

На правах рукописи

Маслова Елена Васильевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ АКНЕ И ОБОСНОВАНИЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

14.00.11 – кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Муниципальном унитарном предприятии г. Владивостока «Врачебная косметологическая лечебница»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Юцковская Яна Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Охлопков Виталий Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Козулин Евгений Александрович

Ведущая организация:

Иркутский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита диссертации состоится «___» _____ 2009 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета ДМ 208.062.06 при Новосибирском государственном медицинском университете Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. (383) 229-10-83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Т.Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Вульгарные угри – распространенное заболевание кожи, поражающее до 85 % лиц в возрасте от 12 до 25 лет и 11 % лиц в возрасте старше 25 лет (Адаскевич В. П., 2003). Глубокие, воспалительные формы акне, возникающие между 16 и 20 годами жизни, часто приводят к образованию стойких рубцов, что вызывает значительный эмоциональный дистресс и серьезные психосоциальные последствия (Метляева Н. Б., Юцковская Я. А., Мельникова Е. В., 2004). Клинически выраженные проявления депрессии и тревоги статистически значимо снижают показатели качества жизни больных тяжелой конглобатной формой акне (Им И. С., 2006).

При тяжелых формах угревой болезни в дерме образуются очаги хронического перифолликулярного воспаления, исход которого зависит от характера иммунологических нарушений. По мнению ряда авторов, иммунный дисбаланс является одной из ведущих составляющих в патогенезе угревой болезни (Киселева И. В., 2001; Ким О. В., 2003). Проводимые ранее исследования выявили нарушения как в клеточном, так и в гуморальном звеньях иммунитета (Повалюхина А. С., 2001; Васильева Е. С., 2004; Баринаева А. Н., 2005; Наход Е. В., 2009). Однако отсутствует единое мнение о направленности, степени выраженности и значимости выявленных качественно-количественных изменений функционирования иммунной системы при разных формах угревой болезни. По мнению Р. М. Хаитова, Б. В. Пинегина (2003), главной задачей иммунодиагностики является идентификация причинных изменений в иммунитете, которые ведут непосредственно к развитию иммунодефицитного состояния, не позволяющего справиться с хроническим, вялотекущим, рецидивирующим инфекционно-воспалительным процессом. Оценка цитокинового статуса является существенным дополнением к пониманию патогенеза заболевания, позволяет получить информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса (Демьянов А. В., Котова А. Ю., Симбирцева А. С., 2003).

Несмотря на существование значительного количества как местных, так и системных противоугревых средств, их применение часто не позволяет добиться долгосрочной ремиссии и предотвратить возникновение рубцовых изменений, не поддающихся в дальнейшем полному их устранению, поэтому уточнение механизмов действия известных препаратов и поиск новых направлений в лечении акне тяжелого течения постоянно продолжается.

Таким образом, изучение состояния показателей иммунитета, функционирования системы цитокинов у больных угревой болезнью является актуальным для понимания причин и механизмов развития тяжелого течения заболевания, для оценки активности воспалительного процесса, составления прогноза и создания эффективных схем лечения.

Цель исследования. Оптимизация терапии угревой болезни тяжелого течения (III и IV степень тяжести) с учетом особенностей иммунного, цитокинового статусов.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ клинических проявлений акне и оценить выраженность поствоспалительных изменений кожи у пациентов с воспалительными формами угревой болезни в зависимости от степени тяжести заболевания.
2. Определить уровень основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с тяжелым течением угревой болезни.
3. Изучить уровень провоспалительных, противовоспалительных и регуляторных цитокинов в сыворотке больных с тяжелым течением угревой болезни.
4. Определить преимущественный тип иммунного реагирования у пациентов с тяжелым течением угревой болезни на основе расчета коэффициентов соотношения основных оппозиционных цитокинов.
5. Исследовать влияние изотретиноина и доксициклина на динамику клинических проявлений и показатели цитокинового профиля у пациентов с III степенью тяжести угревой болезни. Изучить клинико-иммунологическую эффек-

тивность базисной терапии изотретиноином в сопровождении БАД «Тинростим СТ+», обладающей иммуотропным действием, у пациентов с тяжелым течением угревой болезни (III и IV степень тяжести).

Научная новизна исследования.

Мониторинг комплекса цитокинов (ФНО- α , ГМ-КСФ, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-12, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН- γ , ИЛ-4, ТФР- β) в сыворотке крови пациентов, страдающих тяжелым течением угревой болезни, позволил установить, что ведущим нарушением в цитокиновом профиле у данной группы больных является гиперпродукция ФНО- α и ТФР- β , при этом уровень ТФР- β коррелирует с тяжестью процесса и характером рубцовых деформаций.

Определен преимущественный тип иммунного реагирования у пациентов с III и IV степенью тяжести угревой болезни: при III степени тяжести зарегистрирован смешанный Th1 / Th2 иммунный ответ, при IV степени тяжести – переход в Th1 тип иммунного реагирования, что свидетельствует об усугублении нарушений регуляции иммунитета при утяжелении процесса.

Изучено влияние традиционных схем терапии изотретиноином и доксициклином (в сочетании с гелем «Скинорен») на показатели цитокинового профиля у пациентов с III степенью тяжести угревой болезни. Установлено снижение повышенного до лечения ФНО- α , ТФР- β и повышение сниженного до лечения ИЛ-10, показана нормализация коэффициента соотношения ГМ-КСФ/ИЛ-10 через 3 месяца терапии изотретиноином.

На основе данных, полученных в ходе изучения клинко-иммунологических особенностей тяжелого течения акне, предложена оптимизация традиционно применяемой терапии изотретиноином при III и IV степени тяжести. Впервые показана клинко-иммунологическая эффективность схемы терапии изотретиноином в сопровождении БАД «Тинростим-СТ+» у пациентов с тяжелым течением угревой болезни.

Для объективной оценки эффективности терапии впервые применен расчет коэффициентов соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в динамике лечения пациентов с тяжелым течением угревой болезни.

Практическая значимость работы.

С помощью клинических и лабораторных данных, полученных в ходе исследования, патогенетически обоснована и внедрена в практику схема лечения пациентов с III и IV степенью тяжести угревой болезни, позволяющая:

- 1) нормализовать показатели цитокинового профиля у пациентов с III степенью тяжести и улучшить динамику показателей у пациентов с IV степенью тяжести;
- 2) повысить эффективность и переносимость лечения за счет ускорения рассасывания воспалительных элементов;
- 3) снизить количество рецидивов.

