

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.371:579.841.11].03:617-001-031.13].015.44

Борисов А.Г.^{1,2}, Савченко А.А.^{1,2}, Кудрявцев И.В.^{3,4}, Тихонова Е.П.², Кузьмина Т.Ю.², Беленюк В.Д.¹

ИЗМЕНЕНИЕ ФЕНОТИПА КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ В ДИНАМИКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ

¹ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 Г; ²ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 А; ³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ⁴ФГАУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», 690950, г. Владивосток, ул. Суханова, д. 8

Целью исследования явилось изучение влияния поливалентной вакцины для профилактики и терапии синегнойной инфекции на фенотип клеток врожденного иммунитета больных с политравмой. Обследовано 60 больных. Методом простой рандомизации обследуемые разделены на 2 подгруппы: получавшие лечение по традиционной схеме и дополнительно получавшие вакцину «Псевдовак». Исследование фенотипического состава клеток врожденного иммунитета проводили методом проточной цитометрии при поступлении в стационар, на 10-й и 20-й день госпитализации. При использовании вакцины «Псевдовак» у больных с политравмой в крови повышается количество моноцитов с фенотипом CD14^{hi}CD16⁺ и сохраняется уровень HLA-DR⁺-моноцитов. Количество NKT-клеток (участвуют в иммунорегуляторных процессах) у больных с политравмой повышается при лечении вакциной, тогда как содержание общих NK-клеток снижается, но при сохранении высокого уровня цитокин-продуцирующей фракции. Применение вакцины «Псевдовак» позволяет компенсировать иммунодефицит, возникающий при политравме, за счет формирования адаптивного иммунитета против одной из распространенных инфекций и активации врожденного иммунитета.

Ключевые слова: политравма; вакцина «Псевдовак»; нейтрофилы; моноциты; субпопуляции; NK-клетки; NKT-клетки.

Для цитирования: Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Беленюк В.Д. ИЗМЕНЕНИЕ ФЕНОТИПА КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИТРАВМОЙ В ДИНАМИКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21(3): 124-129. DOI 10.18821/1560-9529-2016-21-3-124-129

Borisov A.G.^{1,2}, Savchenko A.A.^{1,2}, Kudryavtsev I.V.^{3,4}, Tikhonova E.P.², Kuzmina T.Yu.², Belenyuk V.D.¹

ALTERATIONS IN THE PHENOTYPE OF CELLS OF INNATE IMMUNITY IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA IN THE DYNAMICS OF THE USE OF VACCINE TO PREVENT PSEUDOMONAS AERUGINOSA

¹Institute of Medical Problems of the North, 3G, Partizana Zheleznyaka str., 1A, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasensky, Partizana Zheleznyaka street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ³Institute of Experimental Medicine, 12, Akademika Pavlova str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation; ⁴Far Eastern Federal University, 8, Sukhanova street, 8, Vladivostok, 690950, Russian Federation

The aim of the study was to investigate the influence of multivalent vaccines for the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in the phenotype of innate immune cells in patients with polytrauma. There were observed 60 patients with verified diagnosis of polytrauma. The subjects were divided into 2 subgroups by means of the simple randomization method: the patients treated with the traditional scheme and cases who additionally received the vaccine «Pseudovac». Investigation of the phenotypic composition of innate immunity cells were performed by flow cytometry on admission to hospital, on the 10th and 20th day of hospitalization. In patients with polytrauma who additionally received the vaccine «Pseudovac» in the blood there was increased the number of monocytes with CD14^{hi}CD16⁺ phenotype and HLA-DR⁺-monocytes level retained. The number of NKT-cells (involved in immunoregulatory processes) in patients with polytrauma increased after the vaccine treatment, whereas the content of total NK-cells reduced, but while a high level of cytokine-producing cell fraction maintained. The use of the vaccine «Pseudovac» permits to compensate immunodeficiency that occurs in polytrauma due to the formation of adaptive immunity against one of the most common infections and the activation of innate immunity.

