

# **Влияние иммуноактивных веществ на функциональное состояние фагоцитов в норме и на модели экспериментальной лепры**

**Год:** 1999

**Автор научной работы:**

Лозовская Марина Вячеславовна

**Ученая степень:**

кандидат биологических наук

**Место защиты диссертации:**

Астрахань

**Код специальности ВАК:**

03.00.13

**Специальность:**

Физиология человека и животных

**Количество страниц:**

128

**Оглавление диссертации** кандидат биологических наук Лозовская Марина Вячеславовна  
ВВЕДЕНИЕ.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Биологическое значение фагоцитоза

1.2. Изучение нарушений фагоцитоза на моделях инфекционного процесса

1.3. Перспективы использования иммуностропных средств, влияющих на фагоцитоз

ГЛАВА 2. Материал и методики исследования

ГЛАВА 3. Результаты исследований

3.1. Влияние иммуноактивных веществ на функциональное состояние фагоцитов мышей в норме и при экспериментальной лепре

3.2. Влияние иммуноактивных веществ на гематологические и биохимические показатели мышей в норме и при экспериментальной лепре

3.3. Влияние иммуностропных веществ на локальное размножение микобактерий при экспериментальной лепре у мышей

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследований

ВЫВОДЫ

**Введение диссертации (часть автореферата)** на тему "Влияние иммуноактивных веществ на функциональное состояние фагоцитов в норме и на модели экспериментальной лепры"

## **Актуальность темы**

Современный этап развития иммунологии характеризуется интенсивной разработкой и внедрением в практику средств иммунокоррекции. Перспективы изучения механизмов иммунологических процессов во многом определяются успехами моделирования нарушений иммунной системы на лабораторных животных. Использование экспериментальных моделей инфекционных процессов способствует разработке тактики иммунокоррекции иммуностропными средствами (ИТС) совместно с этиотропными препаратами, что представляет в настоящее время актуальную проблему практического

здравоохранения. Применение ИТС в клинике должно предваряться детальным изучением их действия в эксперименте. Поскольку ИТС могут действовать как на измененные, так и неизменные функции клеток, в условиях эксперимента важно параллельное тестирование интактных и инфицированных животных. Таким образом, доклинический скрининг ИТС включает в себя моделирование инфекционного процесса, изучение влияния ИТС на разные звенья иммунитета, отбор наиболее эффективных препаратов.

Лепра представляет собой инфекционное заболевание с широким спектром иммунопатологических реакций, обусловленных дефектом Т-лимфоцитов и макрофагов, нарушением соотношения цитокинов. Для лепроматозного типа заболевания характерны незавершенность фагоцитоза, размножение и длительная персистенция возбудителя в макрофагах.

Как известно, в последние десятилетия наряду с этиотропным лечением лепры активно используются средства патогенетической терапии, в т.ч. ИТС различного происхождения. Опыт применения пирогенала, метилурацила,  $\gamma$ -глобулина (Евстратова В.А. с соавт., 1974), тимо-гена (Ющенко А.А. с соавт., 1993), вакцины БЦЖ (Rada et al., 1997), интерферона (Sampaio et. al., 1996) и др., позволяет предположить, что специфическая недостаточность макрофага поддается коррекции. Усиление действия внутриклеточных антимикробных факторов макрофагов по отношению к *M. leprae* является важным направлением повышения эффективности лечения больных лепрой.

Синтетические аналоги мурамилдипептида (МДП), гликопептида клеточной стенки бактерий, представляют собой новый класс биологически активных веществ, обладающих иммуностимулирующим действием. Производные МДП способны воздействовать практически на все популяции клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоциты, макрофаги). В частности, у клеток системы мононуклеарных фагоцитов они могут усиливать способность к поглощению микроорганизмов, повышать ферментативную активность, продукцию активных форм кислорода и, следовательно, микробицидность (Сетдикова Н.Х., 1995). Происходит также стимуляция синтеза цитокинов - фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) - одних из главных активаторов системы иммунитета, вследствие чего усиливается антиинфекционная резистентность макроорганизма. Поэтому представляется перспективным изучить влияние неогликопептидов на течение экспериментальной лепры.

Особое место среди ИТС занимает препарат лейкинферон (ЛФ), разработанный в НИИ иммунологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Он представляет собой комплекс цитокинов первой (неспецифической) фазы иммунного ответа, полученных из лейкоцитов крови доноров и обеспечивающих активацию неспецифического иммунитета. ЛФ обладает выраженной иммунокорректирующей активностью, способностью стимулировать пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. Препарат стимулирует кроветворение, фагоцитарную активность макрофагов/моноцитов, нейтрофилов, восстанавливает продукцию интерферонов и других цитокинов, что может играть вспомогательную роль в процессе лечения больных лепрой. ЛФ находит все более широкое применение в клинической медицине. Однако механизмы его действия изучены недостаточно.

Производные МДП и ЛФ как ИТС разного происхождения были выбраны нами для сравнительного изучения. Помимо научного интереса такое исследование призвано способствовать конкретизации показаний и противопоказаний для назначения лейкинферона больным лепрой.

### **Цель настоящего исследования**

Сравнительное изучение влияния иммуноактивных веществ различного происхождения на функциональное состояние фагоцитов мышей в норме и при экспериментальной лепре.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать влияние иммуноактивных веществ на способность клеток перитонеального экссудата интактных мышей и животных, зараженных микобактериями лепры, к захвату объектов фагоцитоза.

