

5. Yii AC, Tan GL, Tan KL, Lapperre TS, Koh MS. Fixed airways obstruction among patients with severe asthma: findings from the Singapore General Hospital-Severe Asthma Phenotype Study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14:191.
6. Bennett GH1, Carpenter L2, Hao W2, Song P2, Steinberg J3, Baptist AP4. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Dec 28. pii: S1081-1206(17) 31166-3. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004. [Epub ahead of print].
7. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А., Реброва С.А., Асатиани Н.З. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Российский аллергологический журнал. - №1. - 2017. - С.130-131.

ДИНАМИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ИММУНОВАК-ВП-4

Серова Т.А., Бишева И.В., Фошина Е.П., Слатинова О.В.
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва.

DYNAMICS OF BACTERIAL ANTIBODIES OF ADULTS AND CHILDREN IN MUCOSAL APPLYING THERAPEUTIC VACCINE IMMUNOVAK VP-4

Serova T.A., Bisheva I.V., Foshina E.P., Slatinova O.V.
FSBSI «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

Одним из приоритетных направлений современной иммунотерапии и профилактики заболеваний инфекционной этиологии является применение бактериальных терапевтических вакцин, так называемых поликомпонентных бактериальных вакцин, содержащих лизаты наиболее распространенных условно-патогенных возбудителей гнойно-воспалительных процессов – *E. coli*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* и др. (1, 2, 3). Учитывая, что 90% патогенов проникает в организм через слизистые, становится очевидным перспективность разработки и применения методов мукозальной иммунизации, как наиболее физиологичного способа приобретения специфической устойчивости к инфекционным заболеваниям (4). Первая отечественная бактериальная терапевтическая поликомпонентная вакцина «Иммуновак ВП-4», созданная сотрудниками Института вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова под руководством проф. Егоровой Н.Б., предназначена для терапии и профилактики воспалительных за-

болеваний органов дыхания и включает в себя лизаты четырех условно-патогенных микроорганизмов: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*. Разработана специальная назально-оральная схема применения вакцины, дающая высокий профилактический и терапевтический эффект при различных нозологических формах инфекционных заболеваний. Для повышения эффективности терапии и выбора критерия её применения необходимо оценить специфический иммунный ответ к составляющим бактериальным антигенам, и не только в сыворотке, но и в слюне и назальном секрете. Это особенно важно при оценке эффективности местной комбинированной схемы применения вакцины - пероральной в сочетании с интраназальной, так как в этом случае в процесс формирования поствакцинального ответа активно вовлекаются все факторы местной иммунологической системы.

Целью нашей работы являлось изучение динамики специфических антител различных изотипов в сыворотке, слюне и назальном секрете

взрослых и детей к антигенам *S. aureus* и *Kl. pneumoniae* при местном применении первой отечественной поликомпонентной вакцины Иммуновак ВП-4.

Материалы и методы. Наблюдали группу больных (11 чел.) в возрасте 18-50 лет с хроническим рецидивирующим фурункулезом и хроническими очагами бактериальной инфекции ЛОР-органов и группу детей в возрасте 5-11 лет (10 чел.) с бронхо-легочными заболеваниями, частыми эпизодами ОРВИ, заболеваниями ЛОР органов, получавших вакцину ВП-4 назально-орально согласно инструкции по применению. Дважды (до и через 0,5-1,5 месяца после последнего приема препарата) с помощью твердофазного ИФА оценивали уровень специфических антител различных изомеров в сыворотке, слюне и назальном секрете к антигенам *S.aureus* и *Kl.pneumoniae*, входящим в состав вакцины. На полистироловые планшеты сорбировали очищенные белково-полисахаридные препараты клеточной стенки *S. aureus* или *K.pneumoniae*, инкубировали с исследуемыми биообразцами, связавшиеся антитела выявляли конъюгатами моноклональных антител против соответствующего класса иммуноглобулинов человека фирмы «ООО Полигност» Санкт-Петербург. Предварительно образцы полученного назального секрета стандартизовались по массе (50 мг/мл) и их начальное разведение при этом принималось как 1:20, исходя из среднего удельного веса назального секрета - около 1 г/мл. Каждый биообразец титровали с шагом 2, величина уровня антител в образцах равнялось значению обратного титра, дающего величину оптической плотности равную 0,3. Для определения титров антител, специфичных к *S. aureus* G-изотипа, сыворотку титровали с разведения 1:1000, для А-изотипа - с 1:500, М-изотипа - с 1:100, - к *K. pneumoniae* её титровали, соответственно, для G-изотипа с 1:100, А и М-изотипов - с 1:10. Для оценки уровня бактериальных антител в слюне методом ИФА её титровали с разведения 1:2. При работе со стандартизованным по весу (50 мкг/мл) назальным секретом его начинали титровать с разведения 1:2, что в реальности соответствовало разведению 1:40. Результаты обрабатывались методами непара-

метрической статистики с помощью программы «STATISTICA 6», данные представлены в виде медианы (Me). Значимость различий величин в каждой группе до и после лечения оценивали по критерию Вилкоксона для зависимых групп ($p < 0,1$).

