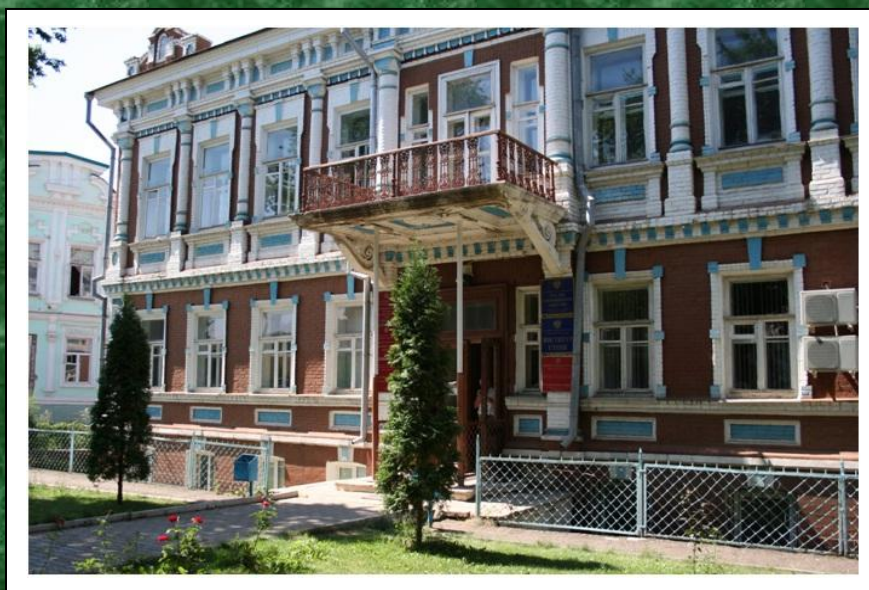


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2012 * № 3

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© Коллектив авторов, 2012

УДК 618.14-006.36

В.А. Гриценко¹, Д.Л. Аминин², А.В. Зурочка³, В.А.Зурочка³, Ю.Б. Иванов^{1,4}

**НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ
ЕСТЕСТВЕННОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VITRO КАК
ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ БОРЬБЫ
С ЭНДОГЕННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

² Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток, Россия

³ Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

⁴ Центр научного зондирования, Оренбург, Россия

В обзоре проанализированы современные представления о патогенезе эндогенных бактериальных инфекций (ЭБИ). Охарактеризованы клинко-микробиологические особенности данной патологии. Дана классификация ЭБИ. Выделены основные факторы риска развития ЭБИ. С этих позиций намечены пути совершенствования подходов к лечению и профилактике ЭБИ. Обоснована целесообразность использования в клинической практике иммуномодуляторов. Приведены собственные примеры разработки новых иммуномодуляторов естественного и природного происхождения (кукумариозид, пептиды ГМ-КСФ, лейкодефенсины, тромбодифенсины), которые обладают плеiotропными биологическими эффектами и в будущем могут быть использованы при создании лекарственных препаратов для терапии и профилактики ЭБИ.

Ключевые слова: эндогенные бактериальные инфекции, этиология, патогенез, иммунодефицит, терапия, профилактика, иммуномодуляторы, кукумариозид, пептиды ГМ-КСФ, лейкодефенсины, тромбодифенсины.

V.A. Gritsenko¹, D.L. Aminin², A.V. Zurochka³, V.A. Zurochka³

**SOME BIOLOGICAL EFFECTS OF IMMUNOMODULATORS NATURAL AND
SYNTHETIC ORIGIN IN VITRO AS BASIS OF CREATION OF NEW MEDICINES
TO FIGHT WITH ENDOGENOUS INFECTIONS**

¹ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of Ural Branch of RAS, Orenburg, Russia

² Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of Far Eastern Branch of RAS, Vladivostok, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology UB RAS, Ekaterinburg, Russia

⁴ Centre of scientific probe Ltd, Orenburg, Russia

The review analyzes modern concepts of the pathogenesis of endogenous bacterial infections (EBI). Describes the clinical and microbiological peculiarities of this pathology. Classification of EBI is given. The major factors of risk of development EBI is allocated. From these positions the ways of perfection of approaches to the treatment and prevention of EBI is scheduled. The expediency of use in clinical practice immunomodulators is grounded. Given their own examples of the development of new immunomodulators of natural and synthetic origin (cucumarioside, GM-CSF peptides, leukodefensins, thrombodefensins), which have various biological effects and may in the future be used in the development of medicinal products for treatment and prevention of EBI.

Key words: endogenous bacterial infections, etiology, pathogenesis, therapy, treatment, prevention, immunomodulators, cucumarioside, GM-CSF peptides, leukodefensins, thrombodefensins.

Многие представители собственной микрофлоры человека могут выступать этиологическими факторами хронической инфекционно-воспалительной патологии с широким спектром нозологических форм, традиционно относящихся к категории соматических заболеваний [1, 9, 14, 38, 51]. При этом их этиология и патогенез обусловлены «активизацией» персистирующих в макроорганизме потенциально патогенных микроорганизмов, входящих в состав естественных биоценозов тела человека, что определяет эндогенную природу данной патологии [10, 13, 15].

Большинство таких заболеваний являются эндогенными бактериальными инфекциями (ЭБИ). Несмотря на нозологическую вариабельность ЭБИ, они характеризуются рядом общих клинико-микробиологических особенностей, отличающих их от «классических» экзогенных инфекций. К разряду таких особенностей, прежде всего, следует отнести: хроническое рецидивирующее течение многих ЭБИ (тонзиллит, колит, пиелонефрит, холецистит и др.), хотя при отдельных формах патологии (мастит, абсцессы, эндометрит и др.) может наблюдаться острый дебют заболевания; отсутствие четко очерченного инкубационного периода, свойственного "классическим" экзогенным инфекциям, так как возбудителями являются не вновь проникшие микроорганизмы (исключение, пожалуй, составляет "госпитальная флора"), а потенциальные патогены, исходно "встроенные" в состав естественных микробиоценозов тела человека и активирующиеся лишь при определенных условиях; обнаружение временных или постоянных дисбиотических сдвигов нормальной микрофлоры в одном или нескольких биотопах (кишечник, влагалище, кожа и др.), сигнализирующих о снижении колонизационной резистентности; присутствие экзо- и эндогенных факторов риска, приводящих к иммунобиологической компрометированности организма, в целом, и "органа-мишени", в частности; наличие хронологической сопряженности начала заболевания (или его рецидива) с действием "разрешающего фактора", выполняющего функцию "пускового" механизма инициации патологического процесса; и, наконец, таксономическое разнообразие проблемных патогенов с доминированием в структуре возбудителей большинства ЭБИ стафилококков, энтеробактерий и неклостридиальных анаэробов, которые относятся к типичным представителям индигенной микрофлоры таких биотопов тела человека, как кожа, верхние дыхательные пути и кишечник [1, 6, 7, 9,