2. Изучить влияние лейкинферона и производных мурамилдипептида на микробицидные свойства фагоцитов перитонеального экссудата мышей интактных и экспериментально зараженных микобактериями лепры мышей по уровню образования супероксиданионов, оксида азота и изменению показателей активности неспецифических эстераз.

3. Охарактеризовать влияние изучаемых иммуноактивных веществ на процессы накопления продуктов перекисного окисления липидов в фагоцитах мышей. 7

4. Исследовать влияние лейкинферона и производных мурамилдипептида на локальное размножение микобактерий лепры.

5. Изучить динамику метаболической активности печени и гематологические показатели мышей в норме и при экспериментальной лепре под влиянием иммуноактивных веществ.

6. Исследовать влияние времени введения (утро-вечер) лейкинферона и производных мурамилдипептида на микробицидные свойства фагоцитов перитонеального экссудата интактных мышей и на модели экспериментальной лепры.

### **Научная новизна**

Впервые проведено сравнительное изучение влияния лейкинферона и производных мурамилдипептида на фагоцитарную активность клеток перитонеального экссудата и метаболическую функцию печени мышей в норме и при экспериментальной лепре.

Впервые показано влияние лейкинферона и производных мурамилдипептида на выработку факторов микробицидности фагоцитами перитонеального экссудата интактных и зараженных интраплантарно микобактериями лепры мышей, что дает дополнительную информацию о механизме действия данных иммуностропных средств.

Микробицидные свойства фагоцитов в норме и при экспериментальной лепре под влиянием лейкинферона усиливаются за счет интенсификации образования в фагоцитах активных форм кислорода и оксида азота.

Впервые установлена способность лейкинферона и синтетических производных мурамилдипептида ингибировать размножение микобактерий лепры при экспериментальном заражении мышей возбудителем лепры. 8

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Иммуноактивные вещества (мурамилдипептид, глюкозаминил-мурамилдипептид, гептилгликозид мурамилдипептида, додецилгликозид мурамилдипептида, лейкинферон) не влияют на способность клеток перитонеального экссудата интактных мышей к захвату объектов фагоцитоза. Лейкинферон повышает, а мурамилдипептид снижает этот показатель при экспериментальной лепре.

2. Лейкинферон и додецилгликозид мурамилдипептида усиливают микробицидность клеток перитонеального экссудата мышей и способность

макроорганизма подавлять локальное размножение микобактерий лепры в большей степени, чем другие изучаемые иммуноактивные вещества.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные данные уточняют представления о механизме действия лейкинферона и производных мурамилдипептида. Результаты исследования позволяют рекомендовать данные иммуноактивные вещества для изучения в качестве средств патогенетической терапии при лепре.

Влияние производных мурамилдипептида на микросомальные оксидазы смешанной функции следует учитывать при одновременном с ними назначении лекарственных препаратов, скорость биотрансформации которых может замедляться.

Способность лейкинферона повышать уровень общего холестерина плазмы интактных и зараженных микобактериями лепры мышей необходимо учитывать в медицинской практике.

Отсутствие изменений функционального состояния фагоцитов мышей в норме и при экспериментальной лепре под влиянием лейкинферона вне зависимости от введения препарата в утренние и вечерние часы, позволяет уточнить режим его применения в комплексном противолепрозном лечении.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации доложены на заседании Астраханского областного научно-практического общества микробиологов (1998, 1999), заседаниях ученого совета НИИ по изучению лепры (1998, 1999), симпозиуме «Иммунодиагностика и иммунореабилитация при лепре, туберкулезе и других хронических заболеваниях» (Астрахань, 1998), IV-V Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (1997, 1998), итоговых научных конференциях Астраханского государственного педагогического университета и Астраханской медицинской академии (1999).

**Структура диссертации.** Работа состоит из введения, обзора литературных данных, описания материалов и методик исследования, собственных данных, трех глав результатов, обсуждения, выводов и библиографического указателя, включающего 142 отечественных и 38 иностранных источников. Диссертация изложена на 128 страницах текста, содержит 22 таблицы и иллюстрирована 9 рисунками.

**Заключение диссертации** по теме "Физиология человека и животных" Лозовской Марины Вячеславовны

### **ВЫВОДЫ**

1. Проведено сравнительное изучение иммуноактивных веществ различного происхождения. Лейкинферон и синтетические мурамил-дипептид, глюкозаминилмурамилдипептид, гептилгликозид мура-милдипептида, додецилгликозид мурамилдипептида не влияют на фагоцитарную активность клеток перитонеального экссудата интактных мышей. Лейкинферон повышает, а мурамилдипептид снижает способность к захвату объектов фагоцитоза у мышей при экспериментальной лепре.

2. Лейкинферон и изученные производные мурамилдипептида стимулируют микробицидные свойства фагоцитов, усиливая выработку клетками перитонеального экссудата интактных и зараженных лепрой мышей активных форм азота. Под действием изученных иммуноактивных веществ происходит увеличение активности неспецифических эстераз в клетках перитонеального экссудата интактных мышей. Некоторое снижение данного показателя у мышей с экспериментальной лепрой может свидетельствовать об экскреции этих ферментов во внеклеточную среду.

3. Под действием лейкинферона и додецилгликозида мурамилдипептида повышается уровень супероксиданионов в фагоцитах мышей в норме и при экспериментальной лепре. Лейкинферон не изменяет уровень перекисного окисления липидов в клетках перитонеального экссудата интактных и зараженных лепрой мышей. Глюкозаминилмурамилдипептид индуцирует пероксидацию липидов в фагоцитах мышей в норме и при экспериментальной лепре, что может, в определенной мере, играть роль в усилении микробицидности.