Key words: polytrauma, «Pseudovac» vaccine, neutrophils, monocytes, subpopulation, NK-cells, NKT-cells.

For citation: Borisov A.G., Savchenko A.A., Tikhonova E.P., Kudryavtsev I.V., Kuzmina T.Yu., Belenyuk V.D. Alterations in the phenotype of cells of innate immunity in patients with polytrauma in the dynamics of the use of vaccine to prevent *Pseudomonas aeruginosa*. Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal. 2016; 21(3):124-129. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-3-124-129

Для корреспонденции: Савченко Андрей Анатольевич, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии, e-mail: immun@imprn.ru

For correspondence: *Savchenko A.A.*, e-mail: immun@impn.ru

Information about authors:

Borisov A.G., <http://orcid.org/0000-0002-9026-2615>

Savchenko A.A., <http://orcid.org/0000-0001-5829-672X>

Tikhonova E.P., <http://orcid.org/0000-0001-6466-9609>

Kudryavcev I.V., <http://orcid.org/0000-0002-4324-8001>

Belenyuk V.D., <http://orcid.org/0000-0003-2848-0846>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Received: 30.03.16

Accepted: 20.04.16

Введение

В настоящее время травматизм является одной из основных причин смертности трудоспособного населения в возрасте до 40 лет. Особенно это касается больных с тяжелыми множественными и сочетанными повреждениями – политравмой (ПТ). Больные с ПТ требуют длительного лечения, что объясняется множественностью травм скелета, сменой методов лечения, а также нередкими осложнениями в процессе лечения [1]. Часто развиваются гнойно-некротические осложнения, которые характеризуются особой тяжестью и распространенностью. В связи с большой кровопотерей и травматическим шоком возникает вторичный иммунодефицит [2, 3]. Все эти факторы, усугубляющие течение раневых осложнений при политравмах, заставляют использовать не только традиционные тактические схемы лечения и профилактические мероприятия, но и осуществлять разработку новых подходов к лечению этой категории больных.

Учитывая, что бактериальная инфекция считается ведущей причиной осложнений ПТ, своевременная антибактериальная терапия и оперативные санационные мероприятия позволяют значительно улучшить прогноз исхода заболевания. Однако не всегда такое лечение оказывается эффективным, особенно при развитии нозокомиальных инфекций, к которым относится и инфекция вызванная *Pseudomonas aeruginosa*. С целью профилактики и лечения данной инфекции нашла применение поливалентная вакцина «Псевдовак», состоящая из 7 иммунотипов, инактивированных штаммов *P. aeruginosa*. Она обеспечивает формирование активного иммунитета к синегнойным инфекциям, чем и обуславливают клинический эффект от ее применения. Доказана ее эффективность при ожогах, инфекциях дыхательных и мочевыводящих путей, уменьшении риска бактериемии и сепсиса при длительной госпитализации, интубации, искусственной вентиляции легких, осложнениях при катетеризации, рецидивирующих инфекциях, различных видах ран, в том числе послеоперационных [4, 5].

Однако помимо формирования адаптивного

иммунитета вакцину «Псевдовак» необходимо рассматривать и как иммуностимулятор микробного происхождения, за счет воздействия на образ-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors – PRR) макрофагов, НК-клеток, гранулоцитов, эпителиальных и дендритных клеток, патоген-ассоциированными молекулярными образцами (pathogen-associated molecular pattern – PAMP) структурных и внеклеточных антигенов, инактивированных штаммов *P. aeruginosa* вакцины «Псевдовак». Определено, что PAMP синегнойной палочки активно воздействуют на Toll-подобные рецепторы 2, 4, 5 и 9 классов [6, 7], за счет чего мы вправе ожидать активацию этих клеток, усиления синтеза цитокинов, более активное поглощение патогена с последующим представлением антигенных детерминант и запуском адаптивного иммунитета.

Целью исследования явилось изучение влияния вакцины «Псевдовак» на фенотип клеток врожденного иммунитета больных с ПТ.

