

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

© 2019 г. А. В. Костюшко^{1*}, А. А. Яковлев², А. И. Абакумов³,
Е. А. Чагина¹, А. С. Харина¹, Д. Д. Сотникова¹

*E-mail: patphis-vl@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия;

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;

³Институт автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия

Поступила: 14.03.2019. Принята: 29.03.2019

Иммунотропные препараты Лейкинферон и Ронколейкин влияют на показатели цитокинового статуса при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в эксперименте.

Ключевые слова: госпитальная пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*, цитокины, Лейкинферон, Ронколейкин

DOI: 10.31857/S102872210006619-5

Адрес: 690002 Владивосток, проспект Острякова, д. 4, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», кафедра нормальной и патологической физиологии. Костюшко Анна Валерьевна. Тел.: +7(423) 245 07 00

E-mail: patphis-vl@mail.ru

Авторы:

Костюшко А. В., к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия;

Яковлев А. А., аспирант Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

Абакумов А. И., д.ф.-м.н., главный научный сотрудник Института автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия;

Чагина Е. А., к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия;

Харина А. С., студент ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия;

Сотникова Д. Д., студент ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Россия.

Одной из актуальных проблем медицины является внутрибольничная пневмония, которая чаще всего встречается среди госпитальных инфекций, что в значительной степени ухудшает течение основного заболевания, а также может привести к летальному исходу [1, 2]. Кроме того, несмотря на разнообразие патогенных

микроорганизмов, чаще всего возбудителем является *P. aeruginosa* [3, 4]. Наличие иммунопатогенетических механизмов в развитии заболевания обуславливает необходимость исследования и применения в практике эффективных иммуномодуляторов для лечения внутрибольничной пневмонии [4, 5].

Цель исследования. Проанализировать динамику оппозитных цитокинов (ИФН- γ и ИЛ-10) в сыворотке крови для оценки эффектов применения препаратов Лейкинферон и Ронколейкин при экспериментальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 6 групп мышей. Первую группу составлял здоровый контроль, вторую – мыши, заражённые патогенным штаммом *P. aeruginosa*, выделенным из бронхоальвеолярной жидкости больных внутрибольничной пневмонией, третью – здоровые животные, получавшие внутримышечно в течение 5 дней Лейкинферон в дозе 1300 МЕ 1 раз в день, четвертой группой были незараженные животные, которым подкожно вводили Ронколейкин в дозе 1300 МЕ 1 раз в трое суток, курс 2 инъекции, начиная с первого дня эксперимента. Пятую группу составили мыши, заражённые *P. aeruginosa*, полу-