18]. Причем, с одной стороны, эти микроорганизмы могут становиться возбудителями тождественных нозологических форм ЭБИ, с другой стороны, бактерии одного и того же вида способны вызывать заболевания с разной локализацией патологического процесса, что, скорее всего, определяется состоянием органа, подвергнувшегося бактериальной агрессии. Кроме того, нередко при ЭБИ из очага воспаления выделяется не монофлора, а политаксонимическая ассоциация микроорганизмов [6], которая затрудняет клиническую интерпретацию результатов бактериологических исследований.

ЭБИ вызывает комменсальная аутофлора, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания (кожа и слизистые оболочки открытых полостей организма), либо в других органах при инфицировании внутренней среды макроорганизма, что сопровождается нарушением его гомеостаза с развитием воспалительной реакции локального и системного характера. При этом ЭБИ можно условно разделить на две группы. Первую – составляют заболевания, при которых в патологический процесс вовлечен только орган (или ткань), где локализован микробиоценоз, содержащий возбудителя; вторую – заболевания, атрибутами которых служат, с одной стороны, местные экссудативно-альтеративные повреждения инфицированных внутренних органов, в норме являющихся стерильными, с другой стороны, проявления системного воспаления, включающие нарушения общего и микроциркуляторного кровообращения, изменения нейроэндокринной регуляции, сдвиги цитокинового статуса и активацию адаптивного иммунного ответа. К первой группе относятся такие заболевания, как пиодермия, тонзиллит, периодонтит, колит, вагинит и др.; ко второй – инфекции моче- и желчевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, холецистит, холангит), неспецифическая воспалительная патология репродуктивного тракта мужчин и женщин (простатит, сальпингоофорит, эндометрит), гнойно-воспалительные заболевания разной локализации (отит, бронхит, абсцессы мягких тканей и паренхиматозных органов, мастит, перитонит, панкреатит, остеомиелит, менингит, эндокардит и др.), и, как крайний вариант, сепсис, то есть заболевания, при которых, фактически, наблюдается «генерализация» процесса за счет диссеминации в организме патогенов. В эту же группу, очевидно, входят многие нозокомиальные инфекции, в том числе послеоперационные воспалительные осложнения, постинъекционные абсцессы, внутрибольничная пневмония и др. [6, 8, 13, 40, 47].

Своеобразным вариантом ЭБИ второй группы является перинатальная инфекционно-воспалительная патология, поскольку возбудителями данных заболеваний новорожденных выступают представители собственной микрофлоры матери, внутриутробно контаминирующие плод, в том числе путем трансплацентарной их миграции из «инфицированных» биотопов (естественные микробиоценозы, очаги острого и хронического воспаления) беременной женщины [7]. Приведенные примеры, безусловно, не исчерпывают весь диапазон нозологий ЭБИ, а лишь иллюстрируют междисциплинарный характер и медико-социальную значимость указанной проблемы.

Указанные особенности и нозологическая вариабельность ЭБИ, во многом, определяются патогенетическими закономерностями их развития, анализ которых привел нас к убеждению в существовании общих механизмов формирования данной патологии, что позволило, на примере возникновения внекишечных эшерихиозов и, в частности, инфекции мочевой системы – ИМС (рис. 1), обосновать «универсальную» схему патогенеза «генерализованных» вариантов ЭБИ [5, 8, 14]. В ней формирование ЭБИ описывается как многоэтапный процесс, каждая стадия которого характеризуется своими патофизиологическими закономерностями и клиническими проявлениями (рис. 2).

При этом можно выделить следующие взаимосвязанные этапы развития "генерализованных" ЭБИ:

➤ *Преморбидный этап*, во время которого в макроорганизме формируются эндогенные источники возбудителей ЭБИ. Такими резервуарами инфекции являются различные биотопы тела человека (прежде всего, кишечник, верхние дыхательные пути и кожа), способные аккумулировать в своем составе не только представителей нормофлоры, но и потенциально патогенные микроорганизмы. Кроме того, своеобразным (по сути – ятрогенным) "вторичным" эндогенным источником возбудителей ЭБИ может выступать используемый в клинической практике инвазивный инструментарий (катетеры, интубационные трубки и др.), на поверхности которого способны сорбироваться находящиеся в биосредах единичные «планктонные» микроорганизмы, при размножении образующие микроколонии и биопленки (biofilms), служащие "стартовой площадкой" для систематической диссеминации патогенов в другие органы и ткани. Длительность этого этапа может варьировать в широком временном диапазоне – от нескольких дней-недель при нозокомиальных инфекциях до нескольких

лет (иногда - пожизненно) при других ЭБИ, а его "клинико-лабораторными маркерами" служат бессимптомное носительство патогенов и дисбиотические нарушения нормофлоры, а также нередко возникающие локальные очаги воспаления (энтероколит, тонзиллит и др.). Следует подчеркнуть, что формирование эндогенных источников патогенов – необходимый этап патогенеза ЭБИ, так как первичное экзогенное поступление патогенов (даже – возбудителей нозокомиальных инфекций) редко бывает массивным, и им требуется определенное время для увеличения своей численности.