4. Лейкинферон и додецилгликозид мурамилдипептида в большей мере, чем другие изученные иммуностропные вещества, активируют макроорганизм к ограничению локального размножения микобактерий лепры, что указывает на перспективность использования этих препаратов в комплексной терапии больных лепрой.

5. Изученные дозы лейкинферона, мурамилдипептида, глюкозаминилмурамилдипептида, гептилгликозида мурамилдипептида, додецилгликозида мурамилдипептида не оказывают существенного влияния на гематологические показатели мышей в норме и при экспериментальной лепре.

6. Лейкинферон повышает уровень общего холестерина плазмы интактных и зараженных интраплаттарно микобактериями лепры мышей, что необходимо учитывать в клинической практике. Синтетические производные мурамилдипептида влияют на метаболическую активность печени интактных мышей и мышей при экспериментальной лепре, о чем свидетельствуют угнетение микросомального окисления, разнохарактерные изменения активности аминотрансфераз и уровня холестерина.

7. Характер изменений функционального состояния фагоцитов мышей в норме и при экспериментальной лепре под влиянием изученных иммуноактивных веществ является однонаправленным и одинаковым по выраженности вне зависимости от введения препаратов в утренние и вечерние часы.

Автор выражает искреннюю признательность и благодарность заведующему лабораторией химии углеводов и гликопротеидов Института биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова АН РФ, доктору химических наук Николаю Владимировичу Бовину за любезно предоставленные неогликопептиды I и старшему научному сотруднику Научно-исследовательского института по изучению лепры МЗ РФ, кандидату медицинских наук Валентину Захаровичу Наумову за оказанную методическую помощь.

#### **Список литературы диссертационного исследования, кандидат биологических наук**

Лозовская Марина Вячеславовна, 1999 год

1. Азизов Р.Г., Скачилова С.Я. Фентрал - новый синтетический иммуностимулятор//3-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. -М.,гликопид, 1996. -С.5-5.
- 2.Александрова А.Е., Заболотных Н.В., Антоненкова Е.В. Ронко-лейкин в терапии экспериментального туберкулеза//3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»; Тез. докл. - М.,1996. -С.5-5.
3. Алпатов С.П., Сергеева Т.И. Иммуностропная активность β-каротина при старческих иммунодефицитах//3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»:Тез. докл.-М.,1996.-С.6-6.
4. Альперина Е.Л., Зидек З., Идова Г.В., Девойно Л.В. Участие дофаминергической системы в стимулирующем иммунный ответ эффекте мурамилдипептида//Бюл. эксперим. биол.-1988.-№8.-С.198-200.
5. Арион В.Я., Зимина И.В., Лопухин Ю.М. Современные взгляды на природу и использование препаратов тимуса //Аллергология и клин, иммунология. 1994. - № 2. - С. 4-14.

6. Артемова О.П., Борисова А.М., Пинегин Г.В., Кулаков А.В., Сетдикова Н.Х. Влияние гликопина на состояние местного иммунитета у больных хроническим бронхитом //Иммунология. 1996. - № 6. - С. 62-65.
7. Бадовская З.В., Первухин Ю.В. Изучение комбинированного метода лечения экспериментальной лепры//Актуальные вопросы лепрологии.- Астрахань, 1978.- С. 108-111.
8. Балугев Н.М., Левитов Н.Н., Магидсон Э.А. Изготовление противолепрозной сыворотки и применение ее при проказе//Сб. науч. работ по лепре.- Свердловск,1946.-Вып.3.-С.84.107
9. Балугев Н.М., Магидсон Э.О. К вопросу о методах экспериментальной терапии на модели крысиной лепры//Ученые зап. Ин-та по изуч. лепры.-Астрахань,1959.-№1(6).- С.21-24.
10. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Кондратенко Р.М., Сахаутдинова Т.М., Лазарева Д.Н., Зарудий Ф.С. Гликопептиды глицирризиновой кислоты новый класс иммунокорректоров//3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»:Тез. докл.-М.,1996.-С.9-9.
11. Баркова Э.Н., Гуров О.В. Суточная динамика продолжительности гексенолового наркоза при экспериментальном гепатозе //Бюл. эксперим. биол.- 1995.- №5.- С.540-543.
12. Батурина С.С., Калыгина Т.А. Оценка иммуномодулирующих свойств растительных масел в эксперименте//3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»:Тез. докл.-М.,1996.- С.10-10.
13. Бахов Н.И., Майчук Ю.Ф., Корнев А.В. Концепция апоцитоза //Иммунология. 1997. - № 3. - С. 62-64.
14. Беленький С.Н., Кузнецов В.П., Покровский В.И. Лейкинферон для инъекций при лечении легионеллеза//Тер. архив.-1988.-№11.-С.88-90.
15. Белокрылов Г.А., Деревнина О.Н., Попова О.Я., Молчанова И.В., Сорочинская Е.И. Различия в иммунном ответе, фагоцитозе и детоксицирующих свойствах под влиянием пептидных аминокислотных препаратов//Бюл. эксперим. биол.-1996.-№5.-С.509-519.
16. Беляев Д.Л., Кузнецов В.П., Бабаянц А.А., Спивак Н.Я., Карлов В.М., Струсов В.В. Лейкинферон - препарат для иммунокоррекции при чрезвычайных ситуациях//3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» :Тез. докл.-М.,1996.-С.254-254.
17. Бернет Ф.М. Клеточная иммунология: Пер. с англ. М.: Мир, 1971.-720 с.108
18. Богомолец А.А. Избранные труды.- Т. 1.- Киев, 1956.-520с.
19. Бойченко М.Н., Жилина И.Л. Регуляция процесса фагоцитоза системой циклических нуклеотидов // Журн. микробиол., эпидемиол. иммунобиол.- 1983.- № 5.- С.9-13.
20. Борисова А.М., Лелякина Ю.А., Симонова А.В. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения тимотропина (тимоптина)//Иммунология. -1987. -№4. С.85-89.
21. Бутаков А.А., Оганезов В.К., Пинегин Б.В., Черноусов А.Д. Спектрофотометрическое определение адгезивной способности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови //Иммунология. 1991.-№5.-С. 71-72.
22. Бутаков А.А., Оганезов В.К., Щельцына Т.Л., Патютко М.Ю. Влияние рекомбинантного человеческого интерлейкина-8 на функциональную активность фагоцитирующих клеток периферической крови здоровых индивидуумов in vivo//Иммунология. 1997. - №. 3 -С. 30-33.
23. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача.- Екатеринбург: Урал, рабочий.- 1994.- 384 с.
24. Вишневецкий Р.Ф. Длительное персистенция Mycobacterium leprae в клетках макрофагоподобной линии Р.388Д1:Автореф. дис. .канд. мед. наук.-С.-Петербург, 1993.-16с.