Определены наиболее информативные иммунные маркеры и коэффициенты их соотношений, которые могут быть использованы для оценки динамики течения заболевания (ТФР- β , ФНО- α / ИЛ-10) и эффективности проводимой терапии (ФНО- α / ИЛ-10).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Включение в схему традиционной терапии изотретиноином БАД «Тинростим СТ+», обладающей иммуностропным действием, при тяжелом течении угревой болезни позволяет повысить эффективность, переносимость лечения за счет ускорения рассасывания воспалительных элементов и снизить число рецидивов.
2. Применение БАД «Тинростим-СТ+» как средства сопровождения базисной терапии изотретиноином пациентов с тяжелым течением угревой болезни нормализует показатели цитокинового профиля при III и улучшает динамику показателей при IV степени тяжести угревой болезни.

Апробация работы.

Материалы диссертации представлены и доложены на Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2005), V международном конгрессе эстетической медицины (Москва, 2005), V юбилейной научно-практической конференции «Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе» (Владивосток, 2006), научно-практической конференции «Дер-

матовенерология – 2009» (Анапа, 2009), межкафедральном заседании кафедр патофизиологии, дерматовенерологии и косметологии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава (Владивосток, 2009).

Внедрение результатов исследования.

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии, кафедры патофизиологии Владивостокского государственного медицинского университета, в работу ООО «Лечебно-Диагностический Центр «Мечников» (г. Владивосток), ГУЗ «Областной Центр врачебной косметологии» (г. Иркутск). Методические рекомендации для врачей, студентов медицинских вузов, интернов, аспирантов «Клинико-иммунологические особенности угревой болезни и методы патогенетической терапии» внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии, кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций Владивостокского государственного медицинского университета, в работу Краевого кожно-венерологического диспансера (г. Владивосток). Имеется рационализаторское предложение «Применение индекса иммунного воспаления в оценке цитокинового статуса» № 2746 от 28.09.2009 ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 4 статьи и 3 тезиса в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 37 таблицами, 1 рисунком. Список литературы включает 244 источника, в том числе 128 отечественных и 116 зарубежных авторов.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Сбор материала проводился лично диссертантом. Самостоятельно проведен анализ иммунологических показателей: основных популяций и субпопуляций

иммунокомпетентных клеток, показателей гуморального иммунитета, цитокинового профиля. Статистическая обработка полученного материала, включая построение таблиц и диаграмм, была произведена автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все экспериментальные и клинические исследования проведены с разрешения комитета по биомедицинской этике Владивостокского государственного медицинского университета Росздрава (протокол № 12 от 27.04.2006).

Клиническая часть работы выполнена на базе Муниципального унитарного предприятия г. Владивостока «Врачебная косметологическая лечебница» (директор Юцковский А.Д.). В исследовании участвовало 110 больных угревой болезнью и 50 здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование:

- 1) воспалительные формы акне (папуло-пустулезная, конглобатная);
- 2) возраст от 18 до 39 лет;
- 3) мужчины и женщины, страдающие угревой болезнью не менее 1 года.

Критерии исключения:

- 1) комедональная форма заболевания (легкое течение угревой болезни);
- 2) беременность;
- 3) соматические заболевания в стадии обострения;
- 4) пациенты, принимавшие в течение последних 6 месяцев иммуномодулирующие препараты, антибактериальные средства, изотретиноин.

С учетом цели и поставленных задач исследование проводилось поэтапно. На первом этапе исследования все пациенты были обследованы по единой программе. Был проведен анализ анамнестических, клинических и лабораторных, в том числе иммунологических, данных. Всем пациентам верифицирован диагноз: угревая болезнь. Тяжесть заболевания определялась согласно классификации, предложенной Американской академией дерматологии, в модификации отечественных ученых М. А. Самгина, С. А. Монахова (2005).

Было выделено 3 группы больных: 30 человек – со II, 45 – с III, 35 – с

IV степенью тяжести угревой болезни. Выраженность поствоспалительных изменений кожи оценивали согласно классификации, предложенной Н. А. Полонской (2005).

На втором этапе была изучена клинико-иммунологическая эффективность двух, традиционно применяемых в лечении акне тяжелого течения, схем терапии: изотретиноином и доксициклином (в сочетании с гелем «Скинорен») у пациентов с III степенью тяжести угревой болезни. Пациенты основной группы (14 человек) получали антибиотик доксициклин в дозе 100 мг в сутки. Курс лечения составил 12 недель. В дополнение к системному препарату назначался препарат топического действия – гель «Скинорен», содержащий 15-процентную азелаиновую кислоту. В группе сравнения 16 человек получали изотретиноин в суточной дозе 0,5 – 1,0 мг на килограмм массы тела. Курс лечения – 6 месяцев.

На третьем этапе исследования пациенты с III и IV степенью тяжести были разделены на группы: *основная* (15 и 17 человек, соответственно), где в дополнение к изотретиноину применялся Тинростим СТ+, и *группа сравнения* (16 и 18 человек, соответственно), где проводилась терапия изотретиноином. Изотретиноин назначался в суточной дозе 0,5 – 1 мг на килограмм массы тела. Курс лечения составлял 6 месяцев. Тинростим-СТ+ пациенты основных групп получали с первого дня лечения в дозе по 0,2 г два раза в сутки во время приема пищи в течение 10 дней. Исследуемые группы и контрольная группа были сопоставимы по полу и возрасту.

Терапевтическую эффективность оценивали в баллах:

3 балла – клиническое выздоровление (полное разрешение элементов угревой сыпи);

2 балла – значительное улучшение (разрешение элементов угревой сыпи более чем на 75 % от исходного уровня);

1 балл – улучшение (регресс элементов сыпи не менее чем на 50 %);

0 баллов – без эффекта (без существенной клинической динамики).

