

65. Trafny E. A., Lewandowski R., Zawistowska-Marciniak I., Stępińska M. Use of MTT assay for determination of the biofilm formation capacity of microorganisms in metalworking fluids. *World Journal of Microbiological Biotechnology*, 2013, vol. 29, no. 9, pp. 1635–1643.
66. Trulear M. G., Characklis W. G. Dynamics of biofilm processes. *Jornal of the Water Pollution Control Federation*, 1982, vol. 54, pp. 1288–1301.
67. Vert, M. Terminology for biorelated polymers and applications. *Pure and Applied Chemistry*, 2012, vol. 84, pp. 377–410.
68. Vidakovic L., Singh P. K., Hartmann R., Nadell C. D., Drescher K. Dynamic biofilm architecture confers individual and collective mechanisms of viral protection. *Nature Microbiology*, 2018, vol. 3, no. 1, pp. 26–31.
69. Wilson C., Lukowicz R., Merchant S., Valquier-Flynn H., Caballero J., Sandoval J., Okuom M., Huber C., Brooks T. D., Wilson E., Clement B., Wentworth C. D., Holmes A. E. Quantitative and qualitative assessment methods for biofilm growth: A mini-review. *Res. Rev. J. Eng. Technol.*, 2017, vol. 6, no. 4. Available at: <http://www.rroj.com/open-access/quantitative-and-qualitative-assessment-methods-for-biofilm-growth-a-minireview-.pdf> (accessed 01 September 2019).

03.02.03-Микробиология (медицинские науки)

УДК 576.8.097.3

DOI 10.17021/2019.14.3.20.36

© С.И. Жукова, И.А. Хабарова, А.В. Топорков,
Д.В. Викторов, Н.П. Агеева, Т.В. Сенина, 2019

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Жукова Светлана Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории коллекционных штаммов, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-902-313-21-76, e-mail: svetlana25.01@yandex.ru.

Хабарова Ирина Андреевна, научный сотрудник лаборатории биологической безопасности, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-905-336-14-16, e-mail: irina.lebede2009@yandex.ru.

Топорков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, директор института, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-905-391-77-77, e-mail: toporkov-andreyu@rambler.ru.

Викторов Дмитрий Викторович, доктор биологических наук, заместитель директора по научно-экспериментальной работе, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-905-339-59-08, e-mail: dvictorov09@gmail.com.

Агеева Наталья Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории коллекционных штаммов, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-903-370-55-73, e-mail: n.p.ageeva.m@mail.ru.

Сенина Татьяна Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории коллекционных штаммов, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-927-506-27-25.

Представлены сведения о современном подходе к вопросу о стимуляции иммунитета при экстренной профилактике и лечении опасных бактериальных инфекций. Любой инфекционный процесс независимо от вида возбудителя, степени его вирулентности и заражающей дозы неизменно сопровождается снижением защитных сил организма. В связи с этим разумная иммунокоррекция возникающих иммунодефицитных состояний является важной составной частью комплексной терапии при инфекционных поражениях вообще и при особо опасных инфекциях в частности. Наибольшее практическое применение в борьбе с инфекциями, обусловленными бактериальными патогенами, нашли препараты, преимущественно воздействующие на Т-систему иммунитета: рекомбинантные цитокины (беталейкин, ронколейкин, ингарон, интерфероны, колониестимулирующие факторы), синтетические пептиды – аналоги активных центров тимических гормонов (бестим, имунофан),

тиопоэтиновый препарат глутоксим. В литературе сообщается о разработке новых иммунокорректирующих препаратов различной природы, в том числе биополимеров природного происхождения, выделенных из морских гидробионтов и ряда видов растений.

Ключевые слова: экстренная профилактика, опасные бактериальные инфекции, лечение инфекций, иммуномодуляторы, синтетические пептиды, рекомбинантные цитокины, дефензины.

IMPROVING EMERGENCY PREVENTION AND TREATMENT OF DANGEROUS INFECTIONS USING IMMUNOMODULATORS

Zhukova Svetlana I., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-902-313-21-76, e-mail: svetlana25.01@yandex.ru.

Khabarova Irina A., Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-905-336-14-16, e-mail: irina.lebede2009@yandex.ru.

Toporkov Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Director of Institute, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-905-391-77-77, e-mail: toporkov-andrey@rambler.ru.

Victorov Dmitriy V., Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research and Experimental Work, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-905-339-59-08, e-mail: dvictorov09@gmail.com.

Ageeva Natal'ya P., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-903-370-55-73, e-mail: n.p.ageeva.m@mail.ru.

Senina Tat'yana V., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-927-506-27-25.

The review presents information on the current approach to the issue of stimulation of immunity in the emergency prevention and treatment of dangerous bacterial infections. Any infectious process, regardless of the type of pathogen, degree of virulence and infecting dose is invariably accompanied by a decrease in the body's defenses. In this regard, a reasonable immunocorrection of emerging immunodeficiency states is an important part of the complex therapy for infectious lesions in general and for especially dangerous infections, in particular. The greatest practical application in the fight against infections caused by bacterial pathogens have been found by drugs that mainly affect the T-system of immunity: recombinant cytokines (betaleukin, roncoleukin, ingaron, interferons, colony-stimulating factors), synthetic peptides - analogues of active centers of thymic hormones (bestim, imunofan), the thiopietin drug glutoxim. The data on the development and testing of new immunocorrective drugs of various nature, including biopolymers of natural origin, isolated from marine hydrobionts and representatives of the Far Eastern flora.

Key words: emergency prophylaxis, dangerous bacterial infections, treatment of infections, immunomodulators, synthetic peptides, recombinant cytokines, defensins.