25. Вишневецкий Ф.Е. Интерпретация данных цитохимических исследований лепрозной клетки в свете современных представлений о макрофаге//Ученые зап. Ин-та по изуч. лепры.-Астрахань,1976.-№9(14).-С. 155-162.
26. Вишневецкий Ф.Е., Осипов А.А. Фотометрические исследования активности дегидрогеназ и неспецифических эстераз при лепре//Арх. патол.-1980.-Т.42.-№1.-С.22-28.109
27. Вишневецкий Ф.Е., Юшин М.Ю., Аюпова А.К., Урляпова Н.Г. Воспроизведение экспериментальной лепрозной инфекции у мышей с предварительно моделированной недостаточностью системы мононуклеарных фагоцитов//Бюл. эксперим. биол.-1988.-№11.-С.574-578.
28. Вишневецкий Ф.Е., Фрейдлин И.С., Ющенко А.А., Вишневецкий Р.Ф., Анохина В.В., Урляпова Н.Г., Юшин М.Ю., Эскина И.М. Применение тафцина в экспериментальной лепрологии//Бюл. эксперим. биол.-1991.-№8.-С. 181-183.
29. Вишневецкий Ф.Е., Юшин М.Ю. Цитохимическое изучение активности  $\beta$ -глюкуронидазы в культивируемых моноцитах-макрофагах больных лепрой//Материалы юбил. науч. конф. Астрах, гос. мед. ин-та.-Астрахань, 1993.-С.226-228.
30. Войно-Ясенецкий М.В. // Моделирование в биологии и медицине." М.,1969.-138 с.
31. Волчегорский А.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопрופןановых экстрактах крови //Вопр. мед. химии.- 1989.- № 1.- С.127-130.
32. Вольский Н.Н., Цырлова И.Г., Козлов В.А. Селективное действие зиксорина, индуктора цитохрома Р-450, на гуморальный иммунный ответ и реакцию гиперчувствительности замедленного типа // Иммунология.- 1985.- № 3.- С.47-49.110
33. Гненюк Т.С. Новый отечественный препарат димоцифон и его сочетания с рифадином и лампреном при лечении больных лепроматозной лепрой:Автореф. дис. канд. мед. наук.-М., 1984,-17с.
34. Голощапов Н.М. Клинико-экспериментальные исследования новых отечественных препаратов для лечения больных лепрой :Автореф. дис. . докт. мед. наук.-М., 1984.-48с.
35. Голощапов Н.М., Кузнецова З.П., Стекловский В.К. Пангамовая кислота в комплексном лечении больных лепрой//Тез. докл. науч. сессии Ин-та по изуч. лепры, посвящ. 20-летию со дня его организации.-Астрахань,1969.-С.47-49.
36. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии.- М.: Алтус, 1996. -168с.
37. Громыхина Н.Ю., Козлов В.А. Роль макрофагов во взаимодействии иммунной и эритроидной систем при формировании иммунного ответа//Иммунология.-1997.-№ 1 .- С.25-27
38. Долгушин И.И., Зурочка А.В., Чукичев А.В. Регуляторные пептиды нейтрофилов (нейтрофилокины)//Иммунология.-1995.-№4.-С.4-45.11
39. Дубенский В.В. Комплексное лечение хламидийных, гонорейно-хламидийных, урогенитальных инфекций у мужчин лейкинфероном и фторхинолонами (клинико-лабораторное и электронно-микроскопическое исследование):Автореф. дис. . канд. мед. наук.-М.,1993.-16с.
40. Дячина М.Н., Ющенко А.А., Маслов А.К., Ибрагимов Ч.Д., Черноусова Л.Н., Литвинов В.И., Лазовская А.Л. Биологические свойства М. Iергае, пассируемых на лабораторных животных//Пробл. туб.-1995.-№2.- С.44-46.
41. Евстратова В.А., Назаров К.И., Голощапов Н.М., Полоз Т.П. Неспецифические средства (пирогенал, гаммоглобулин, метилурацил) в комплексной терапии больных лепрой: Метод, рекомендации.-Астрахань,1974.-8с.