Тинростим-СТ+ – природный иммуномодулятор, полипептидный комплекс, полученный из оптических ганглиев морских гидробионтов – головоно-

гих моллюсков (осьминогов, кальмаров), обогащенный витамином С. Иммуно-тропное действие препарата обусловлено влиянием полипептидного комплекса на разные звенья иммунного ответа. Тинростим стимулирует активность макрофагов, усиливая фагоцитоз и цитотоксический эффект. Установлено иммуно-корректирующее воздействие Тинростима-СТ+ на состояние клеточного и гумо-рального звеньев иммунитета. Препарат совместим с лекарственными средства-ми разных фармакологических групп и может использоваться в сочетании с традиционными методами терапии. Тинростим-СТ+ разработан ФГУП «ТИН-РО-Центр», произведен ООО «Биополимеры» (Патент РФ № 2105504. Пищевая биологически активная добавка. Санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.99.20.928.Б.000280.03.04 от 02.03.2004).

Материалом для исследования показателей клеточного ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD22^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, $HLA-DR^+$, ФЧ и ФИ) и гуморального (IgM, IgA, IgG, IgE, ЦИК, цитокины) иммунитета служила периферическая кровь пациен-тов. Иммунофенотипирование клеток крови проводили по А. А. Тотолян и со-авт. (1999), определение параметров фагоцитарной реакции нейтрофилов крови – по А. В. Караулову (1999). Содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного ана-лиза с использованием реактивов «Медбиоспектр» (г. Москва). Определение уровня цитокинов ФНО- α , ГМ-КСФ, ИЛ-3, ИНФ- γ , ИЛ-12p40 и p70, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР- β осуществляли с помощью специфических для каж-дого реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США) путем твердофазного им-муноферментного анализа методом сендвич-варианта, предложенного Т. Mossmann (1998), согласно протокола методики. Учет результатов проводили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия).

Математическая обработка полученных данных проводилась методами описательной, вариационной статистики, корреляционного анализа с использо-ванием критериев: t-критерия Стьюдента, χ^2 , точного критерия Фишера, ранго-вой корреляции Спирмена с применением программ «Statistica 6» и «Biostat». Объем выполненных исследований позволял оценить результаты с достоверно-

стью 95 – 99 % при использовании соответствующих статистических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных.

Под наблюдением находилось 110 больных угревой болезнью: 57 мужчин и 53 женщины в возрасте от 18 до 39 лет. Средний возраст составил $22,47 \pm 0,37$ года. Согласно классификации Rochi P. E. et al., принятой на согласительной конференции в Вашингтоне в 1991 году, были выделены основные клинические формы заболевания: папуло-пустулезная – у 30 человек (27 %) и узловатая – у 80 человек (73 %). Из 110 пациентов с воспалительными формами угревой болезни у 30 (27 %) была зарегистрирована II степень тяжести, у 45 (41 %) – III и у 35 (32 %) – IV степень тяжести угревой болезни. В группе пациентов со II степенью тяжести отмечалось незначительное преобладание женщин (53 %), а в группах с тяжелым течением – мужчин (53 % и 54 %, соответственно при III, IV степенях тяжести). При сопоставительном анализе распределения больных с разными степенями тяжести по возрасту установили, что II степень тяжести чаще встречалась до 22 лет (средний возраст $20,00 \pm 0,80$ лет), III степень тяжести – до 23 лет (средний возраст $20,00 \pm 0,22$ лет), а IV – после 22 лет (средний возраст $24,31 \pm 0,57$ года).

Длительность заболевания на момент обращения варьировала от 1 года до 19 лет и составила в среднем $3,14 \pm 0,24$ года. Сравнительный анализ показателя по группам с разными степенями тяжести показал наибольшую длительность заболевания при IV степени тяжести ($5,42 \pm 0,53$, $p < 0,001$).

Распространенный характер поражения отмечен при тяжелом течении заболевания. Он наблюдался у 39 из 45 (87 %) пациентов с III степенью тяжести и у 30 из 35 (85 %) пациентов с IV степенью тяжести, тогда как при II степени – только у 9 из 30 (30 %) (табл. 1). Отягощенная наследственность по данному заболеванию была отмечена у 51 из 110 обследованных больных (46 %). У 25 (23 %) из них зарегистрирована IV, у 17 (15 %) – III, у 9 (8 %) – II степень тяжести угревой болезни.

Таблица 1

Распространенность процесса у больных угревой болезнью в зависимости от степени тяжести

Распространенность процесса	Степени тяжести угревой болезни					
	II степень тяжести (30 чел.)		III степень тяжести (45 чел.)		IV степень тяжести (35 чел.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лицо, спина, грудь	9	30	39	87	30	85
Спина и/или грудь	1	3	2	4	2	6
Лицо	20	67	4	9	3	9

Примечание. $\chi^2 = 33,475$, при двух степенях свободы, при уровне значимости $p < 0,001$.

Анализ течения заболевания у пациентов со II степенью тяжести показал наличие периодов ремиссий и обострений. Ремиссии наступали чаще после проводимого лечения (22 человека – 73 %), иногда самопроизвольно (8 человек – 27 %). Длительность ремиссий, по данным опроса, колебалась от 2 до 6 месяцев. У пациентов с III степенью тяжести ремиссии наблюдались в меньшем проценте случаев (30 человек – 67 %). Длительность ремиссий не превышала 3 месяцев. Пациенты с IV степенью тяжести не отмечали периодов полного регресса высыпаний, а лишь уменьшение их количества после проводимого лечения.

Оценка поствоспалительных изменений кожи показала наличие расширенных пор, дисхромий, телеангиэктазий, рубцов у обследованных пациентов. Из 110 больных угревой болезнью у 26 (24 %) наблюдались умеренные изменения кожи, у 30 (27 %) – выраженные, у 48 (44 %) – деформирующие, у 6 (5 %) – незначительные. Характер и выраженность поствоспалительных изменений кожи коррелирует с тяжестью ($\chi^2 = 38,855$, при двух степенях свободы и уровне значимости $p < 0,001$) и длительностью ($\chi^2 = 35,2$, при четырех степенях свободы и уровне значимости $p < 0,001$) заболевания.

Таким образом, для тяжелого течения акне характерна длительность, рефрактерность к проводимой терапии, снижение продолжительности и количества ремиссий, что обусловлено выраженным воспалительным процессом в коже, его глубиной и распространенностью и влечет за собой формирование грубых косметических дефектов, трудно поддающихся дальнейшей коррекции и влияющих на социальную адаптацию пациентов. Анализ полученных в ходе исследования клинических данных определяет актуальность исследования состояния иммун-

ного статуса у пациентов с воспалительными формами угревой болезни в зависимости от степени тяжести.