Методика

В исследование включены 60 больных (43 мужчины и 17 женщин в возрасте 23–58 лет) с ПТ. Из исследования исключали больных с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. Все пациенты получали стандартное лечение. Методом простой рандомизации обследуемые были разделены на две группы. Группа 1 – 30 больных с ПТ (22 мужчины и 8 женщин), получающие лечение по традиционной схеме. Группа 2 – 30 больных с ПТ (21 мужчина и 9 женщин), получающие лечение по традиционной схеме и дополнительно с профилактической целью получающие вакцину «Псевдовак». Вакцина «Псевдовак» вводилась согласно Инструкции по применению лекарственного препарата (ЛП 001290-281111) в 1–4–6–8–10-й день по 0,2–0,4–0,6–0,8–1,0 мл в/м. Иммунологические исследования были проведены трижды: при поступлении в стационар, на 10-й и на 20-й день госпитализации. В качестве контроля обследовано 35 здоровых людей (25 мужчин и 10 женщин) аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипического состава клеток врожденного иммунитета проводили методом про-

точной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [8]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием реагента VersLyse (Beckman Coulter, США). Использовалось пятицветное иммунофенотипирование. Панели тестирования лейкоцитов определены следующим образом: CD3/CD19/CD16+56/CD45/CD38, CD3/CD16/CD56/CD8/CD11b, CD3/CD16+56/CD28/CD57/CD45, CD14/CD64/CD16/CD45/HLA-DR. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA), в каждой пробе анализировали не менее 50 000 клеток. Абсолютные значения были получены в двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому

критерию Манна–Уитни. Достоверность различий в динамике лечения определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoftInc., 2007).

Результаты

При исследовании иммунологических показателей, характеризующих клетки врожденного звена иммунной системы, обнаружено, что изначально в развернутом анализе крови у больных с ПТ при сравнении с показателями контрольной группой определяется увеличение числа лейкоцитов за счет нейтрофилов при уменьшении общего числа лимфоцитов (табл. 1). У больных, получавших вакцину, на 10-й день увеличивается число нейтрофилов и лимфоцитов.

При проведении цитометрического анализа нейтрофилов у больных с ПТ обнаружено снижение содержания CD16⁺-нейтрофилов и увеличение количества клеток, экспрессирующих CD64 (табл. 2). В динамике число этих клеток стремится к уровню контрольного диапазона и без различий в группах, получавших и не получавших вакцину против синегнойной палочки.

Рассматривая исходные значения в содержании моноцитов, нами не установлены изменения в их количестве (табл. 3). Это связано с тем, что на первом этапе реакция моноцитов при ПТ не выражена (идет превалирование нейтрофильной активации). На 10-й день лечения наблюдается увеличение количества CD14^{hi}CD16⁺-моноцитов. Число клеток с данным фенотипом у больных, получающих вакцину, выше, чем у не получающих препарат. Так-

Таблица 1

Показатели лейкоцитов крови у больных с ПТ при лечении вакциной «Псевдовак» (Me, C_{25} – C_{75})

Показатель	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	1	5,80	10,57*** 7,88–11,68	11,07*** 8,39–12,18	8,79* 6,11–9,90
	2	4,32–7,54	11,20*** 8,52–12,31	13,98*** 11,30–15,09	9,24* 6,55–10,35
Нейтрофилы, · 10 ⁹ /л	1	3,55	8,49*** 5,81–9,60	7,74*** 5,06–8,85	6,12** 3,44–7,23
	2	3,15–4,52	8,96*** 6,28–10,07	9,79*** ^o 7,11–10,90	6,45* 3,77–7,56
Лимфоциты, · 10 ⁹ /л	1	2,05	1,36* 0,85–1,77	1,99# 1,48–2,40	1,58 1,07–1,99
	2	1,65–2,49	1,44* 0,93–1,85	2,51### ^{oo} 1,99–2,92	1,67 1,16–2,08
Моноциты, · 10 ⁹ /л	1	0,34	0,30 0,10–0,38	0,33 0,13–0,41	0,35 0,15–0,43
	2	0,12–0,41	0,34 0,14–0,42	0,30 0,09–0,39	0,37 0,16–0,45

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: группа 1 – без применения в лечении «Псевдовака»; группа 2 – с применением в лечении «Псевдовака»; статистически значимые различия с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; -/- с исходными показателями: # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$; -/- при сравнении групп: ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$, ^{ooo} – $p < 0,001$.