42. Ермошенко Л.В. Этиологическая структура хронических саль-пинго-афоритов и оптимизация комплексной терапии с иммунокор-рекцией лейкинфероном: Автореф. дис. . канд. мед. наук.-М.,1992,-25с.
43. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии.- М.: Медицина, 1996.- 240 с.
44. Зуева В.С., Кузнецов В.П., Спивак Н.Я, Авакян Л.М. Подавление интерфероном развития стафилококковой инфекции // Антибиотики и мед. биотехнология.- 1985.- № 11.- С.863-868.
45. Иванова Н.А. Динамика тканевых изменений у экспериментальных животных (мышей) при заражении микобактериями лепры человека по методу Шепарда//Тез. докл. межресп. науч.-практ. конф. по лепрологии в г. Кзыл-Орде.-Астрахань,1969.-С.51-53.
46. Игошин Ю.М., Кузнецов В.П. Лейкинферон в комплексном лечении больных псориазом//Тез. докл. 9-го Всесоюз. съезда дерматове-нерологов.-М., 1991 .-С.215-215.
47. Иммунология инфекционного процесса/ Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова.- М.: Медицина, 1994. 305 с.
48. Иммунологические методы/ Под ред. Г.Фримеля.- М.: Медицина, 1987. 472 с.
49. Калюжин О.В. Производные мурамилдипептида в эксперименте и клинике //Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобол. 1998. - № 1. - С.104-108.113
50. Калюжин О.В., Фукс Б.Б. Влияние гидролипофильного баланса производных мурамилдипептида на их взаимодействие с биомембранами и включение в клетки // Бюл. эксперим. биол. 1996.- № 12.-С.658-661.
51. Калюжин О.В., Фукс Б.Б., Бовин Н.В., Земляков А.Е., Чирва В.Я. Влияние новых производных мурамилдипептида на основные звенья иммунитета//Бюл. эксперим. биол. 1994. - № 5. - С. 510-513.
52. Кетлинский С.А., Калинина И.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета //Иммунология. 1995. - № 3. - С.30-44
53. Ковалев И.Е., Борисова Л.Н. Влияние индукторов микросомаль-ных оксидаз со смешанной функцией на иммунный ответ мышей, вызываемый гетерологичными эритроцитами//Журн. микробиол., эпи-демиол., иммунобиол.-1981 .-№4.-С.42-46.
54. Ковалев И.Е., Рубцова Е.Р., Подымова Н.Г., Коновалова Н.В., Неугодова Т.П., Гладкая О.Л. Исследование иммунофармакологиче-ской активности перфтортрибутиламина // Фармакология и токсикология.- 1986.- №2.- С.28-31.
55. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Хазем Г.М., Новодержкина Ю.К., Дягилева О.А., Сарычева Т.Т., Федорова И.М. Физиологическая (запрограммированная) гибель клеток при гемопоэзе //Клин. лаб. диагностика. 1996. - № 1. - С.35-37.114
56. Козлов И.Г., Горлина Н.К., Чередеев А.И. Рецепторы контактного взаимодействия //Иммунология. 1995. - № 4. - С. 14-24.
57. Кузнецов В.П., Беляев Д.П., Бабаянц А.А., Тугутова И.Н. Препараты интерферона в комплексной терапии бактериальных инфекций //Антибиотики и химиотерапия. 1989. - № 9. - С. 691-696.
58. Куприй В.Т. Моделирование в биологии и медицине: философский анализ.- Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1989. 188с.
59. Курашвили Л.В. Липопротеиды высокой плотности: физиологическое значение //Пат. физиол. эксперим. терапия. 1997. - № 3.1. С. 40-42.
60. Лазарева Д.Н., Волкова С.С., Зарудий Ф.С., Давыдова В.А., Ис-магилова Л.Ф., Толстиков Г.А., Кривоногов В.П., Камиллов Ф.Х. Им-муномодулирующие свойства новых производных пиримиди-нов//Иммунология.-1995 .-№2.-С. 59-61.