Введение. Инфекционные болезни играют значительную роль в патологии человека. В отличие от соматических заболеваний, некоторые опасные инфекционные болезни с высоким эпидемическим потенциалом способны к глобальному распространению, отличаются непредсказуемостью, а реальный контроль за ними представляет большую проблему. Использование новых технологий в производстве препаратов для специфической профилактики инфекций привело к созданию более совершенных современных вакцин, сочетающих в себе не только высокую иммуногенность, но и существенно сниженную реактогенность, что позволило успешно бороться с гриппом, гемофильной, менингококковой, пневмококковой и другими инфекциями. Однако и по сей день практическая медицина не располагает действенными средствами специфической профилактики ряда опасных инфекционных заболеваний, таких как холера, сап, мелиоидоз, псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз, легионеллез и некоторых других [45]. Борьба с такими инфекциями сводится в основном к применению антибактериальной терапии, используемой в режимах экстренной профилактики или лечения. Несмотря на большие достижения по созданию новых, более эффективных антибиотиков и других антибактериальных препаратов, заболеваемость и смертность от особо опасных инфекций в эндемичных районах мира продолжает оставаться высокой, поэтому сохраняет свою актуальность дальнейшее совершенствование средств экстренной профилактики и лечения опасных инфекций.

Экстренная профилактика – это комплекс неотложных мер, которые принимают в отношении людей, заразившихся возбудителями опасных инфекций или при реальной угрозе подобного инфицирования. В таких ситуациях применяются препараты, способствующие быстрому формированию

невосприимчивости к возбудителю инфекции. К ним относятся антибиотики, химиопрепараты, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, бактериофаги. Основной задачей экстренной профилактики является максимально быстрое купирование симптомов начинающейся инфекции с помощью антибиотиков и антибактериальных препаратов.

В зависимости от алгоритма проводимых мероприятий принято разделять экстренную профилактику на общую и специальную. На первом этапе, до определения вида патогенного микроорганизма – возбудителя инфекции, предпринимаются меры по общей экстренной профилактике, которые сводятся в основном к применению антибиотиков. По современным рекомендациям специалистов в режиме общей экстренной профилактики может быть применен один из следующих эффективных антибиотиков: доксициклин, рифампицин, тетрациклин в сочетании с сульфатоном (комбинированный препарат, состоящий из сульфаниламида сульфамонетоксина и производного диаминопиримидина триметоприма) [1]. Средняя рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 5 дней, средние суточные дозы: для доксициклина – 5 г, рифампицина – 3 г, тетрациклина 7,5 г, сульфатона – 14 г.

Специальная экстренная профилактика осуществляется после установления вида биологического агента и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам. Продолжительность приема антибактериальных средств устанавливается с учетом особенностей инкубационного периода и течения конкретной бактериальной инфекции, а также с учетом химической природы препарата и закономерностей его накопления в тканях и выведения из организма. Согласно действующим рекомендациям, при специальной экстренной профилактике опасных инфекционных заболеваний применяются антибактериальные препараты четырех групп: антибиотики фторхинолонового ряда, тетрациклинового ряда, полусинтетический антибиотик широкого спектра действия (рифампицин) и сульфаниламидный препарат ко-тримоксазол, который используется как изолированно, так и в сочетании с доксициклином или ципрофлоксацином. Продолжительность приема данных препаратов при специальной экстренной профилактике варьирует от 4 (при холере) до 10 (при сапе, мелиоидозе, бруцеллезе) суток, в среднем составляет 5–7 суток (при чуме, туляремии, сибирской язве, легионеллезе) [32, 54, 59].

Существует объективная необходимость увеличения арсенала средств для экстренной профилактики и лечения инфекций за счет изучения и внедрения в практику новых, более эффективных препаратов, предназначенных для оперативной ликвидации очага инфекции. В России и за рубежом постоянно проводится работа по поиску препаратов, превосходящих по эффективности основных представителей разных классов антибиотиков, прежде всего, антибиотиков широкого спектра действия, таких как препараты фторхинолонового ряда. Так, по экспериментальным данным, спарфлоксацин и пефлоксацин проявили высокую эффективность при экстренной профилактике сапной и туляремийной инфекций, обеспечивая выживаемость 90–100 % инфицированных животных [8, 9].

В случае возможного террористического акта с использованием биологического оружия в программу экстренной профилактики, помимо симптоматического лечения, входит экстренная противинфекционная профилактика (общая и специальная) [1].

Снижение сопротивляемости организма, угнетение функций клеточного и гуморального иммунитета, выраженных в той или иной степени в зависимости от вирулентности возбудителя, являются установленным фактом практически для любого инфекционного процесса, поэтому неотъемлемой частью современной экстренной профилактики инфекций, в том числе и особо опасных, является применение иммунокорректирующих средств в сочетании с антибактериальной терапией. В связи с этим изучение механизма действия имеющихся иммуномодулирующих препаратов и разработка новых безопасных и эффективных средств с иммуномодулирующими свойствами представляют собой весьма актуальную научно-практическую задачу.

Иммуномодуляторы (ИМ) – это группа иммуотропных лекарственных препаратов, предназначенных для восстановления измененных функций иммунной системы. Все ИМ, используемые для коррекции инфекционной патологии человека, по своему происхождению можно разделить на три основные группы – экзогенные, эндогенные и химически чистые [52].

Экзогенные ИМ представляют собой препараты, полученные тем или иным способом из различных бактерий. К ним относятся такие ИМ, как вакцина БЦЖ, продигиозан (липополисахарид из *Bacillus prodigiosum*), сальмозан (полисахарид из соматического О-антигена сальмонеллы), пирогенал (липополисахарид из *Salmonella typhi*), постеризан и постеризан-форте (инактивированные фенолом микробные клетки *Escherichia coli* с добавлением небольшого количества гидрокортизона – для постеризана-форте). Предназначены для местного применения при патологии анальной области

(геморрой, анальные трещины, экзема). К экзогенным ИМ относятся также микробные ИМ с поликомпонентным составом – бактериальные лизаты: бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, рибомунил, имудон, исмиген. Все экзогенные ИМ обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов [38].