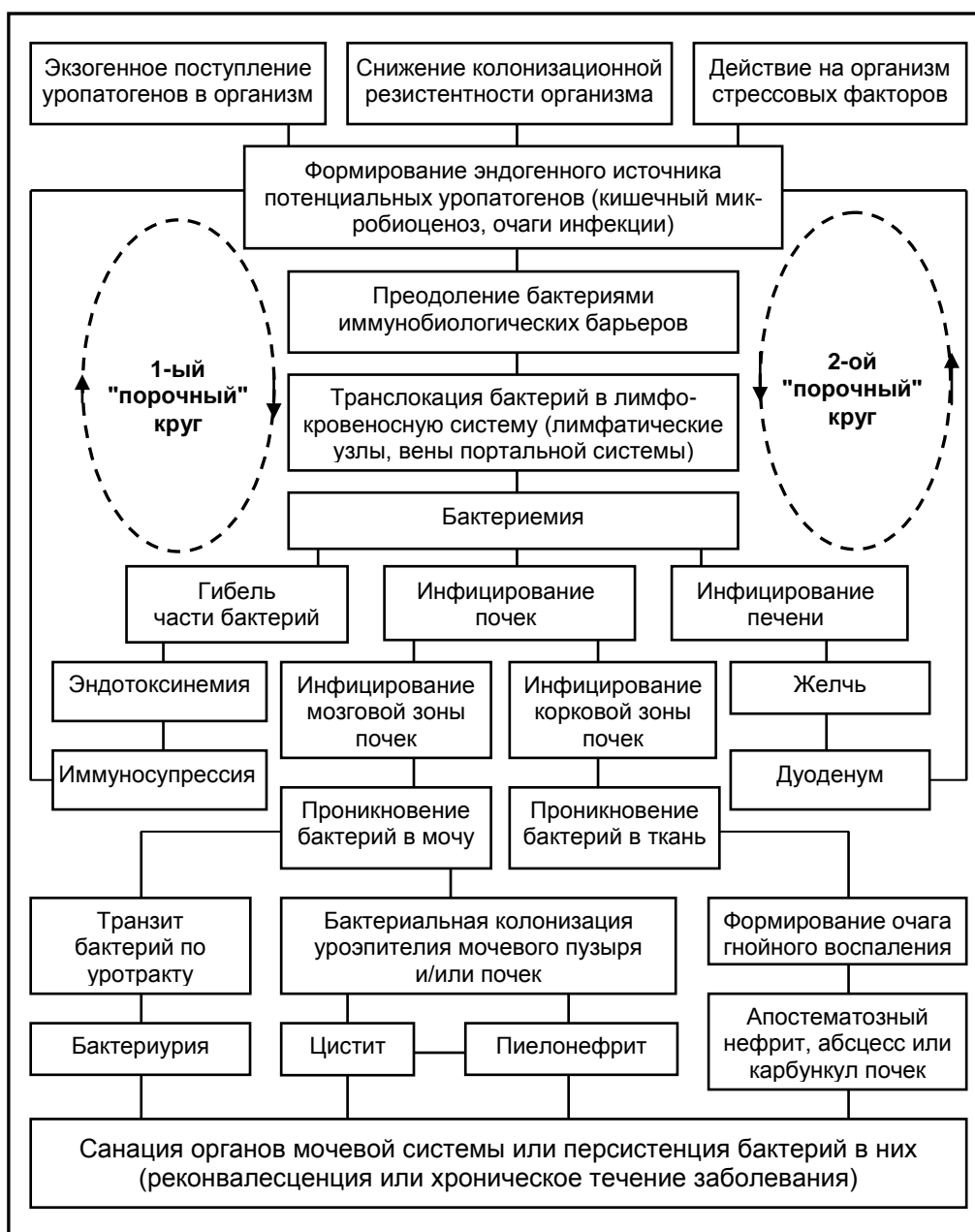


Рис. 1. Общая схема патогенеза эндогенных ИМС.