61. Логинов А.С. Печень и лекарство // 2-й Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1995.- С. 126-126.
62. Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов (обзор литературы) //Клин. лаб. диагностика. 1997. - № 9. - С. 10-16.
63. Ляшенко В. А. Макрофаги в инфекционном процессе //Иммунология. 1995. - № 4. - С. 48-52.
64. Ляшенко В.А., Дрожеников В.А., Молотковская И.М. Механизм активации иммунокомпетентных клеток.-М.: Медицина, 1988.-240с.
65. Мальцева Н.М., Борисова А.М., Кузнецов В.П., Сорокин А.М. Некоторые способы лечения хронического бронхита //Тер.арх. 1986. - № 12.-С. 108-111.
66. Мальцева Н.М., Борисова А.М., Кузнецов В.П. Эффективность иммунотерапии лейкинфероном у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких //Иммунология. 1987. - № 4. -С. 90-93.
67. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Увеличение продукции оксида азота в органах крысы при тепловом шоке.- Бюл. эксперим. биол. 1996.- №5.- С.520-523.
68. Маслов А.К., Ющенко А.А. О роли лизосомальных ферментов макрофагов в патологии лепры//Вестн. дерматол. венерол.-1992.-№1.-С.12-15.116
69. Машковский М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета // Лекарственные средства.- М.: Медицина, 1994. Т.2 - С. 192-203.
70. Маянский А.И., Маянский Д.И. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, 1989. 254 с.
71. Маянский А.Н., Чеботарь Н.В., Фокина Ю.В. Реактивность к пептидогликану стафилококков в системе «нейтрофил-эндотелий»//Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.-1995.-№4.-С.75-78.
72. Медуницын Н.В., Авдеева Ж.И., Акользина С.Е., Потапнев М.П., Вознюк А.В., Невская Л.В., Алпатов Н.А., Тер-Габриэлянц Г.Г., Варданян Н.В., Миронова Л.Л., Попова В.Д. Содержание цитокинов в иммунобиологических препаратах//Иммунология.-1997.-№2.- С.42-45
73. Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях.-М., 1947.- 140 с.
74. Осипов А.А. Эстеразная активность в кожных поражениях при лепре: Автореф. дис. . канд. мед. наук.-М., 1983.-23 с.
75. Первухин Ю.В., Васильев А.Э., Керницкий Б.С., Гиршович Е.С., Седов А.М., Саканделидзе О.Г. Иммуномодулирующее влияние ку-кумариозида на экспериментальную лепру мышей // 9-й Всесоюз. съезд дерматовенерологов: Тез. докл.- М.,1991.-С.296-296.
76. Першин Т.Н. Значение экспериментального метода в химиотерапии//Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина,1971. - С.7-12.
77. Пинегин Б.В., Борисова А.М., Хорошилова Н.В., Андропова Т.М., Хаитов Р.М. Иммунотерапевтические возможности применения ликопада у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями/Метод. рекомендации. №96/181.-М., 1996.-14с.
78. Пинчук ЛМ., Дячина М.Н., Лазовская А.П., Ющенко А.А. Высшие жирные кислоты микобактерий лепры, выделенных из тканей животных с экспериментальной лепрой//Актуальные вопросы лепро-логии.-Астрахань,-1984.-С.8-11.
79. Плещитый К.Д., Давыдова Т.В., Фомина В.Г., Никушкин Е.В. О влиянии витамина Д на гуморальный и клеточный иммунный ответ и функциональную активность перитонеальных макрофагов.- Бюлл. эксперим. биол.- 1997.- №1.- С.63-65.

80. Погорелов В.Н. Влияние иммунизирующих средств на экспериментальную лепру крыс//Научно-практическая конференция по вопросам борьбы с лепрой. -Ростов-н/Дон,1967.-С.74-75.
81. Погорелов В.Н. О применении лепромина Стефанского при лечении больных лепрой//Тезисы докладов Всесоюз. совещ. руководителей лепрозориев.- Астрахань, 1956.-С.77-80.118
82. Полевщиков А.В. Лектины в защитных реакциях хордовых животных //Иммунология. 1996. - № 1. - С. 48-56.
83. Полоз Т.П. Производные пиримидиновых оснований (метилура-цил) в комплексном лечении лепры: Автореф. дис. . канд. мед. наук. М.,1973.-23с.
84. Пономарева Г.П., Прибыткова О.В., Ратников К.В. Фармакологическая коррекция макрофагального контроля моделированной сальмонеллезной инфекции//3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл.-М.,1996. С.189-189.
85. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении //Иммунология. 1995. - № 4. - С. 34-40.
86. Потапнев М.П., Печковский Д.В. Иммунорегуляция антимикробной активности нейтрофилов человека//Иммунология. 1994. - № 5.-С. 4-5.
87. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гуцин И.С. Регуляторное действие мононуклеарных клеток человека, обработанных диуцифо-ном, может опосредоваться мембраноассоциированной формой ин-терлейкина-2 // Бюл. эксперим. биол.-1991.-№8.- С.174-176.
88. Рахмилевич А.Л., Рахимова М.С., Шнейдерова М.А. Способность макрофагов и лимфоцитов мышей Nude к активации бактериальными гликоконъюгатами // Иммунология. - 1990.- № 4.- С. 43-46.
89. Свистунова А.С., Климова Е.Г., Селицкая Р.П., Климов В.Ю., Слончак А.Т. Использование иммунокорректирующего препарата гликопида в лечении туберкулеза // 3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. М., 1996. - С.201-201.
90. Стригин И.В. Изменение клеточного состава брюшного экссудата мышей, больных крысиной лепрой // Конф. по вопр. реактивности организма при лепре и туберкулезе: Тез. докл.- Астрахань, 1969.-С.27-28.
91. Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т. Скрининговый тест клеточной миграции из микрокультур in vitro //Иммунология. 1989. -№ 2. - С.73-79.
92. Сучильникова И.Н., Зак И.Р. Влияние лейкинферона на колонизацию микроорганизмами гениталий рожениц // Госпитальная хирургия и лекарственная устойчивость микроорганизмов: Сб. науч. тр,-М., 1992.- С.114-115.
93. Торсуев Н.А., Волхонский С.И. Опыт применения антиретрикулярной цитотоксической сыворотки академика Богомольца при проказе // Сб. науч. работ по дерматологии и лепрологии. Т.2.- Ростов-н/Дон,1949.- С.117-122.
94. Тяк Е.П. Влияние лейкинферона на иммунологические показатели и лечение больных туберкулезом легких. Автореф. .канд. мед. наук.- М., 1991.-21 с.
95. Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете. -М.: Медицина, 1978.200 с.
96. Фиделина О.В., Горбатьюк О.С., Акмаев И.Г. Исследование нетрадиционного нейромедиатора окиси азота в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса крыс в экстремальных условиях // Бюл. эксперим. биол. 1998.- №3.- С.282-285.
97. Фильчиков И.В., Спивак Н.Я., Зарицкий А.М., Зуева В.С. Влияние интерферона I типа на персистенцию *Salmonella typhimurium* // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.- 1986.- № 2.- С.24-27.
98. Фильчиков И.В., Спивак Н.Я., Зуева В.С., Кузнецов В.П. Интерферон повышает бактерицидную активность макрофагов перито-неального экссудата мышей против