Таблица 2

Нейтрофилы крови у больных с ПТ при лечении вакциной «Псевдовак» (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатель	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
CD11b ⁺ , %	1	99,92	97,80	98,25	99,54
			93,76–99,95	95,92–99,87	96,54–99,91
	2	99,81–100,0	98,74	99,11	99,80
			94,61–99,94	94,58–99,84	96,84–99,93
CD16 ⁺ , %	1	92,48	79,55**	81,43**	88,25
			71,48–85,11	79,47–85,24	85,86–95,45
	2	88,43–96,76	76,13***	85,90*	90,19
			69,83–85,49	82,19–90,54	88,27–95,74
CD64 ⁺ , %	1	7,43	22,81*** 14,1–31,5	15,90*** 11,32–17,90	12,07*# 8,19–13,11
			23,63*** 12,9–33,25	16,39*** 11,75–18,12	11,98*## 7,09–14–46
	2	4,19–14,52			

Таблица 3

Моноциты крови у больных с ПТ при лечении вакциной «Псевдовак» (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатель	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
Моноциты CD14 ^{hi} CD16 ⁺ , %	1	84,21	85,70	84,46	84,43
			78,54–89,25	77,30–88,01	75,27–87,98
	2	73,19–96,10	86,35	80,95	81,90
			79,18–89,90	73,79–84,50	74,75–85,45
Моноциты CD14 ^{hi} CD16 ⁺ , %	1	4,60	4,53	8,30*##	4,80
			2,57–6,50	6,34–10,28	2,84–6,78
	2	3,65–10,50	4,87	13,25***##000	6,35
			2,91–6,84	11,29–15,22	4,39–8,32
Моноциты CD14 ^{dim} CD16 ⁺ , %	1	2,75	2,58	2,85	2,74
			0,62–4,55	0,88–4,82	0,78–4,71
	2	1,65–4,05	2,80	3,81	2,38
			0,84–4,77	1,85–5,78	0,42–4,35
Моноциты HLA-DR ⁺ , %	1	85,80	81,32	73,65***	88,60
			74,16–85,87	66,49–77,20	81,44–92,15
	2	82,48–89,09	82,18	86,35°	85,93
			75,02–85,73	79,18–89,90	78,77–89,48

же на 10-й день лечения выявляется повышение уровня HLA-DR⁺-моноцитов на фоне применения вакцины.

В целом, как отмечалось выше количество лимфоцитов у больных с ПТ снижается (см. табл. 1). Однако число CD3⁺CD16/56⁺- и CD3⁺CD16/56⁺-

лимфоцитов при ПТ выше показателей контрольной группы (табл. 4). К 10-му дню лечения у больных, получавших вакцину против синегнойной палочки, число CD3⁺CD16/56⁺-клеток уменьшается по сравнению с исходным уровнем и к 20-му становится ниже контрольного диапазона. В то же