Вакцина БЦЖ в настоящее время как самостоятельный иммуномодулятор не используется, за исключением вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (Имурон-вак), применяющейся в онкологической практике [38].

Эффективность сальмозана, по данным экспериментальных исследований, основана на его способности стимулировать продукцию цитокинов (интерлейкинов-1, -12 (ИЛ-1, ИЛ-12) и фактора некроза опухолей- α – ФНО- α) с активацией Th1-клеточного иммунного ответа [39].

Все иммуномодуляторы бактериальной природы, независимо от их состава, формы выпуска и назначения, имеют общий механизм действия: специфический (вакцинирующее действие) и неспецифический (иммуностимулирующее действие). Наиболее часто применяемые в клинической практике экзогенные ИМ – это лизаты бактерий (бронхомунал, имудон, рибомунил, ИРС-19); микробные макромолекулярные соединения (мурамилдипептид, пирогенал, сальмозан, продигиозан, нуклеинат натрия); средства растительного происхождения: (эхинацея пурпурная) [37, 38].

К **ИМ эндогенного происхождения** относятся иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунитета, в частности, тивинин, тималин, тимоптин, тимактид, тимоген, тимупин, вилозен, тимопептин. Механизм действия всех тимических производных связан с их способностью вызывать дифференциацию Т-лимфоцитов из незрелых предшественников, стимулировать синтез цитокинов, вызывающих созревание Т- и В-лимфоцитов и усиливающих фагоцитарные реакции [49]. Препарат из костного мозга миелопид также относится к эндогенным ИМ и проявляет свое основное действие в усилении реакций гуморального иммунитета. Новыми препаратами из группы миелопептидов являются серамил с антибактериальной активностью и бивален с противоопухолевым действием [49].

К **экзогенным ИМ** относится группа цитокиновых препаратов. Цитокины вырабатываются активированными клетками иммунной системы и осуществляют взаимодействие между различными клетками и тканями, участвуя в поддержании гомеостаза [29]. Создано много ИМ, состоящих из естественных и рекомбинантных цитокинов, которые достаточно широко используются в клинической практике – лейкинферон, суперлимф, молграмостим, беталейкин, ронколейкин, интерфероны (альфа-, бета- и гамма-), лейкомакс.

Беталейкин (рекомбинантный ИЛ-1 человека) – один из наиболее важных регуляторов иммунного ответа. Беталейкин увеличивает пролиферацию клеток – предшественников различных ростков кроветворения, усиливает фагоцитоз, стимулирует продукцию цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α макрофагами, усиливает выработку ИЛ-2, ИЛ-4, интерферона- γ (ИФН- γ) Т-лимфоцитами [46].

Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2 человека) также является ключевым регулятором иммунитета, который мобилизует на борьбу с патогеном как клеточные, так и гуморальные защитные факторы за счет стимуляции В-клеток, моноцитов и макрофагов [49, 52, 67].

Из цитокинов интерферонового ряда наиболее востребованы в практической медицине препараты, содержащие рекомбинантный ИФН- α -2b: интераль, виферон, кипферон, гриппферон, реаферон-ЕС, офтальмоферон, герпферон, реаферон-ЕС-липид [2].

Ключевую роль в защите организма от бактериальных инфекций играют полиморфноядерные гранулоциты, количество и функциональная активность которых контролируется миелоцитокинами: гранулоцитарным и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующими факторами (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Препараты Г-КСФ (Г-КСФ, ленограстим, филграстим, нейпоген) практически используются в тех же ситуациях, что и препараты ГМ-КСФ (молграмостим, сарграмостим) [29].

На основе одного из гормонов тимуса – тимопоэтина был синтезирован пептид имунофан (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), обладающий иммунорегуляторным действием, связанным с усилением реакций фагоцитоза, стимуляцией клеточного и гуморального иммунитета, восстановлением баланса окислительно-антиокислительной реакции организма, снижением продукции медиаторов воспаления. Кроме иммуностимулирующего, препарат обладает также детоксикационным и гепатопротекторным действием [49]. Полусинтетический препарат ликопид является отечественным препаратом, близким по структуре к пептидогликану всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Иммуностимулирующая активность ликопида связана с повышением функции фагоцитов и усилением пролиферации Т- и В-лимфоцитов [29].

Препарат бестим (γ -Д-глутамил-триптофан) – синтетический дипептид, обладающий иммуностимулирующим действием, направленным на повышение продукции ИЛ-2 и ИФН- γ . Бестим стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность организма [52].

Глутоксим – российский инновационный химически чистый пептидный препарат – представитель нового класса лекарственных средств дефензинов – регуляторов внутренних защитных систем организма (IDR, innate defense regulators – регуляторы защитных систем организма) [29]. В настоящее время в США, Канаде, Европе, Китае разрабатываются новые подходы к лечению и экстренной профилактике инфекций с использованием иммуномодулирующего эффекта дефензинов, обладающих противомикробной, антивирусной, противоопухолевой активностью. Дефензины синтезируются эпителиальными клетками слизистых оболочек респираторного, урогенитального и пищеварительного тракта [64]. Глутоксим является тиопоэтиновым препаратом и относится к иммуномодуляторам широкого спектра действия, стимулирующим процессы костномозгового кроветворения, активирующим систему фагоцитоза, способствующим восстановлению уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в периферической крови и функциональной способности тканевых макрофагов [33].

Среди современных ИМ особое внимание практических врачей привлекают препараты относительно селективного действия с преимущественным влиянием на Т-систему иммунитета, играющую доминирующую роль в защите от большинства инфекций, в том числе и особо опасных: чумы, туляремии, мелиоидоза, сибирской язвы [49, 76]. К таким ИМ относятся препараты рекомбинантных цитокинов (беталейкин, ронколейкин, ингарон), тиопоэтинов (глутоксим) и синтетических аналогов тимических гормонов (бестим, имунофан).