- Salmonella typhimurium // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.- 1987.- №8.- С.76-79
99. Фонталин Л.Н. Проблема происхождения иммунной системы позвоночных животных // Иммунология.- 1988.- № 3. С. 5-20.121
100. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети //Иммунология. 1995. - № 3. - С. 44-48.
101. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов.- М.: Медицина, 1984.-220 с.
102. Фукс Б.Б., Рахмилевич А.Л., Пименов А.А., Дубровская А.Г. Активация продукции фактора некроза опухолей при сочетанном действии липополисахарида и мурамилдипептида in vitro и in vivo //Бюл. эксперим. биол.-1987.-№10.-С.497-500.
103. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные задачи клинической иммунологии по изучению функциональной активности фагоцитирующих клеток //Иммунология. 1995. - № 3. - С. 6-10.
104. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные представления об имму-нотропных лекарственных средствах //Иммунология. 1996. - № 6. -С. 4-9.
105. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.- М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
106. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса //Иммунология. 1995. -№4.-С. 1-8.
107. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Бутаков А.А., Андропова Т.М., Буланова Е.Г., Будагян В.А. Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора гли-копина //Иммунология. 1994. - № 2. - С. 47-50.122
108. Хайдуков С.В., Комалева Р.Л., Несмеянов В.А. Макрофаг — основная мишень дисахаридных мурамилпептидов //Иммунология. -1995.-№3.-С. 26-30.
109. Чередеев А.Н. FC-рецепторы на фагоцитарных клетках //Иммунология. 1995. - № 3. - С. 21-26.
110. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Современные концепции им-мунотропной терапии // 3-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. М.,1996. - С.233-233.
111. Чернышева Л.М. Содержание кислой фосфатазы в макрофагах кожи больных лепрой // Ученые зап. Ин-та по изуч. лепры.- Астра-хань.1972.- № 7 (12).- С.235-240.
112. Чернышева М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию.- СПб.: «Глаголь», 1995.- 296 с.
113. Чистяков С.С., Кузнецов В.П. Применение лейкинферона при лечении послеоперационного перитонита у онкологических больных //Актуальные вопросы абдоминальной хирургии: Тез. докл. Л., 1989. -С.131-131.
114. Шац Е.И. Опыт применения тимогена при лечении нейротро-фических язв стоп у больных лепрой // Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. сотр. мед. ин-та и врачей Астраханской обл.- Астрахань, 1990.-С.196-197.
115. Шебзухов Ю.В., Вайсбург М.Ю., Артюшкин К.В., Мысякин Е.Б. Синтез окиси азота перитонеальными макрофагами мыши под<sup>123</sup>действием С-реактивного протеина // Бюл. эксперим. биол. 1998. -№ 1. - С.48-50.
116. Щепеткин И.А., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами //Иммунология. 1994. - № 1. - С. 4-6.
117. Элементы патологической физиологии и биохимии / Под ред. Н.П.Ашмарина.-М.: Изд-во М. ун-та, 1997.-23 8с.
118. Ющенко А.А. О лизосомах при лепроматозном типе лепры //Тез. докл. конф. по вопр. реактивности организма при лепре и туберкулезе. Астрахань, 1969. - С. 22-24.
119. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии //Иммунология. 1997. - № 5. - С. 7-13.