чавшие внутримышечно Лейкинферон с первого дня заражения в той же дозе, как и животные третьей группы. Шестую группу составили мыши, заражённые *P. aeruginosa*, которым вводили подкожно Ронколейкин с первого дня заражения, аналогично четвертой группе. ИФН- γ и ИЛ-10 исследовали в сыворотке крови на 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки эксперимента. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы SPSS (v.17.0) с использованием W-критерия Вилкоксона и U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами зафиксировано достоверное снижение ИФН- γ с $7,19 \pm 1,15$ пг/мл до $3,14 \pm 0,59$ пг/мл ($p < 0,05$) к концу первых суток с момента заражения мышей *P. aeruginosa*. К 3 суткам происходило дальнейшее снижение ИФН- γ ($2,8 \pm 0,72$ пг/мл, $p > 0,05$), достигая отметки $1,22 \pm 0,2$ пг/мл ($p < 0,05$) на 5 сутки. На 7 сутки регистрировался минимальный уровень ИФН- γ — $0,45 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,05$). *P. aeruginosa* приводит к выраженному снижению и ИЛ-10, которое определено на протяжении всего эксперимента. Содержание ИЛ-10 к концу первых суток составило $2,29 \pm 0,85$ пг/мл (в группе здорового контроля $15,55 \pm 0,83$ пг/мл, $p < 0,05$). К 7 суткам показатель достиг отметки $1,14 \pm 0,19$ пг/мл ($p < 0,05$). Начиная с 10 суток зафиксировано достоверное увеличение ИЛ-10 — $9,65 \pm 1,05$ пг/мл ($p < 0,05$), 14 сутки — $10,05 \pm 1,56$ пг/мл, но уровень ИЛ-10 оставался ниже ($p < 0,05$), чем в контроле. Было зафиксировано, что к концу первых суток ИФН- γ имеет тенденцию к увеличению под влиянием Лейкинферона ($5,63 \pm 0,51$ пг/мл, $p > 0,05$) и практически не изменяется на протяжении 10 суток эксперимента. Однако, на 14 сутки эксперимента уровень ИФН- γ составил $2,64 \pm 0,69$ пг/мл. В то же время уровень ИЛ-10 под влиянием Лейкинферона к концу первых суток значительно увеличился ($19,9 \pm 2,49$ пг/мл ($p < 0,05$), еще больше нарастая к 5 суткам эксперимента — $34,44 \pm 3,14$ пг/мл ($p < 0,05$). Далее происходило стремительное снижение уровня ИЛ-10, составив к 14 суткам эксперимента $3,81 \pm 0,8$ пг/мл ($p < 0,001$). Лейкинферон приводит к раннему значительному снижению уровня ИФН- γ у мышей, зараженных *P. aeruginosa* ($0,31 \pm 0,04$ пг/мл). Применение Лейкинферона на фоне заражения приводит к увеличению концентрации ИФН- γ к 7 суткам эксперимента ($4,74 \pm 0,14$ пг/мл, $p < 0,05$). Наибольший уровень ИФН- γ в группе зараженных мышей, получавших Лейкинферон, зафиксиро-

ван на 10 сутки эксперимента ($3,02 \pm 0,41$ пг/мл, $p < 0,05$). Назначение Лейкинферона в тот же день, когда производилось заражение мышей *P. aeruginosa*, не позволяло ИЛ-10 значительно снижаться ($2,29 \pm 0,85$ пг/мл у зараженных мышей и $15,40 \pm 0,8$ пг/мл у зараженных мышей, получавших Лейкинферон, соответственно, $p < 0,001$). Зафиксировано достоверное увеличение уровня ИЛ-10 на 7 сутки эксперимента при применении Лейкинферона у зараженных мышей ($24,72 \pm 2,73$ пг/мл, $p < 0,05$). Повышенный уровень ИЛ-10 сохранялся до конца эксперимента. Ронколейкин приводит к значительному снижению уровня провоспалительного ИФН- γ при сравнении с группой здорового контроля. Однако, уже к 3 суткам ИФН- γ становится достоверно выше ($6,49 \pm 0,13$ пг/мл, $p < 0,05$). Далее на протяжении всего эксперимента ИФН- γ был выше, чем в группе здорового контроля, достигая уровня $11,12 \pm 1,46$ пг/мл к 14 суткам. Ронколейкин также приводил к снижению уровня ИЛ-10 к концу 1 суток эксперимента ($10,6 \pm 0,62$ пг/мл против $15,55 \pm 0,83$ пг/мл у здорового контроля, $p < 0,05$). К 5 суткам было зарегистрировано значительное увеличение уровня ИЛ-10 под его влиянием ($23,64 \pm 3,06$ пг/мл), однако на 7 сутки фиксировалось такое же выраженное снижение ИЛ-10 (до $8,71 \pm 1,16$ пг/мл, $p < 0,05$), с достоверным увеличением его значений к 10 суткам эксперимента ($19,01 \pm 2,86$ пг/мл, $p < 0,05$). Было зафиксировано, что Ронколейкин не приводит к увеличению уровня ИФН- γ на фоне заражения, напротив, происходит его снижение до $1,98 \pm 0,1$ пг/мл, $p < 0,05$. К 3 суткам эксперимента зафиксировано дальнейшее снижение уровня ИФН- γ ($1,21 \pm 0,72$ пг/мл, $p > 0,05$). Наиболее выраженное угнетение ИФН- γ под влиянием *P. aeruginosa* наблюдалось на 7 сутки эксперимента ($0,45 \pm 0,08$ пг/мл). Рекомбинантный ИЛ-2 приводил к увеличению ИФН- γ на фоне заражения до $2,33 \pm 0,19$ пг/мл, $p < 0,05$. На 10 и 14 сутки эксперимента показатели ИФН- γ обеих групп практически не отличались между собой. Ронколейкин, на фоне заражения *P. aeruginosa*, оказывает стимулирующий эффект на ранний противовоспалительный цитокиновый ответ.