В зависимости от особенностей клинического течения инфекций ИМ применяют как изолированно, так и в сочетании с другими общепринятыми средствами борьбы с инфекциями: антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами, причем комбинированное применение оказывается, как правило, более эффективным [18], что особенно актуально в плане экстренной профилактики и лечения особо опасных инфекций.

Применение иммуномодуляторов в схемах экстренной профилактики опасных инфекционных заболеваний. Способность организма противостоять возбудителям различных инфекций, в том числе и особо опасных, связана не только с механизмами специфического иммунитета, но и с неспецифическими защитными реакциями. Исходное состояние неспецифической резистентности организма в значительной степени влияет на течение и исход любого инфекционного процесса. В связи с этим весьма актуальным является применение иммунокорректирующих средств в условиях экстренной профилактики инфекций, когда в силу чрезвычайных обстоятельств (стихийные бедствия, техногенные катастрофы, террористические акты и др.) у людей возникают, как правило, вторичные иммунодефицитные состояния. По мнению ряда авторов, для повышения эффективности экстренной профилактики необходимо комбинировать применение лекарственных средств с иммуномодулирующими препаратами [17].

Так, в экспериментальных условиях было показано, что использование полиоксидония совместно с антибиотикотерапией в схеме экстренной профилактики чумы позволяет увеличить выживаемость и продолжительность жизни животных, зараженных высоковирулентным штаммом 231 чумного микроба [7]. При экстренной профилактике сибиреязвенной инфекции отмечена эффективность комбинированного применения глюкозаминилмурамилдипептида, введенного за 1–3 суток до заражения, с антибиотиком доксициклином, который животные получали в течение 3 суток после заражения [23]. Авторами зарегистрировано увеличение на 20–50 % количества выживших мышей и показателя средней продолжительности жизни на 1–5 суток. В опытах М.А. Раммит [68] было отмечено увеличение выживаемости животных, зараженных туляремией, при комбинированном лечении их гентамицином с препаратом цитокина ИЛ-12, примененных в режиме экстренной профилактики через 8 и 24 ч после заражения, по сравнению с животными, получавшими только антибиотик.

В ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора было исследовано влияние аналога тимических гормонов имунофана на уровень и функциональную активность иммунокомпетентных клеток животных, цитокиновый профиль, а также на течение и исход заболевания холерой. Применение имунофана оказывало положительное действие на иммунологические показатели и снижало степень выраженности клинических проявлений холеры у экспериментальных животных, что свидетельствует о целесообразности использования имунофана для совершенствования экстренной профилактики этой инфекции [19, 50]. Учитывая нарастающую тенденцию появления новых холерных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, продолжается поиск

новых средств лечения и профилактики холеры, в частности активно изучаются препараты с иммуномодулирующими свойствами из растительного сырья [71]. Зарубежными исследователями показано, что капсаицин из перца чили снижал выработку холерного токсина различными штаммами холерного вибриона за счет резкого уменьшения экспрессии основных генов, связанных с вирулентностью (ctxA, tcpA, toxT) [78]. О.В. Маркиной и соавторами доказано, что экстракты некоторых растений обладают антимикробными и антиадгезивными свойствами и являются перспективными для использования в комплексе с этиотропной терапией при холере [34].

Практически важным является поиск эффективных ИМ при экстренной профилактике мелиоидозной инфекции, борьба с которой осложнена отсутствием вакцины [58]. Зарубежными исследователями показано, что использование ИФН- γ может повысить эффективность антибактериальной терапии для лечения острой инфекции, обусловленной *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*) [69]. В исследованиях J.A. Skyberg [72] полисахарид из ягод асаи повышал устойчивость экспериментальных животных к мелиоидозной и туляреминой инфекциям, что, по данным авторов, зависит от способности данного полисахарида увеличивать продукцию ИФН- γ .

Многие исследователи отмечают определяющую роль Т-клеток и Th1-цитокинов в формировании резистентности к мелиоидозной инфекции [57, 65]. По мнению зарубежных ученых, резистентность к мелиоидозной инфекции связана с уровнем продукции ИФН- γ в ранние сроки после инфицирования возбудителем мелиоидоза ИФН- γ [66, 70], поскольку этот цитокин играет важную роль в клеточном иммунном ответе [16]. В экспериментальных условиях показано, что ИФН- γ значительно повышал бактерицидную активность мышинных макрофагов в отношении *B. pseudomallei* [74].

Важная роль ИФН- γ при мелиоидозной инфекции подтверждается также при исследовании крови у больных мелиоидозом людей, у которых определяются существенные количества цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-18, являющихся активаторами выработки в организме ИФН- γ [75].

С целью повышения эффективности экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза И.А. Лебедевой с соавторами [31] были использованы препараты рекомбинантных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ), пептидных препаратов нового поколения (бестим, имунофан, глютоксим) при их комбинированном введении с антибиотиком доксициклином. В предварительных исследованиях было выявлено, что 2–3-кратное изолированное введение мышам глютоксима, бестима, имунофана, ИФН- γ увеличивало резистентность животных к мелиоидозной инфекции. Все эти ИМ были испытаны в схеме экстренной профилактики мелиоидоза при комбинированном введении с антибиотиком доксициклином. Было показано, что комбинированное введение доксициклина и имунофана приводило к повышению на 20 % выживаемости мышей от 5ЛД₅₀ *B. pseudomallei* и существенному увеличению показателя средней продолжительности их при заражении 5-12 ЛД₅₀. Проведенные эксперименты показали, во-первых, целесообразность включения имунофана в схему экстренной профилактики мелиоидоза, во-вторых, преимущества семикратного введения животным имунофана по сравнению с двукратным его применением [51]. Иммуностимулирующая активность бестима, глютоксима и ИФН- γ в сочетании с антибиотиком была менее выраженной.