Показатели иммунной системы у больных с воспалительными формами угревой болезни в зависимости от степени тяжести.

Полученные данные (табл. 2, 3, 4) позволяют констатировать, что при II степени тяжести угревой болезни на фоне снижения Т-лимфоцитов наблюдается повышение их функциональной активности (судя по экспрессии маркеров ранней и поздней активации). При этом уровень иммуноглобулинов сохраняется в пределах нормы, что отражает включение компенсаторных механизмов и свидетельствует о состоянии относительной компенсации. При III степени тяжести на фоне аналогичных изменений клеточного иммунитета присоединяется дисгаммаглобулинемия, то есть нарушаются процессы переключения синтеза иммуноглобулинов, что свидетельствует о дефекте функции В-лимфоцитов и перенапряжении компенсаторных механизмов. При IV степени тяжести развиваются глубокие нарушения метаболических процессов в лимфоцитах с их истощением, что приводит к дефициту Ig A.

Этот дисбаланс способствует развитию и длительному существованию воспалительного процесса и является показанием для иммунокорректирующей терапии.

Таблица 2

Показатели фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа у пациентов с воспалительными формами угревой болезни в зависимости от степени тяжести

Показатели группы (M ± m)	Контрольная группа (n = 50)	Степень тяжести угревой болезни		
		II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 35)
Фагоцитарный индекс, %	60,00 ± 4,00	55,83 ± 6,76 p1-p2 > 0,05	40,82 ± 4,79**** p2-p3 > 0,05	44,89 ± 5,52* p3-p1 > 0,05
Фагоцитарное число, частиц латекса	6,50 ± 0,60	4,14 ± 0,66** p1-p2 > 0,05	2,82 ± 0,58*** p2-p3 > 0,05	1,94 ± 0,42*** p3-p1 < 0,01

Примечания:

1. Статистическая достоверность различий показателей с контрольной группой:
* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; **** – p < 0,005.

2. p1, p2, p3 – сравниваемые группы.

Таблица 3

Показатели гуморального иммунитета у больных с воспалительными формами угревой болезни в зависимости от степени тяжести

№	Исследуемые параметры	Контрольная группа (n = 50)	Степень тяжести угревой болезни		
			II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 35)
1	IgA (г/л)	2,05 ± 0,05	1,99 ± 0,45 p1-p2 > 0,05	1,42 ± 0,22** p2-p3 > 0,05	1,33 ± 0,19*** p1-p3 > 0,05
2	IgM (г/л)	1,14 ± 0,01	1,15 ± 0,12 p1-p2 < 0,05	1,58 ± 0,18** p2-p3 > 0,05	1,07 ± 0,21 p1-p3 > 0,05
3	IgG (г/л)	10,71 ± 0,15	11,59 ± 1,02 p1-p2 < 0,05	8,48 ± 0,77** p2-p3 > 0,05	8,81 ± 1,10 p1-p3 > 0,05
4	IgE (кЕ/л)	50,00 ± 12,50	58,62 ± 23,26 p1-p2 > 0,05	103,14 ± 33,58 p2-p3 > 0,05	89,33 ± 22,21 p1-p3 > 0,05
5	ЦИК (усл.ед.)	35,20 ± 2,10	33,91 ± 4,19 p1-p2 > 0,05	33,33 ± 5,20 p2-p3 > 0,05	38,70 ± 4,12 p1-p3 > 0,05

Примечания:

1. Статистическая достоверность различий показателей с контрольной группой:

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; **** – p < 0,005.

2. p1, p2, p3 – сравниваемые группы.

Уровень цитокинов у пациентов с тяжелым течением угревой болезни.

Для уточнения механизмов иммунных нарушений была проведена оценка широкого спектра цитокинов. При анализе уровня цитокинов у больных с тяжелым течением угревой болезни установлено, что при III степени тяжести на фоне гиперпродукции ФНО-α (p < 0,01), ИЛ-2 (p < 0,01) ТФР-β (p < 0,001) отмечается дефицит ИЛ-10 (p < 0,005), а при IV степени тяжести дисбаланс еще более усугубляется: на фоне сохраняющегося повышенным уровня ФНО-α (p < 0,005) и ТФР-β (p < 0,01) повышается продукция ИЛ-13 (p < 0,005), ИЛ-12p70 (p < 0,005) и снижается показатель ГМ-КСФ (p < 0,005). Высокий уровень ТФР-β в сыворотке крови пациентов с тяжелым течением угревой болезни может способствовать развитию грубых рубцовых деформаций в коже (критерий χ^2 превышает χ^2_{St} при уровне значимости p < 0,001, при двух степенях свободы).

Проведя анализ уровней отдельных цитокинов и коэффициентов их соотношения (табл. 5), можно сделать вывод о преобладании Th2 типа иммунного ответа при II степени тяжести, смешанного Th1/ Th2 типа иммунного ответа при III и переход в Th1 тип иммунного ответа при IV степени тяжести угревой болезни, с превалированием механизмов гиперчувствительности замедленного типа.

Таблица 4

Содержание основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови у пациентов с воспалительными формами угревой болезни, в зависимости от степени тяжести