Таблица 4

Лимфоциты крови, характеризующие врожденный иммунитет у больных с ПТ при лечении вакциной «Псевдовак» (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатель	Группа	Контроль	Исходные	10-й день	20-й день
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺ , %	1	3,55	4,91*	5,79*	4,56
			2,94–6,89	3,82–7,76	2,59–6,53
	2	1,66–5,60	4,80*	8,75***##00	6,15***00
			2,83–6,78	6,78–10,72	4,19–8,14
CD3 ⁺ CD19 ⁺ CD16/56 ⁺ , %	1	18,10	28,95***	30,70***	19,80*#
			21,79–32,50	23,35–34,25	12,64–23,35
	2	13,49–22,01	27,11***	20,47°00	14,36*##00
			19,95–30,66	13,31–24,02	7,20–17,91
CD16 ^{bright} CD56 ^{dim} , %	1	1,08	1,89	1,45	0,93*#
			0,69–2,08	0,75–1,64	0,73–1,12
	2	0,43–2,74	2,01	4,26*##000	2,69*##00
			0,40–3,98	2,29–6,23	0,72–4,67
CD16 ^{low} CD56 ^{bright} , %	1	0,52	0,83*	0,61	0,51*#
			0,63–1,02	0,41–0,80	0,31–0,81
	2	0,34–0,72	0,85*	2,85***##000	1,09*000
			0,65–1,04	2,65–3,04	0,89–1,28

время, у больных данной категории содержание $CD3^+CD16/56^+$ -лимфоцитов также повышается на 10-е сутки лечения и остается повышенным на 20-й день наблюдения. У лиц данной группы наблюдается увеличение количества $CD16^{bright}CD56^{dim-}$ и $CD16^{low}CD56^{bright}$ -лимфоцитов.

Обсуждение

Учитывая, что бактериальные инфекции являются ведущей причиной осложнения ПТ, своевременная адекватная комплексная терапия позволяет значительно улучшить прогноз заболевания. Иммуноактивная терапия одно из направлений позволяющих улучшить эффективность лечения больных с ПТ. В качестве иммуностимуляторов бактериального происхождения можно рассматривать и вакцину против синегнойной палочки – «Псевдовак». Врожденный иммунитет обеспечивается клетками миелоидного ряда: макрофагами и гранулоцитарными лейкоцитами, а также клетками лимфоидного ряда (например НК- и НКТ-лимфоцитами). Это высоко реактивное звено в иммунной системе. Они первыми мобилизуются в очаг воспаления. От их фагоцитарной и цитотоксической активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [9, 10].

У больных с ПТ выявлены изменения параметров врожденного иммунитета, сопровождающиеся, прежде всего, увеличением числа нейтрофилов. Нейтрофильные гранулоциты занимают одну из наиболее активных позиций в системе иммунитета. Эти клетки составляют первую линию неспецифической противомикробной защиты. Они, обладая высокой реактивностью, способны быстро функционально перестраиваться в ответ на воздействие агентов различной природы [9]. Учитывая, что их функциональная активность отражается в экспрессии различных рецепторов, проведены исследования по изучению экспрессии $CD11b$, $CD16$ и $CD64$ на нейтрофилах. Обнаружено, что у больных с ПТ в 1-е сутки обследования в периферической крови снижается содержание нейтрофилов, экспрессирующих $CD16$ -рецептор, к 20-му дню лечения – восстанавливается до уровня контрольного диапазона. Данная молекула представляет собой гликопротеин, являющийся низкоаффинным рецептором для IgG ($Fc\gamma RIIIb$), с помощью которого также осуществляется механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности [11]. Доказано, что уровень экспрессии $CD16$ также свидетельствует о зрелости нейтрофилов. Кроме того, у больных с ПТ в 1-е сутки обследования повышено количество нейтрофилов с экспрессией $CD64$, к 20-му дню лечения уровень $CD64^+$ -нейтрофилов нормализуется. $CD64$ ($Fc\gamma RI$) – является высокоаффинным рецептором к Fc -фрагментам иммуноглобулинов G. Это един-

ственный тип $Fc\gamma$ -рецепторов, который связывает свободные антитела. Фагоцитирующие клетки при экспрессии данного рецептора могут удерживать на своей поверхности большое число молекул антител одной специфичности, что обеспечивает специфическое распознавание патогена клетками [12]. При использовании вакцины «Псевдовак» не установлено значимых изменений количества нейтрофилов в крови и их фенотипа.

