по результатам бактериологического исследования элиминации возбудителя (КОЕ \log_2/Γ^{-1}). (табл. 4).

Таблица 4. Результаты бактериологического исследования течения кандидозного сепсиса у крыс линии Wistar, которые получали метилглюкамина акридоацетат и дипептид глутамил-триптофан.

Группы животных	Сутки	% животных с генерализованной формой	% животных с различной степенью обсеменения внутренних органов КОЕ \log_2/Γ^{-1} .			
			1-20	21-50	51-100	>100
II (n=6)	7 дней	100	0	0	0	100
	14 дней	66,7	0	0	25	75
III (n=6)	7 дней	100**	0	0	0	100

	14 дней	100	0	0	0	100
VI (n=6)	7 дней	100	0	33,3	66,7	0
	14 дней	66,7	33,3*	66,7*	0	0
VII (n=6)	7 дней	100	0	0	0	100
	14 дней	100	0	16,7	33,3*	50*
X (n=6)	7 дней	66,7*	25*	75*	0	0
	14 дней	16,7*	100*	0	0	0
XI (n=6)	7 дней	100	0	0	50*	50*
	14 дней	50*	33,3	66,7		0

Примечание:

* - $p \leq 0,05$ в сравнении с контрольной группой;

** - трое животных погибло.

При сравнительном анализе групп животных было показано, что у необлученных крыс (II) наблюдалась 100 % генерализация инфекционного процесса на 7-е сутки, а на 14-е сутки наблюдалась у 66,7 %, а также имелась тенденция к снижению степени обсеменения внутренних органов. Для необлученных животных использовалась сублетальная инфекционная модель.

В группе облученных крыс (III) наблюдалась 100 % генерализация инфекционного процесса на 7-е сутки, 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 фракционированным облучением и, даже, наблюдалась летальность в данной группе животных.

На фоне лечения метилглюкамина акридоацетатом необлученных животных (VI) на протяжении первой недели генерализованного процесса наблюдалась тенденция к снижению степени обсеменения. На протяжении второй – наблюдалось существенное снижение показателей генерализации процесса (50% животных), а плотность культуры *Candida albicans* во

внутренних органах ни в одной из исследуемых групп на 14 сутки не превышала 50 КОЕ/г.

У облученных животных (VII) на седьмые сутки при 100% генерализации и высокой степени обсемененности эффект влияния метилглюкамина акридонацетата проявился лишь через две недели, при котором он составлял больше 100 КОЕ у 50 %, меньше 100 КОЕ – 33,3% - и меньше 50 КОЕ - 16,7%. О положительном влиянии на клинический ход инфекции используемых иммуностимуляторов свидетельствует отсутствие летальности у облученных животных.

В группах животных, которые получали дипептид глутамил-триптофан, у необлученных животных (X группа) процесс генерализации уже через неделю наблюдалась у 66,7% животных, а также существенно снизилась степень обсемененности, которая не превышала 50 КОЕ по сравнению с животными аналогичной группы, которые получали метилглюкамина акридонацетат. Через две недели процесс генерализации инфекционного процесса наблюдался лишь у 16,7% животных со слабой обсемененностью, которая не превышала 20 КОЕ.

Эффект от воздействия дипептид глутамил-триптофана наблюдался и у облученных животных (XI группа), у которых уже через неделю у 50% животных снизилась степень обсемененности, а через две недели – процесс генерализации наблюдался лишь у 50% животных со слабой обсемененностью. Однако, по сравнению с необлученными животными, процент крыс с генерализованной формой инфекционного процесса и степень обсемененности внутренних органов, был 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, который стимулирует активность фагоцитарных систем, содействует 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 метилглюкамина акридонацетат у облученных и инфицированных животных снизил скорость элиминации циркулирующих иммунных комплексов и усиления потребления комплемента.

2. Положительное влияние дипептид глутамил-триптофана на течение инфекции связано со стимуляцией моноцитарно-макрофагального звена иммунитета и его противовоспалительным действием, которое обеспечивало восстановление баланса ИФН- γ /ИЛ-10.

3. Дипептид глутамил-триптофан способствовал формированию более эффективного специфического гуморального ответа на антигены *Candida albicans*, чем метилглюкамина акридонацетат.

4. В группах крыс, которые получали дипептид глутамил-триптофан снизились степень обсемененности внутренних органов и процент животных с генерализованной формой инфекционного процесса. О положительном влиянии на клинический ход инфекции используемых иммуностимуляторов свидетельствует отсутствие летальности у облученных животных.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235-8.
2. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003;299:1057-61.
3. Ouyang et al., W. Ouyang, J.K. Kolls and Y. Zheng, The biological functions of T helper 17 effector cytokines in inflammation, *Immunity* 28 (2008), pp. 454–467
4. Bonifazi, P. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal *Candida albicans*. [Text] / P. Bonifazi, T. Zelante, C. D'Angelo, A. De Luca, S. Moretti, S. Bozza, K. Perruccio, R.G. Iannitti, G. Giovannini, C. Volpi, F. Fallarino, P. Puccetti, L.Romani // *Mucosal Immunol.* – 2009 . - V2 . - N4 . – P.362-374.
5. Zelante, T. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. [Text] / Zelante T., De Luca A., Bonifazi P., Montagnoli C., Bozza S., Moretti S., Belladonna M.L., Vacca C., Conte C., Mosci P., et al. // *Eur. J. Immunol.* - 2007. - V37. – P.2695–2706
6. Gaffen S.L. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans*. [Text]/ S.L. Gaffen, N. Hernández-Santos, A.C. Peterson.// *Immunol Res.* – 2011 . - Jun 30. [Epub ahead of print]
7. Conti, H.R. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. [Text]/ H.R. Conti, F. Shen, N. Nayyar, E. Stocum, J.N. Sun, Lindemann M.J., A.W. Ho, J.H. Hai, J.J. Yu, J.W. Jung, S.G. Filler, P. Masso-Welch, M. Edgerton, S.L. Gaffen // *J Exp Med.* – 2009 . - V206 . - N2 . – P.299-311.
8. Коляда О.М. Вплив низькодозового фракціонованого рентгенівського опромінення на показники сироваткового цитокінового

профілю та перебіг експериментального сепсису у щурів лінії Вістар // Експерим. і клін. медицина. - 2011. - №6 (52). - С. 12-17.

9. Караулов А.В. Клиническая иммунология // Медицинское информационное агенство. - Москва, 1999. – 650 с.

О.Н. Коляда, Н.И Скляр

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

В эксперименте на облученных 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.

О.М. Коляда, Н.І. Скляр

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНІСТІ ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ДИСЕМІНОВАНОГО КАНДИДОЗА ДО И ПОСЛЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

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

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

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 infections process course.

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