№	Исследуемые параметры	Контрольная группа (n = 50)	Степень тяжести угревой болезни		
			II (n = 30)	III (n = 45)	IV (n = 35)
1	CD3: % 10 ⁹ /л	69,30 ± 0,16 1,37 ± 0,10	40,38 ± 3,57*** 0,95 ± 0,13** p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	43,36 ± 2,83*** 0,93 ± 0,21 p2-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05	37,40 ± 5,10*** 1,40 ± 0,32 p1-p3 > 0,05 p1-p3 > 0,05
2	CD4: % 10 ⁹ /л	46,81 ± 1,20 0,95 ± 0,09	29,57 ± 2,96*** 0,56 ± 0,06*** p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	31,27 ± 2,38*** 0,62 ± 0,09** p2-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05	31,60 ± 3,42 0,68 ± 0,13 p1-p3 > 0,05 p1-p3 > 0,05
3	CD8: % 10 ⁹ /л	30,20 ± 0,6 0,65 ± 0,08	23,00 ± 1,64*** 0,46 ± 0,03 * p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	23,82 ± 1,50*** 0,37 ± 0,04**** p2-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05	27,55 ± 3,50 0,56 ± 0,11 p1-p3 > 0,05 p1-p3 > 0,05
4	CD4/CD8	1,65 ± 0,10	1,74 ± 0,28 p1-p2 > 0,05	1,35 ± 0,13 p2-p3 > 0,05	1,24 ± 0,12** p1-p3 > 0,05
5	CD20: % 10 ⁹ /л	13,40 ± 0,50 0,28 ± 0,05	21,33 ± 1,63*** 0,39 ± 0,03 p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	23,82 ± 1,55*** 0,38 ± 0,39 p2-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05	23,00 ± 3,23** 0,57 ± 0,09** p1-p3 > 0,05 p1-p3 > 0,05
6	CD16 (%) (10 ⁹ /л)	14,00±0,40 0,30±0,03	21,00±3,28* 0,35±0,06 p1-p2>0,05 p1-p2>0,05	21,50±3,70* 0,37±0,08 p2-p3>0,05 p2-p3>0,05	30,88±3,64*** 0,52±0,09* p1-p3<0,05 p1-p3>0,05
7	CD25: % 10 ⁹ /л	9,00 ± 0,20 0,15 ± 0,06	23,00 ± 2,57*** 0,41 ± 0,04*** p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	21,67 ± 1,40*** 0,32 ± 0,04* p2-p3 < 0,01 p2-p3 > 0,05	11,86 ± 3,58 0,30 ± 0,01* p1-p3 < 0,01 p1-p3 < 0,01
8	CD95: % 10 ⁹ /л	17,50 ± 0,20 0,30 ± 0,02	20,88 ± 2,16 0,34 ± 0,04 p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	25,00 ± 2,60** 0,36 ± 0,04 p2-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05	28,83 ± 2,40*** 0,37 ± 0,05 p1-p3 < 0,05 p1-p3 > 0,05
9	HLA-DR: % 10 ⁹ /л	14,00 ± 0,50 0,26 ± 0,03	25,40 ± 2,17*** 0,47 ± 0,06**** p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	26,11 ± 1,70*** 0,39 ± 0,04** p2-p3 > 0,05 p2-p3 > 0,05	30,17 ± 4,90**** 0,52 ± 0,08**** p1-p3 > 0,05 p1-p3 > 0,05
10	CD38: % 10 ⁹ /л	24,10 ± 0,80 0,56 ± 0,10	28,16 ± 1,80* 0,63 ± 0,12 p1-p2 > 0,05 p1-p2 > 0,05	27,30 ± 2,48 0,54 ± 0,20 p2-p3 < 0,05 p2-p3 > 0,05	33,14 ± 1,50*** 0,48 ± 0,06 p1-p3 < 0,05 p1-p3 > 0,05

Примечания:

1. Статистическая достоверность различий показателей с контрольной группой:

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; **** – p < 0,005.

2. p1, p2, p3 – сравниваемые группы (1 – II степень тяжести, 2 – III степень тяжести, 3 – IV степень тяжести).

Таблица 5

Коэффициенты соотношения цитокинов у пациентов с воспалительными формами угревой болезни в зависимости от степени тяжести

Группы коэффициенты	Группа контроля	II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
	1	2	3	4
ИЛ-12p70 / ИЛ-12p40	0,09 ± 0,04	0,06 ± 0,02 p2-p1 > 0,05 p2-p3 > 0,05	0,05 ± 0,01 p3-p1 > 0,05 p3-p4 < 0,001	0,18 ± 0,03 p4-p1 > 0,05 p4-p2 < 0,001
ИНФ-γ / ИЛ-4	4,42 ± 0,56	2,63 ± 0,60 p2-p1 < 0,05 p2-p3 > 0,05	5,16 ± 2,05 p3-p1 > 0,05 p3-p4 < 0,05	26,75 ± 8,11 p4-p1 < 0,01 p4-p2 < 0,01
ФНО-α / ИЛ-10	0,05 ± 0,02	5,89 ± 1,34 p2-p1 < 0,001 p2-p3 > 0,05	9,91 ± 4,64 p3-p1 < 0,05 p3-p4 < 0,05	28,63 ± 7,21 p4-p1 < 0,001 p4-p2 < 0,001
ФНО-α + ГМ-КСФ + ИЛ-3 + ИНФ-γ + ИЛ-12p70 / ИЛ-10	3,09 ± 0,34	8,62 ± 2,43 p2-p1 < 0,05 p2-p3 < 0,001	29,07 ± 4,22 p3-p1 < 0,001 p3-p4 < 0,05	15,31 ± 4,31 p4-p1 < 0,01 p4-p2 > 0,05

Примечание: статистическая достоверность различий между группами, где p1, p2, p3, p4 – группы сравнения.

Клинико-иммунологическая оценка лечения пациентов с тяжелым течением угревой болезни и обоснование патогенетической терапии.

Установлено статистически значимое снижение повышенного до лечения уровня ФНО-α, ТФР-β и повышение сниженного до лечения ИЛ-10 через 3 месяца терапии изотретиноином (табл. 6).

Повышенные до лечения коэффициенты соотношения ФНО-α / ИЛ-10, ГМ-КСФ / ИЛ-10, ФНО-α и ГМ-КСФ к ИЛ-10, а также коэффициент соотношения ФНО-α и ГМ-КСФ к ИЛ-10 и ИЛ-13, свидетельствующие о нарушении механизмов реализации противовоспалительного ответа у больных с III степенью тяжести угревой болезни, статистически значимо снижались через 3 месяца терапии изотретиноином (табл. 7).

Удельный вес отличных и хороших результатов при лечении изотретиноином был в 1,5 раза выше, чем при лечении доксициклином в сочетании с гелем «Скинорен» (точный критерий Фишера = 0,044).