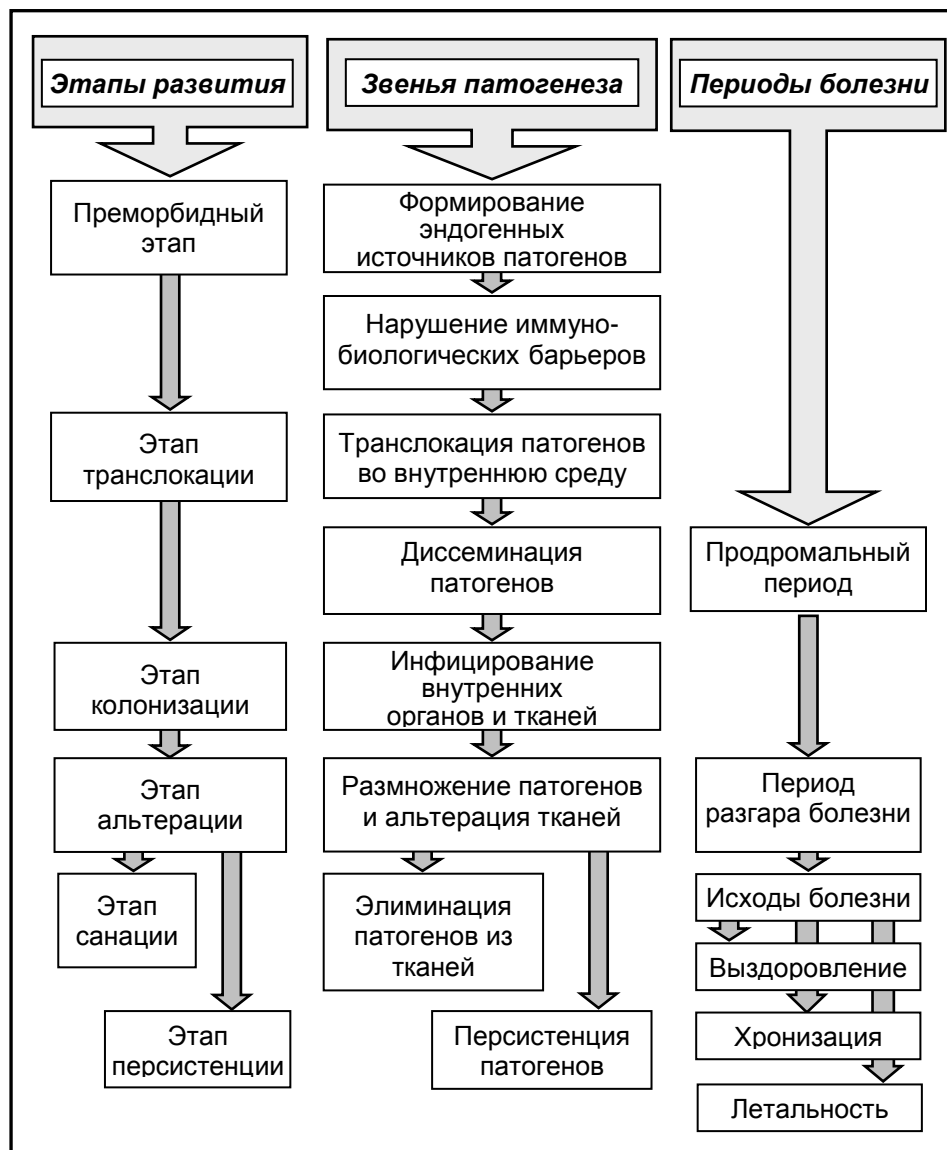


Рис. 2. Основные этапы развития, звенья патогенеза и клинические периоды эндогенных бактериальных инфекций.

➤ *Этап транслокации*, когда потенциальные патогены покидают исходный микробиоценоз и мигрируют (транслоцируются) во внутреннюю среду макроорганизма, инфицируя его органы и ткани. Такая миграция бактерий, вероятно, может происходить разными способами: во-первых, за счет перемещения микроорганизмов по поверхности слизистых оболочек сопряженных органов (в том числе, ринотубарный "перенос" возбудителей гнойного отита из носоглотки в полость среднего уха; последовательная контаминация возбудителями слизистых оболочек влагалища, цервикального канала и матки при эндометрите; нисходящий занос в легочную ткань возбудителей пневмонии из трахео-бронхиального дерева); во-вторых, путем инвазии микроорганизмов из

первичного биотопа в более глубоко лежащие ткани с возможным развитием в них воспалительного процесса и последующей гематогенной диссеминацией (в частности, при развитии абсцесса шеи как осложнения тонзиллита и возникновении тромбоза кавернозного синуса турецкого седла как осложнения фурункула носа); и, наконец, в результате непосредственного проникновения бактерий через относительно интактные слизистые оболочки исходных биотопов в лимфатическую и/или кровеносную системы макроорганизма (например, транслокация кишечной микрофлоры в мезентериальные лимфоузлы и портальное венозное русло при выраженном дисбактериозе кишечника и действии на макроорганизм стрессовых факторов) [1, 16, 32]. С клинической точки зрения, этому этапу соответствует продромальный период, симптомы которого (главным образом, признаки общей интоксикации) ассоциированы с ответом макроорганизма на проникшие бактерии и обусловлены частичным их разрушением и гибелью при встрече с гуморально-клеточными эффекторами иммунитета [2, 32, 47]. К счастью, бактериальная транслокация не всегда заканчивается заболеванием, нося в ряде случаев abortивный характер, а ее результат зависит от состояния иммунологической реактивности макроорганизма, присутствия у него дополнительных факторов риска, а также от выраженности патогенного потенциала микроорганизмов.

➤ *Этап колонизации*, сущностью которого является оккупация выжившими патогенами инфицированных органов и тканей с формированием вторичных очагов вегетирования возбудителей. Причем возбудители либо локализуются на поверхности клеточных мембран, либо проникают внутрь клеток, избегая контакта с эффекторами иммунитета [6, 14]. Фиксации на тканевых структурах бактерий способствуют не только их физико-химические особенности (гидрофобность) и имеющиеся у них адгезины, но и наличие на клетках макроорганизма соответствующих рецепторов, а также дефекты механизмов естественного клиренса (в частности, нарушения оттока мочи, желчи и других секретов) [9, 38, 51].

➤ *Этап альтерации*, в течение которого происходит вне- или внутриклеточная репродукция возбудителей и выработка ими биоагрессивных субстанций (токсины, метаболиты), инициация воспалительной реакции и деструктивно-дистрофических процессов в тканях пораженного органа с явлениями некроза и апоптоза [5, 9, 15]. Этот этап совпадает с периодом разгара заболевания и

характеризуется клинической картиной соответствующей инфекционно-воспалительной патологии.

Последние два этапа патогенеза, бесспорно, тесно связаны между собой и разделены лишь потому, что в ряде случаев колонизация патогенами отдельных органов может не сопровождаться выраженным их морфо-функциональным нарушением и немедленной манифестацией заболевания; в качестве примера сошлемся на возможность длительной регистрации у некоторых людей бактериурии (признак бактериальной колонизации органов мочевой системы) на фоне отсутствия у них типичных симптомов воспалительной патологии почек и мочевого тракта.

➤ *Этап санации*, в ходе которого за счет мобилизации защитных сил макроорганизма или/и в результате корректно проведенного лечения происходит элиминация патогенов из очага инфекции и наступает выздоровление больного. Такой благоприятный исход клинически сопряжен с инволюцией симптомов заболевания и переходом в период реконвалесценции.

Однако данная патология может принимать и иной характер течения. При недостаточной эффективности терапевтических мероприятий в макроорганизме могут развиваться полиорганные нарушения, несовместимые с жизнью (летальный исход), а сниженная результативность санационных механизмов может привести к затяжному (торпидному) паразитированию возбудителей в тканях (*этап персистенции*) с формированием в пораженном органе очага хронического (латентного или рецидивирующего) воспаления.