Полученные результаты вполне объяснимы, учитывая преимущественное действие имунофана на Т-систему иммунитета. Более высокая способность имунофана повышать резистентность к мелиоидозу у мышей по сравнению с бестимом и глютоксимом, по-видимому, связана с его более широким спектром неспецифического иммуностимулирующего действия. Помимо стимуляции пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, имунофан проявляет выраженный детоксикационный эффект и способствует нормализации печеночных проб [51].

В экспериментах на белых мышах была показана способность гетерологичной чумной вакцины, примененной в режиме экстренной профилактики, повышать резистентность животных к мелиоидозной инфекции. Однократное введение вакцины EV за 1 сутки до заражения защищало 90 % мышей от 6 LD₅₀ *B. pseudomallei* и 60 % – при повышении заражающей дозы возбудителя мелиоидоза до 15 LD₅₀. Такой же уровень защиты от мелиоидозной инфекции обеспечивал и 3-дневный курс антибиотикотерапии доксициклином [30]. Выявленное протективное действие чумной вакцины, которая была использована как средство экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза, скорее всего представляет собой суммарный эффект ее стимулирующего действия на неспецифические механизмы иммунитета в совокупности с формированием специфического иммунного ответа на общие антигены *Yersinia pestis* и *Burkholderia pseudomallei* [20, 51].

Ряд авторов разрабатывает новые подходы к экстренной профилактике псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза, основанные на сочетанном применении антибактериальной терапии с ИМ и пробиотиками. Экспериментальные данные, полученные О.А. Бургасовой с соавторами [11],

свидетельствуют о защитном влиянии бестима, проявлявшемся в ограничении диссеминации *Yersinia pseudotuberculosis* в органы и ткани у 80–90 % мышей, сокращении сроков развития (на 6 дней) патологического процесса, предотвращении гибели животных.

Включение иммуномодуляторов в схему лечения инфекций. Внедрение иммуномодулирующих препаратов в клиническую практику характеризует современный уровень оказания медицинской помощи больным различными инфекционными заболеваниями. Включение ИМ в схемы лечения инфекций способствует нормализации иммунологических показателей, нарушенных в процессе инфекции и интоксикации, что улучшает результаты лечения. В отечественной и зарубежной литературе накопилось немало экспериментальных и клинических данных об успешном сочетании этиотропной терапии и различных иммунокорректоров для лечения бактериальных, вирусных и паразитарных заболеваний. Большое количество работ посвящено клиническому применению препаратов рекомбинантных цитокинов. По данным разных авторов, ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) успешно применяется совместно с традиционной терапией для лечения как бактериальных (острые кишечные инфекции, хирургические инфекции, туберкулезная, хламидийная инфекции), так и вирусных (гепатиты С и В, герпес) инфекций [10, 14, 15, 18, 36]. Использование ронколейкина вместе с химиотерапевтическими препаратами при хламидиозе ускоряло выведение возбудителя из организма на 5–6 сутки. Кроме того, у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика стихания воспалительных явлений и существенное сокращение (в 2 раза) количества рецидивов [36].

Иммунотерапия ронколейкином совместно с антибактериальной терапией больных фиброзно-кавернозным туберкулезом повышала продукцию противотуберкулезных антител, приводила к прекращению бактериовыделения, санации и рассасыванию инфильтратов в легких у 80 % больных [14].

Весьма обнадеживающие результаты были получены при включении ронколейкина в схему лечения рецидивирующих форм псевдотуберкулеза. При совместном с антибиотиком применении ронколейкина отмечено существенное уменьшение явлений кардиопатии и интоксикации, более быстрое исчезновение кожных проявлений псевдотуберкулезной инфекции.

Необходимо отметить полное отсутствие рецидивов в группе пациентов, получавших ронколейкин, что крайне важно для этой нозологии [6].

Рекомбинантный ИЛ-1 (беталейкин), стимулирующий различные механизмы противоинфекционной защиты, также достаточно широко применяется для лечения бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний (риносинуситы, тонзиллиты, отиты, абсцессы легких, гепатиты С и В, туберкулез легких, урогенитальный хламидиоз) [3, 25, 42]. Отмечена также высокая эффективность беталейкина при местном применении для лечения ран и трофических язв в хирургической практике [12].

В экспериментальных условиях получены положительные результаты в лечении мышей, зараженных возбудителем псевдотуберкулеза, при включении в схему терапии, помимо антибиотиков, беталейкина [53].

Интерфероновые препараты в достаточно широком ассортименте успешно применяются в составе антибактериальных и противовирусных лечебных схем для борьбы с различными патогенами. Рекомбинантный ИФН- γ (ингарон) применяется для лечения вирусных гепатитов В и С, цитомегаловирусной и герпетической инфекций, хламидиоза [2]. По данным Г.Ф. Железниковой [16], обнаружена прямая связь между низкой концентрацией ИФН- γ в организме и неблагоприятным течением инфекций различной этиологии.

Препарат ИФН- α успешно апробирован в детской практике для лечения больных псевдотуберкулезом. Так, В.Н. Тимченко с соавторами [47] пришли к выводу о том, что ИФН- α (виферон) при его комплексном использовании с антибактериальными препаратами способствовал существенному снижению степени выраженности основных клинических синдромов псевдотуберкулеза, что сопровождалось также положительной динамикой иммунологических показателей. Кроме интерфероновых препаратов, в практической медицине используются индукторы интерферонов и цитокинов: амиксин, арбидол, циклоферон, неовир, ларифан, ридостин, полудан [24]. Показано, что использование циклоферона совместно с антибиотиками при лечении псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза у детей приводило к более быстрой элиминации возбудителя, что коррелировало с положительной клинической симптоматикой [22].