120. Adams L.B., Franzblau S.G., Vavrin L. L-arginine-dependent macrophage effector functions inhibit metabolic activity of *Mycobacterium leprae*// Immunol.-1991.-Vol. 147.-P. 1642-1646.
121. Adams L.B., Scollard D.M., Krahenbuhl J.L. Reactive nitrogen intermediates regulate granuloma formation in *M.leprae*-infected mice//Int.J.Lepr.-1997.-Vol.65.-P.549-549.
122. Agnihotri N., Ganguly N.K., Kaur S., Khullar M., Sharma S.C., Chugh K.S. Role of reactive oxygen species in renal damage in experimental leprosy//Lepr. Rev.-1995.-Vol.66.-P.201-210
123. Aschoff L. Das Reticulo-endotheliale System //Ergebn inn Med. Kinder heilk. 1924. -Bd 26. - S. 1-118.
124. Birdi T.J., Antia N.H. The macrophage in leprosy: a review on the current status//Int.J.Lepr.-1989.-Vol.57.-P.511-525.
125. Birdi T.J., Salgame P.R., Antia N.H. The role of macrophages in leprosy as studied by protein synthesis of macrophages from resistant and susceptible hosts. A mouse and human study//Lepr.India.-1979.-Vol.51.-P.23-42.
126. Castells A., Terencio de las Aguas Y., Ramirez A., Sundal E., Bolla K. Thymopentin treatment in patients with chemotherapy-resistant lepromatous leprosy // Surv. Immunol. Res.- 1985.- № 4.- (Suppl.). -P.63-69.
127. Chaussinand R. L'infection murine due bacille de Stefansky n'est pas une «lepre» // Bull. Acad. Nat. Med.- 1948.- №32, 27/28.-P.486-488.
128. Ellard G.A., Gammon P.T., Rees R.Y.W., Waters M.F. Studies on the determination of the minimal inhibitory concentration of 4,4-diamino-2,6-diphenylsulphone (Dapsone, DDS) against *Mycobacterium leprae* //Lepr. Rev.- 1971.- Vol.42.- P.101-117.
129. Fukutomi Y., Toratani S., Matsuki G., Matsuoka M. Involvement of nitric oxide in induction of anti-*M.leprae* activity of mouse macrophages and cytokines that induce or suppress the activity//Int J. Lepr.-1997.-Vol.65, №4.-P.551-551
130. Holzer T.J., Arnold J.J., Vachula M., Andersen B.R. PGL-1 of *M.leprae* induces altered monocyte oxidative responses in vitro//Int. J. Lepr.-1987.-Vol.55.-P.784-785.
131. Imaeda T. Electron microscopy. Approach to leprosy research//Int. J. Lepr.-1965.-Vol.33.-P.669-683.
132. Katoch K. Immunotherapy of leprosy //Ind. J. Lepr. 1996. -Vol.68.-P. 349-361.
133. Kirchheimer W.F., Storrs E.E. Attempts to establish the armadillo (*Dasyus novemcinctus*, Linn) as a model for the study of leprosy. 1 .Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo // Int. J. Lepr.- 1971.- Vol.39.- P.693-701.
134. McCarron R.M., Goroff D.K., Luhr J.E., Murphy M.A., Herscovitz H.E. Methods for the collection of peritoneal and alveolar macrophages//Methods in Enzymology.-1984.-Vol.108.-P.274-284
135. Makonkawkeyoon S., Kasirerk W., Supajatura V., Hirunpetcharat C., Vithayasai V. Immunologic defects in leprosy patient. II. Interleukin-1, interleukin-2 and interferon production in leprosy patients //Int. J. Lepr. -1990.-Vol.58.-P. 311-318.
136. Matsuo E., Yamada K., Sasaki N., Skinsnes O.K. Immunohistopathologic study of  $\alpha$ -glucuronidase and lysozyme in human leprosy skin lesions//Int. J. Lepr.-1982.-Vol.50.-P.599-599
137. Mistry N.F., Birdi T.J., Antia N.H. *M.leprae* phagocytosis and its association with membrane changes in macrophages from leprosy patients//Parasite Immunol.-1986.-Vol.8.-P.129-138
138. Okamura H., Nomaguchi H., Kawatsu K., Izumi S. Relationship of leprosy types and the serum levels of IL-18 // Int. J. Lepr.-1997. Vol.65. -P.552-552.
139. Okamura H., Nagata K., Tamura T. Effect of phenolic glycolipid-1 (PGL-1) on cytokine expression in macrophages//Int. J. Lepr.-1996.-Vol.64.-P.502-502.
140. Ottenhoff T.H.M. Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy//Int. J. Lepr.-1994.-Vol.62, №1. P.108-121
141. MDT) or MDT + immunotherapy (IMT)//Int. J. Lepr.- 1997.- Vol.65.-P.320-326.

142. Rees R.J.W. Immunological aspects of experimental leprosy in the mouse //Proc. Royal. Soc. Med. 1970. - 63. - P. 1060-1062.
143. Rees R.J.W. Recent bacteriologic, immunologic and pathologic studies on experimental human leprosy in the mouse foot pad //Int. J. Lepr. 1965.-Vol.33.- P. 646-655.
144. Sampaio E.P., Malta A.M., Sarno E.N., Kaplan G. Effect of rhuIFN- $\gamma$  treatment in multibacillary leprosy patients // Int. J. Lepr. 1996. -Vol.64.-P. 268-273.
145. Schlesinger L.S., Horwitz M.A. Phenolic glycolipid-1 of Mycobacterium leprae binds complement C3 in serum and mediates phagocytosis by human monocytes//J. exp. Med.-1991.- Vol. 174.-P.1031-1038
146. Shepard C.C. The experimental disease that follows the infection of human leprosy bacilli into foot pads of mice //J. Exp. Med. 1960. -Vol.112.-P. 445-454.
147. Shepard C.C., McRae D.H. A method for counting acid-fast bacteria // Int. J. Lepr.- 1968.- Vol.36.- P.78-82.
148. Silva C.L., Faccioli L.H., Foss N.T. Suppression of human monocyte cytokine release by phenolic glycolipid-1 (PGL-1) of Mycobacterium leprae//Int. J. Lepr.-1993.-Vol.61.-P.92-92
149. SivaSai K.S.R., Prasad H.K., Misra R.S., Ramesh V., Wilfred D., Nath I. Effect of recombinant interferon gamma administration on lesional monocytes/macrophages in lepromatous leprosy patients //Int. J. Lepr. -1993.-Vol.61.-P. 259-269.128
150. Steiner P., Efferen L., Durkin H.G., Joseph G.K., Nowakowski M. Nitric oxide production by human alveolar macrophages in pulmonary disease // Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1997.- Vol.797. P. 246-249.
151. Volc-Platzer B., Stemberger H., Luger T., Radaszkiewicz T., Wiedermann G. Defective intralésional interferon-gamma activity in patients with lepromatous leprosy // Clin. Exp. Immunol.- 1988.-Vol.71.-P.235-240.
152. Wachstein M., Wolf G. The histochemical demonstration of esterase activity in human blood and bone marrow smears//J. Histochem. Cytochem.-1958.-Vol.6.-P.457-461
153. Yamamura M., Uyemura K., Deans R.J., Weinberg K., Rea T.H., Bloom B.R., Modlin R.L. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions //Science.- 1991.-Vol.254.-P. 277-279.
154. Zaheer S.A., Suresh N.R., Kar H.K., Sharma A.K., Mukherjee A., Mukherjee R., Talwar G.P. Immunological upgrading with combined immunotherapy and chemotherapy in a lepromatous leprosy patient: a case report //Lepr. Rev. 1991. - Vol.61. - P. 297-302.