Следует учитывать, что элиминация патогенов из инфицированного органа еще не гарантирует стойкого выздоровления, так как при продолжающейся вегетации возбудителей в исходных биотопах сохраняется высокая вероятность реинфицирования внутренней среды макроорганизма и повторного развития вышеописанных событий. Этому способствует формирование при ЭБИ двух "порочных" патогенетических кругов, связанных с транслокацией кишечной микрофлоры (рис. 1) [5, 6, 9]. Дело в том, что при проникновении в лимфо-кровеносное русло часть микроорганизмов, столкнувшись с эффекторами иммунитета (система комплемента, катионные пептиды, фагоциты), погибает, а образующиеся при этом продукты их разрушения, в том числе такие компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, как липополисахариды (ЛПС), вызывают интоксикацию организма. Помимо известных клинических симпто-

мов, ассоциированных с эндоксинемией (лихорадка, изменения системного кровообращения по гипотоническому типу и нарушения микроциркуляции в паренхиматозных органах вплоть до развития “шокового органа” и т.п.), ЛПС обладают иммуносупрессивным действием [2, 32, 49], приводящим к снижению колонизационной резистентности макроорганизма, провоцирующим чрезмерное накопление в кишечнике потенциально патогенной флоры и повышающим риск ее миграции во внутреннюю среду макроорганизма, что, в конечном итоге, способствует пролонгации преморбидного этапа и переходу к этапу транслокации (1 круг). С другой стороны, сохранившие жизнеспособность бактерии неминуемо попадают в печень, где они могут “ускользнуть” от синусоидных (макрофагальных) клеток и проникнуть в желчные пути, а с током желчи попасть в 12-перстную кишку и реколонизировать проксимальные отделы тонкого кишечника. Негативные последствия циркуляции потенциально патогенных бактерий по замкнутой траектории: кишечник - портальная венозная система - печень - желчь - кишечник (2 круг), связаны с тем, что поддерживаются и углубляются дисбиотические нарушения в кишечном микробиоценозе, повышается вероятность многократной транслокации кишечной флоры, увеличивается опасность развития патологического процесса в печени, желчевыводящих путях (абсцесс печени, холецистит, холангит) и других органах, а, кроме того, происходит своеобразная преадаптация патогенов к их паразитированию в тканях макроорганизма, поскольку при движении бактерий по указанному маршруту выживают преимущественно клоны, устойчивые к эффекторам иммунитета [16, 17].

Не маловажную роль в патогенезе ЭБИ, особенно в инициации их «локальных» форм, очевидно, играют, так называемые, образраспознающие рецепторы (3 семейства: Toll-подобные рецепторы, Nod-рецепторы и маннозолектиновые рецепторы) эпителиальных клеток и иммунцитов [1, 30, 31, 39, 46, 50]. Указанные клеточные рецепторы способны распознавать “молекулярный паттерн” патогенных микроорганизмов, к которым отсутствует местная толерантность (oral tolerance) или по каким-то причинам она снижена, что приводит к критической активации эпителиоцитов и индуцированной выработке различных хемокинов, привлекающих в данный участок клетки естественного иммунитета (нейтрофилы, моноциты и др.) с “выбросом” ими значительного (надпорогового) количества провоспалительных цитокинов, в результате чего форми-

руется локальный очаг воспаления, например в кишечнике в виде энтерита или энтероколита.

Если согласиться с предложенной логикой патогенеза ЭБИ, неминуемо возникают вопросы о том, каковы главные причины и ведущие факторы риска развития данной патологии. Не приводя развернутой аргументации (она дана в ряде наших публикациях [5, 6, 9, 14]), тезисно на эти вопросы можно ответить следующим образом.

При наличии эндогенных источников потенциальных возбудителей ЭБИ основной причиной ("пусковым фактором") возникновения заболевания являются такие изменения в макроорганизме, которые нарушают в нем "хрупкий" баланс между системой иммунобиологической защиты и потенциально патогенной микрофлорой и активизируют процесс ее транслокации. Из экзогенных факторов к наиболее значимым следует отнести стрессовые воздействия (независимо от их природы), а из эндогенных – дисбиотические сдвиги и нарушения иммунного статуса (независимо от их генеза) [6, 23].

Хорошо известно, что при воздействии на макроорганизм разных (физических, химических, биологических) факторов в нем развиваются однотипные ответные реакции не только нейроэндокринного, но и микроэкологического характера, приводящие к транслокации индигенной флоры, в том числе потенциально патогенных бактерий, во внутреннюю среду организма с возникновением "транзиторной" бактериемии и инфицированием паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки и др.). Подобные явления закономерно наблюдаются при действии на макроорганизм ионизирующей радиации, психоэмоциональных нагрузок, тяжелых травмах, в том числе связанных с кровопотерей, ожоговыми поражениями и оперативными вмешательствами, а также при его переохлаждении, иммобилизации и др.

С другой стороны, к ведущим факторам риска развития ЭБИ следует отнести снижение колонизационной резистентности и дисбиотические нарушения микрофлоры, ассоциированные, в частности, с такими ятрогенными воздействиями, как антибиотико- и химиотерапия. Среди факторов риска, "ответственных" за реализацию этапов колонизации, альтерации и персистенции, необходимо, прежде всего, выделить морфофункциональную компрометированность органов-мишеней (затрудненный отток биосекретов, присутствие на клетках рецепторов к адгезинам возбудителей, нарушение внутриорганной лимфо- и

гемодинамики и др.), а также снижение местной естественной резистентности ("locus minoris resistentiae") и наличие общей иммунодисфункции (дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов). Совокупность указанных факторов, являясь этиологической основой развития ЭБИ, обеспечивает возможность потенциально патогенной флоре проявить свою "биоагрессивность", снижает эффективность санации пораженных органов и препятствует эрадикации возбудителей из макроорганизма.

Однако несправедливо было бы считать, что причины возникновения ЭБИ кроются только в дефектах антимикробной защиты макроорганизма, и практически любые представители его аутофлоры способны вызвать заболевание. Совершенно очевидно, что фигурантами этого процесса могут выступать лишь бактерии, обладающие определенным набором свойств – биопротифем, который позволяет им состояться в качестве возбудителя и реализовать ключевые этапы развития ЭБИ. В биопротифемх возбудителей ЭБИ приоритетное место по своей патогенетической значимости, безусловно, занимают персистентные характеристики, обеспечивающие "иммунорезистентность" бактерий и их выживание при контакте с гуморальными и клеточными эффекторами антибактериальной защиты хозяина [3, 5, 51]. К ним относятся свойства и механизмы бактерий, которые определяют их способность инактивировать факторы противoinфекционной резистентности макроорганизма (в том числе лизоцим, систему комплемента, катионные антимикробные пептиды, иммуноглобулины) и/или детерминируют повышенную устойчивость к ним (в частности серорезистентность и выживаемость в фагоцитах) [3].