Рекомбинантный аналог гранулоцитарного колониестимулирующего фактора – Г-КСФ применяется, в первую очередь, в онкологической практике. Однако сегодня этот препарат востребован и в терапии инфекционных заболеваний, что связано с его способностью увеличивать количество и усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, а также повышать активность ряда цитокинов (ИФН- α , ИЛ-6 и др.) [77]. В частности, по данным Н.Ф. Семаш [44], Г-КСФ успешно

апробирован в комплексном лечении бронхолегочных бактериальных инфекций, оппортунистических инфекций при СПИДе [63], а также инфекций кожи и слизистых оболочек [35]. Г-КСФ был успешно применен совместно с антибиотиками при лечении тропической особо опасной инфекции – мелиоидоза [61, 62, 73], при этом было констатировано существенное снижение смертности септических мелиоидозных больных с 95 до 10 % [60].

Иммуномодулирующие препараты из серии чистых, химически синтезированных также достаточно часто используются при лечении инфекционных заболеваний различной этиологии. Препарат имунофан используется в комбинации с антибактериальной и противовирусной терапией в лечении вирусного гепатита В, цитомегаловирусной и герпетической инфекций, листериоза, хламидиоза, бруцеллеза, гнойно-септических послеоперационных осложнений, оппортунистических инфекций [21, 26, 27, 55].

Бестим используется в лечении туберкулеза, пиелонефрита, хламидийной инфекции, острых респираторных вирусных болезней, гепатитов С и В [5, 28, 29].

Глутоксим, наиболее близкий к цитокинам по механизму действия, успешно применяется как при бактериальных, так и при вирусных поражениях, в частности в лечении вирусных гепатитов С и В, острых респираторных вирусных инфекций, туберкулеза [4, 41].

Примером двухэтапной иммунокоррекции с использованием экзогенного и эндогенного иммуномодулирующих препаратов явилось успешное применение продигозана и тактивина у больных с инфекциями, обусловленными бактериями *Klebsiella spp.* Комбинированное использование у этих пациентов двух ИМ совместно с антибиотиками, способными проникать внутрь клетки (сумамед и ципрофлоксацин), приводило к нормализации иммунологических показателей и существенному улучшению клинической картины [48].

Экзогенный ИМ сальмозан показал хорошие результаты при использовании в ветеринарии. По данным клинических испытаний, проведенных в ряде ветеринарных учреждений, включение сальмозана в схему комплексной терапии инфекционных заболеваний домашних животных (кошек, собак) повышало терапевтическую эффективность антибиотиков, приводило к сокращению курса их приема и способствовало существенному сокращению сроков выздоровления от инфекции [43].

Заключение. Несмотря на наличие серьезных достижений науки и практики в борьбе с инфекциями в последнее десятилетие, сегодня остается немало серьезных проблем, требующих как теоретического осмысления, так и практического использования передовых технологий для создания новых средств защиты от инфекционных заболеваний. Тревогу вызывают особо опасные инфекции, все еще представляющие серьезную угрозу здоровью населения, прежде всего, в связи с отсутствием эффективных вакцинных препаратов. В связи с этим исключительную актуальность представляют мероприятия по совершенствованию экстренной профилактики и лечения опасных инфекционных болезней. Работы в этом направлении проводятся как в России, так и за рубежом.

Экстренной профилактике инфекционных заболеваний посвящено много специальной литературы, в которой описаны разработанные четкие схемы применения различных средств: антибиотиков, антибактериальных препаратов, при необходимости – вакцинных препаратов и иммуноглобулинов. Современное состояние экстренной профилактики и лечения инфекций характеризуется тем, что иммунокоррекция становится неотъемлемой частью лечебных мероприятий любого формата. Все более широкое использование иммунокорректирующих средств является теоретически абсолютно обоснованным, поскольку в основе любого инфекционного процесса лежат негативные изменения в функциональном состоянии иммунной системы. Так как при большинстве опасных бактериальных инфекций выявлено снижение показателей клеточного иммунитета, наибольшее практическое применение нашли иммуномодуляторы, стимулирующие Т-систему иммунитета – это рекомбинантные цитокины: ингарон, ронколейкин, беталейкин, препараты, содержащие гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, синтетические аналоги гормонов тимуса – бестим и имунофан, представитель нового класса лекарственных средств – дефензинов – глутоксим.

Продолжается поиск новых веществ с иммуномодулирующими свойствами, осуществляется их активное изучение. Сегодня исследовано огромное количество веществ различной природы, включая препараты, полученные из растений, водорослей, морских гидробионтов (арабиногалактан, митилан, кораллан, транслам, понасан и другие) [13, 40]. Стремительно развивается наука иммунофармакология, изучающая механизмы действия различных иммунотропных агентов, фармакодинамику иммунных реакций [56, 67]. Результатом ее успешного развития является накопление экспериментальных и клинических данных об использовании иммуномодуляторов в практической медицине, создание иммуномодулирующих препаратов нового поколения. Главная задача иммунокоррекции при

инфекционной патологии – это обоснованное применение тех или иных препаратов с иммуотропной активностью. Для ее успешного решения необходим строгий отбор наиболее безопасных и эффективных иммуномодуляторов, определение оптимальных доз и схем их использования в экстренной профилактике и терапии инфекционных заболеваний.