Таблица 6

**Уровень основных цитокинов в динамике терапии доксициклином
(в сочетании с гелем скинорен) и изотретиноином пациентов с III степенью
тяжести угревой болезни**

Исследуемые параметры (пг/мл)	Контрольная группа	Группа до лечения	Через 3 месяца терапии	
			Основная группа	Группа сравнения
ФНО- α	$0,59 \pm 0,40$	$129,95 \pm 37,66^{***}$	$66,25 \pm 11,61^{***}$ $p2-p1 > 0,05$	$52,31 \pm 8,07^{***}$ $p3-p1 < 0,05$ $p3-p2 > 0,05$
ГМ-КСФ	$10,90 \pm 2,97$	$14,37 \pm 4,10$	$10,93 \pm 3,40$ $p2-p1 > 0,05$	$9,76 \pm 2,10$ $p3-p1 > 0,05$ $p3-p2 > 0,05$
ИЛ-10	$16,10 \pm 2,10$	$6,67 \pm 2,31^{***}$	$10,64 \pm 1,03^*$ $p2-p1 > 0,05$	$18,43 \pm 2,15$ $p3-p1 < 0,001$ $p3-p2 < 0,001$
ИЛ-13	$35,10 \pm 6,70$	$28,59 \pm 8,45$	$52,17 \pm 11,29$ $p2-p1 > 0,05$	$36,21 \pm 7,80$ $p3-p1 > 0,05$ $p3-p2 > 0,05$
ТФР- β	$52,74 \pm 10,42$	$501,60 \pm 58,17^{***}$	$336,30 \pm 48,40^{***}$ $p2-p1 < 0,05$	$93,40 \pm 14,20^*$ $p3-p1 < 0,001$ $p3-p2 < 0,001$

Примечания:

1. По сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.
2. $p1$ – группа до лечения, $p2$ – основная группа, $p3$ – группа сравнения.

Таблица 7

**Коэффициенты соотношения цитокинов в динамике терапии
доксициклином (в сочетании с гелем скинорен) и изотретиноином
пациентов с III степенью тяжести угревой болезни**

Коэффициенты	Контрольная группа	Группа до лечения	Через 3 месяца терапии	
			Основная группа	Группа сравнения
ФНО- α / ИЛ-10	$0,05 \pm 0,02$	$9,91 \pm 3,64^{***}$	$10,54 \pm 3,10^{***}$ $p2-p1 > 0,05$ $p2-p3 < 0,01$	$1,96 \pm 0,37^{***}$ $p3-p1 < 0,05$
ГМ-КСФ / ИЛ-10	$0,46 \pm 0,10$	$1,27 \pm 0,36^*$	$2,10 \pm 0,72^*$ $p2-p1 > 0,05$ $p2-p3 < 0,05$	$0,46 \pm 0,02$ $p3-p1 < 0,05$
ФНО- α + ГМ-КСФ / ИЛ-10	$0,69 \pm 0,09$	$9,79 \pm 1,01^{***}$	$8,39 \pm 1,81^{***}$ $p2-p1 > 0,05$ $p2-p3 < 0,001$	$1,38 \pm 0,50$ $p3-p1 < 0,001$
ФНО- α + ГМ-КСФ / ИЛ-10 + ИЛ-13	$0,26 \pm 0,05$	$2,61 \pm 0,37^{***}$	$1,45 \pm 0,22^{***}$ $p2-p1 < 0,01$ $p2-p3 < 0,001$	$0,66 \pm 0,10^{***}$ $p3-p1 < 0,001$

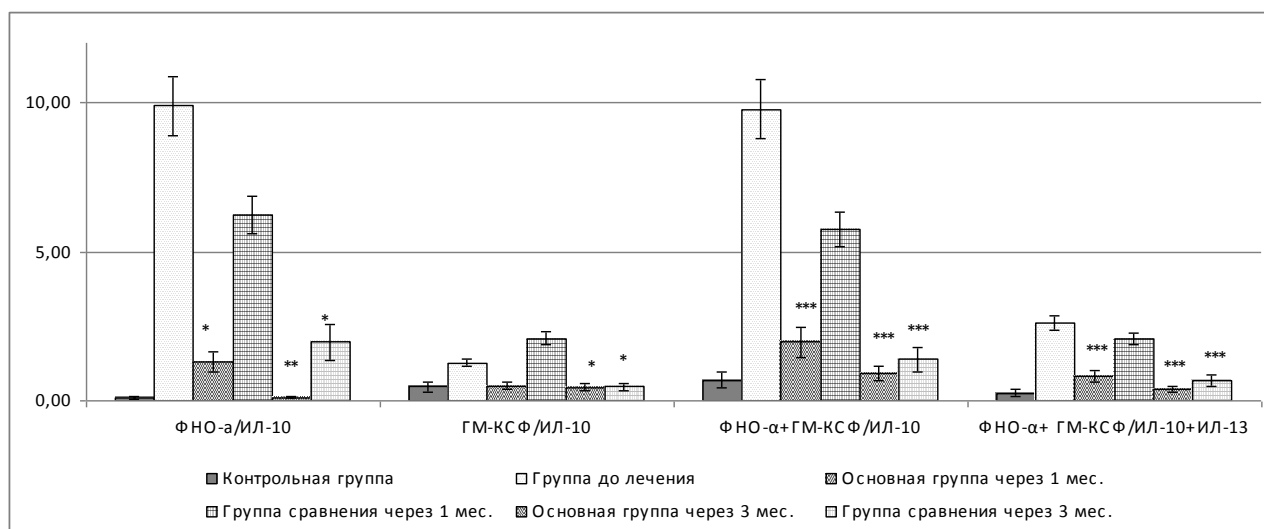
Примечания:

1. По сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.
2. $p1$ – группа до лечения, $p2$ – основная группа, $p3$ – группа сравнения.

Однако, медленный регресс элементов сыпи, медленная стабилизация иммунологических показателей (к 3 месяцу терапии) и определенный процент рецидивов (12,5 %) свидетельствовали о необходимости оптимизации схемы терапии.