В настоящее время у потенциально патогенных микроорганизмов – возбудителей многих неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний выявлен большой арсенал факторов персистенции, включающий серорезистентность, антилизоцимный, антикомплементарный, антилактоферриновый, антиинтерцидный, антитромбодефенсинный, антииммуноглобулиновый и ряд других признаков [3]. В модельных экспериментах и клинических наблюдениях показана связь этих свойств возбудителей с возникновением и особенностями течения (тяжесть, продолжительность, возникновение осложнений, рецидивирование) инфекционно-воспалительного процесса [3, 6, 10]. Примечательно, что у лиц с хронической патологией во время ремиссии часто сохраняются микроэкологические сдвиги в различных биотопах (кожа, носовая полость, ре-

продуктивный тракт, кишечник), а в соответствующих микробиоценозах нередко регистрируются потенциально патогенные бактерии с выраженными персистентными характеристиками [18]. Накопленный фактический материал дает основание считать, что эти свойства микроорганизмов причастны к реализации всех ключевых этапов развития ЭБИ. Поскольку в процессе развития ЭБИ микроорганизмы неминуемо вступают в контакт с гуморальными и клеточными эффекторами иммунитета и вынуждены от них защищаться, не будет преувеличением рассматривать персистентные свойства бактерий как "каркас" патогенного потенциала возбудителей указанной патологии. Более того, инактивируя гуморально-клеточные эффекторы защиты хозяина, такие бактерии могут участвовать в формировании дисбаланса иммунной системы и развитии «локального» и/или «системного» иммунодефицита, способствующих их персистенции в макроорганизме, о чем свидетельствуют имеющиеся данные [9, 22, 23, 52].

Таким образом, при разработке стратегии борьбы с ЭБИ следует учитывать патогенетические и микробиологические особенности данной патологии. Ключевыми направлениями такой стратегии являются совершенствование подходов к терапии и профилактике ЭБИ, а также разработка новых эффективных лекарственных средств и их внедрение в клиническую практику.

Учитывая, что в патогенезе ЭБИ существенную роль играют иммунные нарушения в макроорганизме, перспективным является поиск препаратов, обладающих выраженным иммуномодулирующим действием. В этом плане интересен опыт научных сотрудников Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН (директор – академик В.А. Стоник), Института иммунологии и физиологии УрО РАН (директор – академик В.А. Черешнев) и Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (директор – академик О.В. Бухарин) по разработке на основе природного сырья и путем направленного синтеза новых иммуноактивных препаратов, обладающих плеiotропными биологическими эффектами.

Так, в ТИБОХ ДВО РАН на основе кукумариозидов из дальневосточной голотурии Кукумарии японской разработан способ получения иммуномодулирующего средства Кумазид для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний человека [33]. Проведены доклинические испытания препарата, изучен механизм его иммуностимулирующего действия, выявлена его противоопухолевая и умеренная радиопротекторная активность [34-37]. В модельных

экспериментах *in vivo* и *in vitro* показан иммуномодулирующий эффект тритерпенового гликозида кукумариозида А2-2, входящего в состав препарата Кумазид, не только в виде усиления формирования активных форм кислорода в иммунокомпетентных клетках (перитонеальные макрофаги животных), но и в форме стимуляции таких параметров их физиологической активности как адгезия, распластывание и подвижность [34, 35]. Совместно с сотрудниками ИИФ УрО РАН и ИКВС УрО РАН в серии поисковых экспериментов установлено, что Кумазид обладает хемоаттрактантными свойствами для нейтрофилов, а его хемотаксический эффект связан с действием, преимущественно, на CD11b- и CD13-клеток. При этом стимулирующее влияние Кумазида на хемотаксическую активность нейтрофилов условно-здоровых доноров и лиц с вторичным иммунодефицитом (на фоне стафилококк-ассоциированного дисбиоза кишечника) носило дозозависимый эффект в градиенте концентраций 0,01–1,0 мкг/мл, причем Кумазид в несколько большей степени стимулировал нейтрофилы от здоровых доноров, чем клетки людей с вторичным иммунодефицитом. Выявленные *in vitro* эффекты Кумазида могут иметь значение для санации органов при их инфицировании бактериями в процессе развития ЭБИ.

В ИИФ УрО РАН идет активное изучение структурной организации и функциональных свойств гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В последних совместных работах с сотрудниками ИКВС УрО РАН по экспериментальному изучению биологических эффектов синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ установлено наличие у данных пептидов не только иммуностимулирующей и репарационной активности, но и антибактериального действия в отношении стафилококков и энтеробактерий, являющихся приоритетными возбудителями ЭБИ. Показано, что некоторые синтетические пептиды ГМ-КСФ, помимо известно стимуляции костно-мозгового кроветворения [21], способны в 2 раза ускорять заживление ран первичным натяжением, усиливать пролиферацию лимфоцитов в РБТЛ, по выраженности сопоставимую с ФГА и таким иммуномодулятором, как ИЛ2, изменять активность Т-лимфоцитов, а также оказывать антибактериальное действие в отношении ряда потенциально патогенных бактерий и модифицировать уровень их биопленкообразования [24-27]. При этом у аланинзамещенных аналогов активного центра ГМ-КСФ указанные эффекты нивелировались, что указывает на зависимость биологической активности пептидов от их структурно-

функциональной организации [26]. Выявленная плейотропная активность ГМ-КСФ и его синтетических аналогов делает данные естественные и синтетические пептиды весьма перспективными для разработки на их основе новых иммуномодуляторов для лечения и профилактики многих ЭБИ.

Последние десять лет в ИКВС УрО РАН проводятся интенсивные исследования биологических эффектов катионных антимикробных пептидов (КАМП), выделенных из лейкоцитов и тромбоцитов человека [4, 12]. При этом установлено, что лейко- и тромбодифенсины обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении грампозитивных и грамотрицательных бактерий, хотя ряд микроорганизмов могут проявлять к ним устойчивость и/или инактивировать их [4, 17, 19, 20, 28, 42-45]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях выявлено, что тромбодифенсины оказывают противоопухолевое действие и позитивное терапевтическое влияние на течение хронического стафилококкового дерматита у мышей СВРВ-Rb(8,17) 1em [12, 29]. Это свидетельствует о том, что КАМП также обладают поливалентной активностью, которая может быть использована при разработке новых лекарственных препаратов, пригодных, в том числе, для борьбы с ЭБИ.