Список литературы

1. Арефьева, Е. В. Проблемы защиты населения и территорий в чрезвычайных ситуациях в условиях современных вызовов и угроз : справочное пособие / Е. В. Арефьева, М. С. Бабусенко, Е. М. Барышев, Д. А. Бобрешов, В. Я. Борейко, А. В. Верескун, В. Ю. Глебов, А. А. Ефимова, А. А. Железнов, В. М. Козача, А. И. Коровин, А. С. Котосонов, В. Н. Лисица, С. А. Молчанов, О. А. Морозова, И. Ю. Олтян, С. В. Папков, Н. Н. Посохов, И. В. Сосунов, А. С. Халимова, В. М. Чесноков; под общ. ред. И. В. Сосунова. – М. : Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России, 2017. – 452 с.
2. Афанасьев, С. С. Интерферонотерапия инфекционных заболеваний – состояние проблемы и перспективы / С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, А. Н. Воробьев, Л. В. Фетисова, В. Ф. Попов, Ю. В. Несвижский, Е. Р. Мескина, М. С. Афанасьев, Т. Н. Манько, О. В. Рубальский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 6. – С. 94–99.
3. Баринов, О. В. Использование люминолзависимой хемилюминесценции для оценки функциональной активности фагоцитарной системы при лечении рекомбинантным интерлейкином-1 бета гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры / О. В. Баринов, В. Г. Конусова, А. В. Саламатов, Б. Н. Котив, А. С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4 (13), № 1. – С. 68–76.
4. Баймурадов, Ф. У. Новый иммуномодулирующий препарат глутоксим как средство профилактики и терапии острых респираторных вирусных инфекций в общей врачебной практике : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф. У. Баймурадов. – СПб., 2003. – 21 с.
5. Безпалько, Ю. В. Бестим и беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин / Ю. В. Безпалько, О. Р. Зиганшин, В. Л. Рышков, А. А. Колобов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 58–62.
6. Бениова, С. Н. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулеза у детей / С. Н. Бениова, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 13–17.
7. Бондарева, Т. А. Использование полиоксидония в комплексном лечении генерализованных форм экспериментальной чумы / Т. А. Бондарева, А. Ю. Поярков, Е. Ю. Вахнов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2009. – № 99. – С. 67–69.
8. Бондарева, Т. А. Сравнительная оценка эффективности современных фторхинолонов при лечении экспериментальной туляремии / Т. А. Бондарева, В. Б. Калининский, И. В. Борисевич, Г. В. Барамзина, О. О. Фоменков // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – № 3 (97). – С. 43–45.
9. Бондарева, Т. А. Эффективность современных фторхинолонов при экстренной профилактике и лечении экспериментального сапа / Т. А. Бондарева, В. Б. Калининский, И. В. Борисевич, В. П. Бондарев, О. О. Фоменков // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329, № 11. – С. 78–79.
10. Бубнова, Н. А. Обобщенный опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей / Н. А. Бубнова, В. Н. Егорова. – СПб. : Альтер Эго, 2010. – 80 с.
11. Бургасова, О. А. Протективное влияние препарата «Бестим» на течение экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции / О. А. Бургасова, Н. Д. Юшук, Е. А. Воскресенская, Г. А. Ценева // Здоровье нации и среда обитания. – 2011. – № 6. – С. 27–29.
12. Варюшина, Е. А. Использование интерлейкина-1 бета для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей / Е. А. Варюшина, В. В. Москаленко, Т. П. Лебедева, А. Н. Бубнов, А. С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 439–448.
13. Долматова, Л. С. Исследование механизмов апоптоз модулирующего влияния термостабильного токсина *Yersinia pseudotuberculosis* и корригирующего действия экстракта из дальневосточных видов голотурий на нейтрофилы крыс *in vitro* / Л. С. Долматова, О. А. Заика, Е. Н. Недашковская, Н. Ф. Тимченко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 76–80.
14. Елькин, А. В. Исследование эффективности и переносимости ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулеза легких / А. В. Елькин : пособие для врачей. – СПб. : Альтер Эго, 2009. – 35 с.
15. Ерюхин, И. А. Проблема перитонита и абдоминальный сепсис / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 468–472.
16. Железникова, Г. Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г. Ф. Железникова // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 70–77.
17. Жукова, С. И. Проблема экстренной профилактики инфекционных болезней (обзор) / С. И. Жукова, В. А. Антонов, О. Б. Демьянова, Р. О. Абдрахманова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1 (45). – С. 24–31.