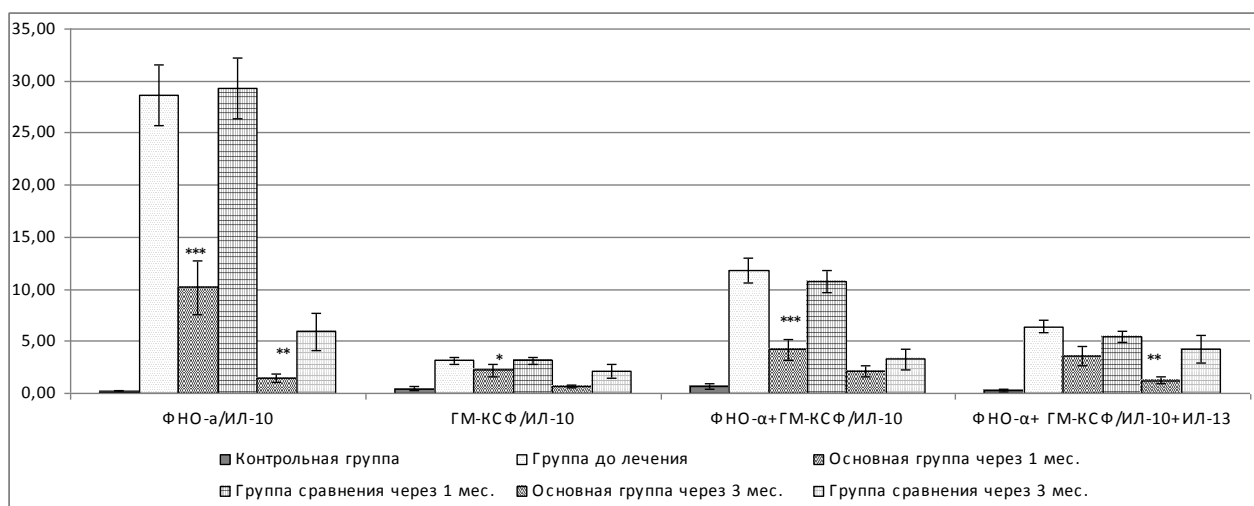
Применение БАД «Тинростим-СТ+» как средства сопровождения базисной терапии изотретиноином способствовало более быстрой положительной динамике коэффициентов ФНО- α / ИЛ-10, ФНО- α + ГМ-КСФ / ИЛ-10, ФНО- α + ГМ-КСФ / ИЛ-10 + ИЛ-13. При III степени тяжести у пациентов основной группы коэффициенты статистически значимо снижаются уже через месяц терапии, а через 3 месяца приближаются к контрольным значениям (рис. 1).

При IV степени тяжести у пациентов основной группы через 3 месяца терапии коэффициенты ФНО- α / ИЛ-10 и ФНО- α + ГМ-КСФ / ИЛ-10 + ИЛ-13 статистически достоверно ниже, чем в группе сравнения (рис. 2). Анализ динамики клинических проявлений показал отсутствие транзиторного обострения на 3-4 неделе лечения в основных группах при III и IV степенях тяжести и достоверное уменьшение воспалительных элементов угревой сыпи уже через месяц терапии ($p < 0,001$).



Примечание: достоверность различий показателей с группой до лечения – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Рис. 1. Коэффициенты соотношения оппозиционных цитокинов в динамике лечения пациентов с III степенью тяжести угревой болезни



Примечание: достоверность различий между основной группой и группой сравнения – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Рис. 2. Коэффициенты соотношения оппозиционных цитокинов в динамике лечения пациентов с IV степенью тяжести угревой болезни

Анализ отдаленных результатов лечения при разных схемах терапии показал наименьшее число рецидивов в основных группах, получавших в дополнение к изотретиноину Тинростим-СТ+, при III и при IV степени тяжести (при III степени тяжести угревой болезни $\chi^2 = 11,716$ при уровне значимости $p < 0,001$ с одной степенью свободы).

ВЫВОДЫ

1. Для тяжелого течения угревой болезни, обусловленного выраженным воспалительным процессом в коже, его глубиной и распространенностью, характерна длительность заболевания, снижение числа и продолжительности ремиссий, формирование поствоспалительных деформирующих изменений кожи. Поствоспалительные деформирующие изменения кожи сопряжены с длительностью течения и встречаются при II степени тяжести в 10 % случаев, тогда как при тяжелом течении наблюдаются в 42 % и 74 % случаев (при III и IV степени тяжести, соответственно).

2. При III степени тяжести угревой болезни зарегистрирован количественный дефицит Т-лимфоцитов, недостаточность фагоцитоза, дисгаммаглобулинемия, что отражает перенапряжение компенсаторных механизмов. При

IV степени тяжести установлено усугубление иммунных нарушений с комбинированной недостаточностью Т- и В-систем иммунитета.

3. Ведущим нарушением в цитокиновом профиле больных акне тяжелого течения (III и IV степень тяжести) является гиперпродукция ФНО- α , свидетельствующая об активации клеточно-опосредованных реакций, и ТФР- β , являющегося основным медиатором формирования фиброза.

4. При оценке типа иммунного реагирования при III степени тяжести угревой болезни установлен смешанный Th1/Th2, при IV степени тяжести – Th1 тип иммунного ответа, с превалированием гиперчувствительности замедленного типа.

5. Через 3 месяца терапии изотретиноином у пациентов с III степенью тяжести угревой болезни установлено снижение повышенного до лечения уровня ФНО- α , ТФР- β , коэффициента соотношения ГМ-КСМ / ИЛ-10 и повышение ИЛ-10, сниженного до лечения. Клиническая эффективность при лечении изотретиноином была в 1,5 раза выше, чем при лечении доксициклином в сочетании с гелем «Скинорен».

6. Повышение эффективности и переносимости лечения за счет ускорения рассасывания воспалительных элементов, снижение числа рецидивов, нормализация соотношения оппозиционных цитокинов при III и положительная динамика показателей при IV степени тяжести угревой болезни обосновывают применение БАД «Тинростим-СТ+» как средства сопровождения базисной терапии изотретиноином пациентов с угревой болезнью тяжелого течения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая сопряженность уровня ТФР- β с тяжестью клинических проявлений и поствоспалительных изменений кожи, можно рекомендовать исследование этого цитокина в клинической практике для оценки тяжести процесса и прогноза формирования рубцов.

2. Сопряженность увеличения показателя ФНО- α / ИЛ-10 с тяжестью процесса и снижение его в динамике терапии позволяет рекомендовать использова-

ние этого коэффициента в клинической практике для определения тяжести процесса и оценки эффективности проводимого лечения.