В заключение необходимо подчеркнуть, что эндогенные бактериальные инфекции (ЭБИ), будучи актуальной междисциплинарной медико-социальной проблемой, требуют дальнейшего изучения и совершенствования подходов к терапии и профилактике. При этом важное значение имеет разработка и внедрение в клиническую практику новых эффективных лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими и дисбиозкорректирующими эффектами, поскольку иммунологические и дисбиотические сдвиги в макроорганизме являются ключевыми факторами риска развития данной патологии.

(Работа выполнена в рамках проекта №12-С-4-1020 Программы совместных исследований учреждений УрО и ДВО РАН, гранту РФФИ № 11-04-97102-р_поволжье и госконтракта № 02.512.11.2324)

Литература.

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. М.: КМК, 2003. 224с.
2. Борисова Е.В. Роль структурных частей бактериального липополисахарида в его прямой иммуносупрессивной активности // Журн. микробиол. 1998. 6. С. 20-23.
3. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999.

4. Бухарин О.В., Гриценко В.А. Влияние *in vitro* препарата лейкоцитарного катионного белка “Интерцид” на *Escherichia coli* // Антибиотики и химиотерапия. 2000. 45. 1. С. 16-20.
5. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита // Нефрол. диализ. 2001. 3 (4). С. 469-475.
6. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Гриценко В.А., Карташова О.Л., Кузьмин М.Д., Усвяцов Б.Я., Черкасов С.В. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 480с.
7. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А., Бирюкова Т.В. Эпидемиологические и клинико-микробиологические аспекты перинатальной инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных г. Оренбурга // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. 1: 32-37.
8. Венцел Р.П. Внутрибольничные инфекции. М.: Медицина, 1990. 656 с.
9. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей // В кн.: Соматические болезни у детей / Под ред. М.С. Игнатовой. М.-Оренбург: ИПК “Южный Урал”, 2002. С. 40-73.
10. Вялкова А.А., Гриценко В.А., Гордиенко Л.М. Инфекция мочевой системы у детей – новые решения старой проблемы // Нефрология. 2010. 14 (4). С. 63-76.
11. Городечный П.П., Зурочка А.В., Гриценко В.А., Кузьмина Е.Е. Анализ влияния факторов персистенции *S. aureus* на продукцию цитокинов лейкоцитами периферической крови условно-здоровых лиц // Медицинская иммунология. 2006. Т.8 (№ 2-3). С. 259-260.
12. Горшков Н.И., Малахова И.И., Красиков В.Д., Журлов О.С., Иванов Ю.Б. Жидкостная хроматография тромбоцитарных белков // Сорбционные и хроматографические процессы. 2010. 5: 661-668.
13. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Нозология, эпидемиология, патогенез // Эпидем. и инф. бол. 2000. 4. С. 49-53.
14. Гриценко В.А. Внекишечные эшерихиозы как междисциплинарная проблема: Характеристика возбудителей, факторы риска // Эпидем. и инф. бол. 2000. 6. С. 52-55.
15. Гриценко В.А., Бухарин О.В. Экологические и медицинские аспекты симбиоза *Escherichia coli* и человека // Журн. микобиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. №3. С. 92-99.
16. Гриценко В.А., Брудастов Ю.А., Журлов О.С., Чертков К.Л. Свойства эшерихий, выделенных из организма мышей при бактериальной транслокации после иммобилизационного стресса // Журн. микобиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. 1. С. 37-41.
17. Гриценко В.А., Шухман М.Г. Устойчивость *Escherichia coli* к лейкоцитарному катионному белку “интерциду” // Журн. микобиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. №4 (Приложение). С.71-76.
18. Гриценко В.А., Андрейчев В.В., Воронова О.А., Игликов В.А., Захарова М.А. Дисбиотические нарушения микрофлоры урогенитального тракта у мужчин с хроническим трихомониазом и хламидиозом // Соврем. проблемы дерматовенер., иммунол. и врач. косметол. 2011. 3 (16): 27-33.
19. Гриценко В.А., Гриценко Я.В. Чувствительность и адаптация стафилококков к бактерицидному действию катионного белка лейкоцитов “интерцида” // Вестник Оренбургского государственного университета. 2005. №5 (Приложение «Биология и медицина»). С. 19-22.
20. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б., Журлов О.С. Роль физико-химических свойств стафилококков разных видов в обеспечении устойчивости к тромбодифензинам человека // Журн. микобиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2006. №-4. С. 16-19.
21. Жемчугов В.Е., Зурочка А.В., Румянцев Н.Г. Стимулятор роста костномозговых клеток человека // Патент РФ № 2136308.