Фенотипирование моноцитов позволило определить особенности их субпопуляционного состава при ПТ. Установлено, что если количество общих моноцитов крови у больных с ПТ не изменяется на всем протяжении обследования, то на 10-й день лечения у больных повышается уровень «неклассических» моноцитов ($CD14^{hi}CD16^+$). Причем, у больных с ПТ, получавших вакцину «Псевдовак», количество «неклассических» моноцитов больше, чем у пациентов, не получавших вакцину. Активность этих клеток связана, в первую очередь с продукцией провоспалительных цитокинов, являющихся непременным атрибутом системного воспалительного ответа [13]. К 20-му дню лечения содержание «неклассических» моноцитов в крови нормализуется. Кроме того, у пациентов, не получавших вакцину «Псевдовак», на 10-й день лечения наблюдается снижение количества $HLA-DR^+$ -моноцитов. Учитывая, что $HLA-DR$ -рецептор является продуктом главного комплекса гистосовместимости II класса, который осуществляет презентацию антигенов клеткам адаптивного иммунитета [14], подобное снижение активированных моноцитов может привести к недостаточной эффективности иммунных процессов в указанный период.

Среди популяций лимфоцитов, активно участвующих в системе врожденного иммунитета, нами исследованы содержание НКТ- ($CD3^+CD16/56^+$) и НК-клеток ($CD3^-CD16/56^+$). НКТ-клетки играют важную роль в регуляции иммунного ответа, связывая механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. Подобно нейтрофилам, НКТ-клетки одними из первых реагируют на проникновение в организм чужеродных агентов [15]. У больных с ПТ количество НКТ-клеток повышено уже с 1-го дня обследования и остается высоким весь период лечения. При использовании вакцины «Псевдовак» количество НКТ-клеток значительно повышается уже на 10-й день лечения и остается повышенным на 20-й день относительно уровня, выявленного у пациентов со стандартным лечением.

НК-клетки являются активными эффекторами на ранних стадиях реакций врожденного и регуляции адаптивного иммунитета [15]. У больных с ПТ на 1-й день выявляется высокий уровень НК-клеток в периферической крови. У пациентов на фоне стандартного лечения к 20-му дню наблюдения количество клеток данной популяции нормализуется. При

использовании вакцины «Псевдовак» в конце периода лечения обнаружено более низкое содержание НК-клеток относительно и контрольных значений, и уровня, выявленного у больных, не получавших вакцинный препарат. Фенотипирование данной популяции лимфоцитов позволило охарактеризовать их субпопуляционный состав у больных с ПТ. Обнаружено, что уже на 1-й день обследования в периферической крови больных с ПТ повышается количество цитокинпродуцирующих НК-клеток (CD16^{low}CD56^{bright}). У больных на фоне стандартного лечения содержание данной субпопуляции нормализуется к 20-му дню, тогда как при использовании вакцины «Псевдовак» повышенный уровень регуляторной фракции НК-клеток сохраняется весь период наблюдения. Только на фоне использования вакцины «Псевдовак» при ПТ на 10-й день лечения повышается уровень цитотоксических НК-клеток (CD16^{bright}CD56^{low}). Причем их повышенное количество сохраняется и на 20-й день лечения.

Таким образом, можно предположить, что механизм действия вакцины «Псевдовак» реализуется через воздействие на PRR клеток врожденного иммунитета, следствием чего является активация иммунной системы, сопровождающаяся увеличением числа НКТ-клеток, цитокинпродуцирующих и цитотоксических НК-лимфоцитов и провоспалительных моноцитов. Целесообразность применения вакцины «Псевдовак» обусловлено тем, что реализуется двойной эффект: во-первых, формируется адаптивный иммунитет против одной из распространенных инфекций; во-вторых, за счет активации врожденного иммунитета преодолевается иммунодепрессия, возникающая при политравме.

Выводы

1. При использовании вакцины «Псевдовак» у больных с политравмой в периферической крови повышается количество моноцитов с фенотипом CD14^{hi}CD16⁺ («неклассический»), принимающих участие в реализации системновоспалительного ответа, и сохраняется уровень HLA-DR⁺-моноцитов, осуществляющих презентацию антигена и, соответственно, стимуляцию реакций адаптивного иммунитета.