Результаты. Значения титров бактериальных антител колебались в зависимости от их изотипа, природы антигена и вида биоматериала. Уровень антител взрослых и детей всех изотипов к *S.aureus* был на порядок выше, чем к *K.pneumoniae*. В сыворотке титры антител G-изотипа более чем в 10 раз превышали соответствующие титры антител А-изотипа, а титры антител М-изотипа были более чем в 10 раз ниже титров А-изотипа.

В результате курса комбинированной назально-оральной вакцинотерапии у взрослых из всех исследуемых показателей статистически значимо изменился только уровень IgA-антител к обоим антигенам в слюне: стафилококковые антитела увеличились ($p=0,07$) с Me=34,5 до Me=41,5, а антитела к *Kl. pneumoniae* ($p=0,03$) - с Me=9,0 до Me=16,0. При этом титры бактериальных антител G- и М-изотипов в слюне и G-, А- и М-изотипов в сыворотке и назальном секрете, до и после вакцинации статистически значимо не различались. После вакцинотерапии у детей было выявлено статистически значимое повышение в сыворотке уровня IgA-антител к обоим антигенам более чем в 2 раза: стафилококковые антитела увеличились ($p=0,04$) с Me=500,0 до Me=1358,0, а антитела к *Kl. pneumoniae* ($p=0,02$) - с Me=24,0 до Me=71,0. Уровень антител G-изотипа возрос, хотя и незначительно, только в отношении стафилококка ($p=0,05$) - с Me=10091,5 до Me=11258,0, а для IgG-антител к *Kl.pneumoniae* наблюдали лишь тенденцию к повышению - Me возросла с 186,0 до 297,5 ($p=0,1$). Антитела М-изотипа к обоим антигенам в сыворотке значимо не изменялись. В слюне у детей статистически значимо повышался уровень антител А-изотипа к обоим антигенам: к *S. aureus* с Me=15,0 до 31,5 ($p=0,03$), и с Me=4,0 до Me=7,0 ($p=0,03$) к клебсиллезному антигену; титры антител G-изотипа были на порядок ниже и значимо не менялись. Такая же динамика антител G- и А-изотипов у детей наблюдалась в назальном секрете - статистически значимое повышение было выявлено

только для стафилококковых и клебсиеллёзных антител IgA-изотипа: с 648,0 до 938,0 ($p=0,04$) и с 86,0 до 104,0 ($p=0,01$), соответственно.

Проведенное исследование выявило, что при назально-оральном введении вакцины ВП-4 у взрослого контингента из всех исследованных параметров статистически значимо изменялся (увеличивался) только уровень антибактериальных IgA-антител в слюне. В то время как у детей при местной схеме вакцинации значимо повышался не только уровень антибактериальных антител А-изотипа в слюне и назальном секрете, но и статистически значимо возрастал уровень бактериальных антител в сыворотке к обоим антигенам, причем как А-, так и G-изотипа. Это свидетельствует о различных механизмах воздействия местной вакцинации на иммунную систему взрослых и детей: у взрослого контингента стимулировался только местный антимикробный иммунитет, в то время как у детей был задействован и системный иммунный ответ. Полученные данные выявили значительную эффективность местного применения

вакцины ВП-4 для взрослых в отношении формирования мукозального антибактериального иммунитета и для детей в плане активации широкого антибактериального местного и системного иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. // Практическая медицина, 2016, №2(94) апрель, том 2, с.69-74.
2. Liu YW, Dong SH, Zhan GY, Tan HZ, Peng YO, Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. // Eur.Rev.Med Pharmacol Sci. 2017 Jul,21(14). 3332-3336.
3. Yin J, Xu B, Zenq X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis.// Int.Immunopharmacol. 2018.Jan,54.198-209.
4. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Хабибулина Е.В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. // Практическая пульмонология, 2015, №4, с.44-48.

ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА.

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Кролевец Д.И.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

THE FEATURES OF THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE COURSE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA.

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Krolevets D.I.

State Medical University, Rostov-on-Don.

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – заболевание, связанное с формированием рецидивирующих отеков любой области тела (лицо, конечности, слизистые оболочки дыхательных путей, гортани, желудочно-кишечного и урогенитального трактов)

[1]. Развитие заболевания обусловлено генетическим дефектом, приводящим к нарушению синтеза ингибитора эстеразы C1 компонента комплемента и формированием НАО 1-го типа, либо снижению только функциональной активности C-1 ингибитора (НАО 2-го типа) [2].