22. Зурочка А.В., Городечный П.П., Гриценко В.А., Гриценко Я.В., Дукардт В.В., Кузьмина Е.Е. Устойчивость к катионному белку лейкоцитов "интерциду" копроизолятов *Staphylococcus aureus* и их влияние на хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов у лиц со стафилококк-ассоциированным дисбактериозом кишечника // Вестник Оренбургского государственного университета. 2006. № 12. С. 20-22.
23. Зурочка В.А., Скороходов А.Н., Гриценко В.А., Городечный П.П., Журавлева Т.В. Особенности иммунного статуса больных дисбактериозом кишечника с повышенным титром гемолитической *Escherichia coli* // Российский иммунологический журнал/ Russian journal of immunology. 2008. 2 (11). №2-3. С. 260-261.
24. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Суховой Ю.Г., Добрынина М.А., Костоломова Е.Г., Гриценко В.А., Студеникина Ю.Н. Иммунотропные и биологические эффекты синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. 2/2 (35). С. 23-24.
25. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Костоломова Е.Г., Добрынина М.А., Суховой Ю.Г., Гриценко В.А. Исследование антибактериальных свойств синтетических пептидов активного центра ГМ-КСФ, различных дефенсинов и веществ, полученных из супернатантов cd34+45- клеток предшественников гемопоэза // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012, № 2 (39). С. 12-13.
26. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Костоломова Е.Г., Добрынина М.А., Суховой Ю.Г., Гриценко В.А. Сравнительная характеристика антибактериальных свойств пептидов активного центра ГМ-КСФ и веществ, полученных из супернатантов CD34⁺45⁻-клеток - предшественников гемопоэза // Гигиена и санитария. 2012, №3. С. 71-72.
27. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Костоломова Е.Г., Добрынина М.А., Суховой Ю.Г., Гриценко В.А. Антибактериальные, иммунотропные и репарационные свойства пептидов активного центра ГМ-КСФ, различных дефенсинов и веществ, полученных из супернатантов CD34⁺45⁻-клеток - предшественников гемопоэза // Российский иммунологический журнал. 2012, Т 6 (14). № 3 (1). С. 78-79.
28. Иванов Ю.Б., Гриценко В.А., Бухарин О.В. Способ отбора микроорганизмов, обладающих повышенной устойчивостью к катионным антимикробным пептидам и сыворотке крови // Патент РФ на изобретение № 2315112.
29. Иванов Ю.Б., Мирошников С.А., Лебедев С.В., Нотова С.В., Сипайлова О.Ю., Гриценко В.А. Противоопухолевое средство // Патент РФ № 2419451.
30. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эндогенных инфекций (определяющая роль образраспознающих рецепторов) // Аллергология и иммунология. 2006. 7 (2). С. 207-213.
31. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы // Физиология человека. 2006. 32 (2). С. 97-109.
32. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека // Журн. микробиол. 2007. 3. С. 103-111.
33. Aminin D.L., Pinegin B.V., Pichugina L.V., Zaporozhets T.S., Agafonova I.G., Boguslavski V.M., Silchenko A.S., Avilov S.A., Stonik V.A. Immunomodulatory properties of cumaside // Internation. Immunopharmacol. 2006. 6/7. P. 1070-1082.
34. Aminin D.L., Gorpenchenko T.Y., Bulgakov V.P., Andryjashchenko P.V., Avilov S.A., Kalinin V.I. Triterpene glycoside cucumarioside A2-2 from sea cucumber stimulates mouse immune cell adhesion, spreading and motility // J Med Food. 2011. 14(6). P. 594-600.
35. Aminin D.L., Silchenko A.S., Avilov S.A., Stepanov V.G., Kalinin V.I. Immunomodulatory action of monosulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Cucumaria okhotensis* Levin et Stepanov: Stimulation of activity of mouse peritoneal macrophages // Natural Product Communications. 2010. V.5 (12). P. 1877-1880.
36. Aminin D.L., Zaporozhets T.S., Adryjashchenko P.V., Avilov S.A., Kalinin V.I., Stonik V.A. Radioprotective Properties of Cumaside, a Complex of Triterpene Glycosides from the Sea Cu-

- cumber *Cucumaria japonica* and Cholesterol // Natural Product Communications. 2011. V. 6 (5). P. 587-592
37. Aminin D.L., Pislyagin E.A., Kapustina I.I., Gladkih R.V., Avilov S.A., Stonik V.A. Molecular mechanisms of cucumarioside A₂-2 immunomodulatory action. // 9th IST Asia pacific meeting on animal, plant and microbial toxins. Vladivostok, 2011. P. 25.
38. Andreu A. Pathogenesis of urinary tract infections // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2005. 23 (4). P. 15-21.
39. De la Barrera S., Alemán M., Sasiain Mdel C. Toll-like receptors in human infectious diseases // *Curr. Pharm. Des.* 2006. 12(32). P. 4173-84.
40. Eggimann P., Pittet D. Postoperative fungal infections // *Surg. Infect.* 2006. 7 (2). P. 53-56.
41. Fry L., Baker B.S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications // *Clin. Dermatol.* 2007. 25 (6). P. 606-615.
42. Ivanov I.B., Gritsenko V.A., Kuzmin M.D. Staphylococcal secretory inhibitor of platelet microbicidal protein is associated with prostatitis source // *J. Med. Microbiol.* 2006. 55. P. 1645-1648.
43. Ivanov I.B., Gritsenko V.A., Kuzmin M.D. Distribution of secretory inhibitor of platelet microbicidal protein among urethral isolates with its correlation with prostatitis // *Asian Journal of Andrology.* 2008. 2 (10). P. 189-192.
44. Ivanov I.B., Gritsenko V.A. Distribution of secretory inhibitor of platelet microbicidal protein among anaerobic bacteria isolated from stool of children with diarrhea // *World J. Gastroenterology.* 2008. 14 (35). P. 5428-5431.
45. Ivanov I.B., Gritsenko V.A., Kuzmin M.D. Phenotypic differences between coagulase-negative staphylococci isolated from seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome // *International Journal of Andrology.* 2010. 33. P. 563–567.
46. Janssens S., Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003, 16 (4): 637-646.
47. Kolmos H.J. Hospital infections: sources and routes of infection // *Ugeskr. Laeger.* 2007. 169 (48). P. 4138-4142.
48. Marcus R.J., Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., McGill R.L., Sureshkumar K.K., Gahlot V. Biofilms in nephrology // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008. 8 (8). P. 1159-1166.
49. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? // *Clin. Infect. Dis.* 2005. 41 (7). P. 470-480.
50. Opitz B., Hippenstiel S., Eitel J., Suttorp N. Extra- and intracellular innate immune recognition in endothelial cells // *Thromb. Haemost.* 2007. 98 (2). P. 319-326.
51. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* // *Exp. Mol. Pathol.* 2008. 85(1). P. 11-19.
52. Yang D., Liu Z.H., Tewary P., Chen Q., de la Rosa G., Oppenheim J.J. Defensin participation in innate and adaptive immunity // *Curr. Pharm. Des.* 2007, 13(30): 3131-3139.

Поступила 28.09.2012

(Контактная информация: Гриценко Виктор Александрович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; E-mail: vag59@mail.ru).