2. Количество НКТ-клеток (участвуют в иммунорегуляторных процессах) у больных с политравмой повышается при лечении вакциной «Псевдовак», тогда как содержание общих НК-клеток – снижается, но при сохранении высокого уровня цитокин-продуцирующей фракции.

3. У больных с политравмой в 1-е сутки лечения наблюдается повышение содержания нейтрофилов в крови. К 20-му дню лечения их количество снижается как на фоне стандартного лечения, так и при использовании вакцины «Псевдовак».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. *Политравма*. 2015; 1: 6–15.
2. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А. и др. *Политравма. Септические осложнения*. Новосибирск: Наука; 2005.
3. Левченко Т.В., Кравцов С.А., Корнев А.Н. и др. *Политравма*. 2014; 3: 24–32.
4. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (5): 413–42.
5. Faezi S., Sattaria M., Mahdavi M., Roudkenarc M.H. *Burns*. 2011; 37 (5): 865–72.
6. Descamps D., Le Gars M., Balloy V. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109: 1619–24.
7. Ramphal R., Balloy V., Jyot J. et al. *J. Immunol.* 2008; 181: 586–92.
8. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (3): 255–68.
9. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12 (1–2): 115–9.
10. Aggarwal N.R., King L.S., D'Alessio F.R. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 306 (8): 709–25.
11. Fossati G., Moots R.J., Bucknall R.C., Edwards S.W. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (5): 1351–61.
12. Mancardi D.A., Albanesi M., Jönsson F. et al. *Blood*. 2013; 121 (9): 1563–73.
13. O'Hare F.M., Watson W., O'Neill A. et al. *Pediatr. Res.* 2015; 78 (1): 82–90.
14. Verschoor C.P., Loukov D., Naidoo A. et al. *Mol. Immunol.* 2015; 65 (1): 148–56.
15. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. *Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений*. Новосибирск: Наука; 2009.

REFERENCES

1. Agadzhanian V.V., Kravtsov N.A., Shatalin A.V., Levchenko T.V. *Politravma*. 2015; 1: 6–15. (in Russian)
2. Agadzhanian V.V., Ust'yantseva I.M., Pronskikh A.A. et al. *Polytrauma. Septic complications. [Politravma. Septicheskie oslozhneniya]*. Novosibirsk: Nauka; 2005. (in Russian)
3. Levchenko T.V., Kravtsov S.A., Kornev A. et al. *Politravma*. 2014; 3: 24–32. (in Russian)
4. Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17 (5): 413–42. (in Russian)
5. Faezi S., Sattaria M., Mahdavi M., Roudkenarc M.H. *Burns*. 2011; 37 (5): 865–72.
6. Descamps D., Le Gars M., Balloy V. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109: 1619–24.
7. Ramphal R., Balloy V., Jyot J. et al. *J. Immunol.* 2008; 181: 586–92.
8. Khaydukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolyan Areg A. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012; 14 (3): 255–68. (in Russian)
9. Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. *Tsitokiny i vospalenie*. 2013; 12 (1–2): 115–9. (in Russian)
10. Aggarwal N.R., King L.S., D'Alessio F.R. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 306 (8): 709–25.
11. Fossati G., Moots R.J., Bucknall R.C., Edwards S.W. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (5): 1351–61.
12. Mancardi D.A., Albanesi M., Jönsson F. et al. *Blood*. 2013; 121 (9): 1563–73.
13. O'Hare F.M., Watson W., O'Neill A. et al. *Pediatr. Res.* 2015; 78 (1): 82–90.
14. Verschoor C.P., Loukov D., Naidoo A. et al. *Mol. Immunol.* 2015; 65 (1): 148–56.
15. Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. *Practical Aspects of Diagnosis and Treatment of Immune Disorders. [Prakticheskie aspekty diagnostiki i lecheniya immunnykh narusheniy]*. Novosibirsk: Nauka; 2009. (in Russian)