3. При тяжелом течении угревой болезни, учитывая нарушения основных звеньев иммунного ответа, для сопровождения базисной терапии синтетическим ретиноидом системного действия изотретиноином рекомендуется назначать БАД «Тинростим-СТ+» по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт междисциплинарного подхода к терапии и косметологической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью / Я. А. Юцковская, А. Д. Юцковский, **Е. В. Маслова**, Н. Б. Метляева // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2005. – № 2. – С. 32-35.

2. Возможности и перспективы оценки иммунной системы кожи / Е. В. Мельникова, Я. А. Юцковская, Н. Б. Метляева, Н. В. Кусая, **Е. В. Маслова** // **Медицинская иммунология**. – 2005. – Т. 7, № 2–3. – С. 262.

3. Дерматозы лица: клинико-патогенетические и иммунологические аспекты / А. Д. Юцковский, Я. А. Юцковская, Н. В. Кусая, **Е. В. Маслова**, Н. Б. Метляева, Е. В. Наход // **Тихоокеанский медицинский журнал**. – 2008. – № 3. – С. 78-82.

4. Маслова Е. В. Оценка показателей иммунного статуса и уровня цитокинов у больных с тяжелыми формами угревой болезни / **Е. В. Маслова** // **Российский иммунологический журнал**. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 180.

5. Наход Е. В. Показатели клеточного иммунитета у больных с угревой болезнью / Е. В. Наход, **Е. В. Маслова** // **Российский аллергологический журнал**. – 2008. – № 1 (приложение № 1). – С. 192-193.

6. Кусая Н. В. Особенности типов иммунной системы и цитокинового профиля у пациентов с первичным и вторичным демодекозом на фоне угревой болезни / Н. В. Кусая, **Е. В. Маслова**, Е. В. Мельникова // **Российский аллергологический журнал**. – 2008. – № 1 (приложение № 1). – С. 147-149.

7. Клинико-иммунологическая оценка угревой болезни у мужчин с первой и второй степенью тяжести при назначении комбинированной терапии с включением иммуностропных препаратов / Я. А. Юцковская, Е. В. Маркелова, Е. В. Наход, М. С. Тарасенкова, **Е. В. Маслова** // **Тихоокеанский медицинский журнал**. – 2009. – № 4 (приложение). – С. 75-85.

8. Маслова Е. В. Использование Easy TSA Peel в комплексной терапии уг-

ревой болезни / **Е. В. Маслова**, Я. А. Юцковская, Н. Б. Метляева // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 5. – С. 121.

9. Опыт ведения пациентов с разной степенью тяжести угревой болезни / Я. А. Юцковская, **Е. В. Маслова**, Н. Б. Метляева, Е. В. Мельникова // Вестник эстетической медицины. – 2005. – № 3. – С. 54.

10. Юцковская Я. А. Терапия угревой болезни в практике врача дерматолога-косметолога / Я. А. Юцковская, Н. Б. Метляева, **Е. В. Маслова** // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2005. – № 6. – С. 68.

11. Юцковская Я. А. Опыт междисциплинарного подхода к терапии и косметологической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью / Я. А. Юцковская, **Е. В. Маслова**, Н. Б. Метляева // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2007. – № 1. – С. 11-13.

12. Взаимосвязь иммунных и эндокринных нарушений при угревой болезни / Н. Б. Метляева, **Е. В. Маслова**, Н. В. Кусая, Е. В. Мельникова // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2008. – № 2. – С. 28-30.

13. Юцковская Я. А. Коррекция постугревых осложнений кожи на современном этапе / Я. А. Юцковская, Е. В. Ковальчук, **Е. В. Маслова** // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2008. – № 9. – С. 74-78.

14. Особенности гормонального статуса женщин с угревой болезнью / Я. А. Юцковская, Н. Б. Метляева Е. В. Ковальчук, **Е. В. Маслова** // Вестник эстетической медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 44-51.

15. Обоснование моно- и комплексной терапии акне средней степени тяжести / Я. А. Юцковская, Н. Б. Метляева, **Е. В. Маслова**, Е. В. Старостина, В. О. Галимова // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2008. – № 2. – С. 9-15.

16. Клинико-иммунологическое обоснование целесообразности применения иммуностропной терапии при угревой болезни / Е. В. Мельникова, Н. Б. Метляева, Н. В. Кусая, **Е. В. Маслова** // XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : тезисы докладов. – Москва, 2005. – С. 183-184.

17. Метляева Н. Б. К вопросу о применении ретиноидов в лечении тяжелых форм акне / Н. Б. Метляева, **Е. В. Маслова** // Проблемы дерматовенерологии и медицинской косметологии на современном этапе : сборник работ V юбилейной научно-практической конференции с всероссийским и международным участи-

ем. – Владивосток, 2006. – С.121-123.

18. Юцковская Я. А. Местная патогенетическая терапия акне / Я. А. Юцковская, **Е. В. Маслова** // Дерматовенерология – 2009 : материалы юбилейной научно-практической конференции. – Анапа, 2009. – С. 35-36.

19. Yutscovskaya Y. A. Efficiency of using isotretinoin (roaccutan) in acne treatment / Y. A. Yutscovskaya, E. V. Melnikova, **E. V. Maslova** // China-Russia International Conference on Pharmacology. – Harbin, China, 2005. – P. 43.

20. Клинико-иммунологические особенности угревой болезни и методы патогенетической терапии / Н. Б. Метляева, Я. А. Юцковская, **Е. В. Маслова**, Е. В. Мельникова // Методические рекомендации для врачей, студентов мед. вузов, интернов, аспирантов. – Владивосток, 2007. – 18 с.

21. Рационализаторское предложение. Применение индекса иммунного воспаления в оценке цитокинового статуса / Е. В. Маркелова, Н. В. Кусая, **Е. В. Маслова**, И. Н. Кизей. – Владивостокский государственный медицинский университет, № 2746, 28.09.2009.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАД – биологически активная добавка к пище

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ИЛ – интерлейкин

ИНФ – интерферон

ТФР – трансформирующий фактор роста

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – кластер дифференцировки

Ig – иммуноглобулин

Зак. № 25. Формат 60х84 $\frac{1}{16}$. Уч. изд. л. 1.0. Тираж 100 экз.

Подписано в печать 2009 г.

Печать офсетная с оригинала заказчика.

Отпечатано в типографии ИПК МГУ им. адм. Г.И. Невельского
690059, г. Владивосток, ул. Верхнепортовая, 50а