ВЫВОДЫ

Раннее назначение Лейкинферона при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, не рационально, так как приводит к значительному угнетению провоспалительного цитокинового ответа, начиная с конца 1 суток эксперимента. Ронколейкин не позволяет выраженно угнетать про-

воспалительный ответ организма при развитии пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, и приводит к активации противовоспалительных механизмов уже к 5 суткам после заражения. Таким образом, данный иммуномодулятор эффективен в плане инициации адекватного иммунного ответа при пневмонии, вызванной *P.aeruginosa*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Борисов И. М., Серговецев А. А. Терапия госпитальной пневмонии // Главный врач Юга России. 2013. N5 (36). С. 51–54. [Borisov I. M., Sergovencev A. A. Therapy of hospital pneumonia // Chief physician of the South of Russia. 2013. N5 (36). С. 51–54.]
2. Царев В. П., Крыжановский В. Л. Госпитальные пневмонии // Лечебное дело. 2012. N6 (28). С. 27–38. [Tsarev V. P., Kryzhanovsky V. L. Hospital pneumonia // Medical care. 2012. N6 (28). С. 27–38.]
3. Иванов Д. В., Бунятян Н. Д., Утешев Д. Б., Корсун Л. В. Особенности антибиотикочувствительности важнейших грамтрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2009. N2. С. 26–29. [Ivanov D. V., Bunyatyan N. D., Uteshev D. B., Korsun L. V. Features of antibiotic sensitivity of the most important gram-negative pathogens of nosocomial infections // Bulletin of the Russian State Medical University. 2009. N2. С. 26–29.]
4. Martin-Loeches I., Deja M., Koulenti D., Dimopoulos G., Marsh B., Torres A., Niederman M. S., Rello J. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors // Intensive Care Med. 2013. Vol. 39. N4. P. 672–681.
5. Байгозина Е. А., Совалкин В. И., Долгих В. Т. Диагностическое и прогностическое значение интерферонового статуса при нозокомиальной пневмонии // Омский научный вестник. 2013. N1 (118). С. 113–115. [Baygozina EA, Sovalkin V. I., Dolgikh V. T. Diagnostic and prognostic value of interferon status in nosocomial pneumonia // Omsk Scientific Herald. 2013. N1 (118). С. 113–115.]

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF IMMUNOMODULATORS IN EXPERIMENTAL PNEUMONIA

© 2019 A. V. Kostyushko^{1*}, A. A. Yakovlev², A. I. Abakumov³,
E. A. Chagina¹, A. S. Kharina¹, D. D. Sotnikova¹

*E-mail: patphis-vl@mail.ru

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

³Institute of Automation and Control Processes of Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

Received: 14.03.2019. Accepted: 29.03.2019

Leukinferon and Roncoleukin affects cytokine status in pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* in the experiment.

Key words: nosocomial pneumonia, Leukinferon, Roncoleukin, *Pseudomonas aeruginosa*, cytokines

Authors:

Kostyushko A. V., ✉ associate professor department of normal and pathological physiology, Pacific State Medicine University, Vladivostok, Russia. E-mail: patphis-vl@mail.ru;

Yakovlev A. A., PhD student of Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia;

Abakumov A. I., main researcher of Institute of Automation and Control Processes of Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Physics and Mathematics, Vladivostok, Russia;

Chagina E. A., associate professor department of normal and pathological physiology, Pacific State Medicine University, Vladivostok, Russia;

Kharina A. S., student of Pacific State Medicine University, Vladivostok, Russia;

Sotnikova D. D., student of Pacific State Medicine University, Vladivostok, Russia.