18. Земсков, В. М. Современная концепция и общие закономерности иммуномодулирующей терапии / В. М. Земсков, А. М. Земсков // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 1. – С. 26–34.
19. Иванова, И. А. Современное состояние вопроса и перспективы развития неспецифической профилактики холеры / И. А. Иванова, Н. Р. Телесманич, В. Д. Кругликов // Здоровье нации и среда обитания. – 2012. – № 4. – С. 15–17.
20. Илюхин, В. И. Перекрестно-реагирующие антигены патогенных буркхольдерий и некоторых опасных возбудителей инфекционных болезней / В. И. Илюхин, Д. В. Виктор, Н. Н. Пивень, А. В. Абраменко, В. Б. Тимошин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 2. – С. 14–19.
21. Караулов, А. В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях / А. В. Караулов // Лечащий врач. – 2000. – № 4. – С. 52–55.
22. Кветная, А. С. Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллезной и иерсиниозной инфекции у детей / А. С. Кветная, М. К. Бехтерева, Л. И. Железнова, О. С. Калиногорская // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – № 3–4. – С. 9–16.
23. Коготкова, О. И. Повышение эффективности антибиотикотерапии сибирской язвы в эксперименте / О. И. Коготкова, В. В. Оверченко, Е. И. Ефременко // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 12. – С. 27–30.
24. Красильников, И. В. Перспективы развития рынка рекомбинантных препаратов / И. В. Красильников // Фармацевтический вестник. – 2005. – Т. 16, № 379. – С. 26.
25. Кузнецов, Н. И. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 β и интерферона α -2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. И. Кузнецов, В. И. Кабанова, В. Г. Конусова, А. В. Жахов, А. С. Симбирцев, А. В. Семенов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 5. – С. 10–16.
26. Кузнецова, Р. Н. Особенности изменений местного иммунитета у больных с хроническим аденоидитом и возможности их коррекции препаратом имунофан / Р. Н. Кузнецова, В. В. Сысоев, Лебедев, А. А. Тутельян, А. А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 551–562.
27. Кузник, Б. И. Действие имунофана на уровень провоспалительных цитокинов и показатели системной воспалительной реакции у больных с острым гнойным перитонитом / Б. И. Кузник, М. Н. Цыбиков, И. Д. Лиханов, В. С. Борщевский, В. Л. Цепелев, Е. Ю. Масло, Н. Н. Цыбиков // Анналы хирургии. – 2012. – № 3. – С. 30–33.
28. Кукаркин, Н. Ю. Клинико-иммунологическая эффективность бестима у больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде : дис. ... канд. мед. наук / Н. Ф. Кукаркин. – Челябинск, 2006. – 157 с.
29. Лазарева, Д. Н. Иммуномодуляторы / Д. Н. Лазарева, Л. И. Самигуллина, Т. В. Моругова. – Уфа : Здравсохранение Башкортостана, 2012. – 258 с.
30. Лебедева, И. А. Гетерологичные вакцины как неспецифические иммуномодуляторы при экстренной профилактике экспериментального мелиоидоза / И. А. Лебедева // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 88.
31. Лебедева, И. А. Синтетические пептиды и рекомбинантные цитокины в схеме экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза / И. А. Лебедева, А. В. Топорков, С. И. Жукова, К. А. Ротов, Е. А. Снатенков // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 181–185.
32. Малеев, В. В. Экстренная профилактика и лечение опасных инфекционных болезней : методические рекомендации / В. В. Малеев, Г. Г. Онищенко, Ю. М. Федоров, В. В. Кутырев, И. В. Рыжко, В. В. Алексеев, А. Н. Куличенко, И. В. Малов, В. И. Покровский; под ред. В. В. Малеева. – М., 2009. – 128 с.
33. Мамчур, В. И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В. И. Мамчур, А. Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2–3. – С. 315–321.
34. Маркина, О. В. Влияние экстрактов растений на активность холерного токсина *Vibrio cholerae* / О. В. Маркина, Л. П. Алексеева, Н. В. Маркин, Н. Р. Телесманич // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 1. – С. 9–13.
35. Марченко, В. И. Терапевтический потенциал гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний человека / В. И. Марченко, Л. А. Денисов // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 59–62.
36. Мусалимова, Г. Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии / Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Д. С. Марков, Л. А. Воропаева, А. Р. Рахимзянов, Ю. М. Нагаева // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 14–20.
37. Недельская, С. Н. Инновационный подход к лечению и профилактике респираторных инфекций у детей с использованием бактериальных лизатов / С. Н. Недельская // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 5, № 26. – С. 79–83.
38. Немировская, Т. И. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации / Т. И. Немировская, В. П. Ковтун, М. В. Абрамцева, Н. В. Александрова, А. П. Тарасов, Р. Д. Салахова, В. А. Волков, В. А. Меркулов // Биопрепараты. – 2014. – № 3. – С. 19–26.

39. Николаева, Т. Н. Комплексные эффекты «сальмозана» и пробиотических бактерий рода *Lactobacillus* на естественную резистентность и адаптивный иммунный ответ экспериментальных животных / Т. Н. Николаева, Е. А. Григорьева, В. В. Козлов, А. В. Пронин // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1–2. – С. 81–86.
40. Омельченко, Н. Д. Современные аспекты неспецифической профилактики и лечения псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза / Н. Д. Омельченко, А. В. Филиппенко, Е. П. Дорошенко, И. А. Беспалова, И. А. Иванова, И. В. Морозова, А. Л. Трухачев, А. Л. Галичева // Национальные приоритеты России. – 2014. – Т. 3, № 13. – С. 80–84.
41. Островская, П. Ю. Глутоксим в комплексной терапии урогенитальных инфекций у пациентов репродуктивного возраста / П. Ю. Островская, Г. А. Флак, И. М. Корсунская, Н. И. Сюч // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия : Медицина. – 2011. – № 2. – С. 139–146.
42. Поддубняк, О. П. Оценка клинической эффективности и иммуномодулирующего действия беталейкина в комплексном лечении туберкулеза легких у впервые выявленных больных / О. П. Поддубняк, Л. А. Галицкий, А. С. Симбирцев, А. В. Степанов // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 48–53.
43. Санин, А. В. Опыт применения препарата сальмозан / А. В. Санин, И. К. Васильев, Д. В. Божков // Ветеринария Кубани. – 2007. – № 5. – С. 23–24.
44. Семаш, Н. А. Адьювантная терапия внебольничной пневмонии / Н. А. Семаш, А. С. Белевский, Н. И. Вязьменова // Лечебное дело. – 2011. – № 4. – С. 50–54.
45. Семенов, В. М. Руководство по инфекционным болезням / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, В. М. Козин, И. В. Жильцов, Д. В. Пискун, С. К. Зенькова, Д. М. Семенов, И. В. Кучко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 744 с.
46. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-1. Физиология, патология, клиника / А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2011. – 480 с.
47. Тимченко, В. Н. Опыт применения виферона в комплексной терапии детей, больных псевдотуберкулезом / В. Н. Тимченко, Н. М. Калинина, Е. В. Баракина, Е. Б. Павлова, О. В. Булина, Н. И. Давыдова, Н. В. Бычкова, Г. С. Брагина // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1–2. – С. 159–165.
48. Титов, Л. П. Использование продигоизана и тактивина в лечении больных хроническими клебсиеллезами / Л. П. Титов, А. И. Картель, Ж. Г. Шабан // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 5. – С. 46–49.
49. Федоров, Ю. Н. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии / Ю. Н. Федоров, В. И. Ключкина, М. Н. Романенко, О. А. Богомолова, А. Н. Денисенко // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2015. – № 3–1 (86). – С. 84–87.
50. Филиппенко, А. В. Некоторые аспекты неспецифической профилактики и лечения особо опасных инфекций / А. В. Филиппенко, Н. Д. Омельченко, И. А. Иванова, И. А. Беспалова, Е. П. Дорошенко, А. Л. Галичева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 5. – С. 111–116.
51. Хабарова, И. А. Экстренная профилактика экспериментального мелиоидоза с использованием синтетических иммуномодуляторов и гетерологичных вакцин / И. А. Хабарова, А. В. Топорков, Д. В. Викторов, С. И. Жукова, К. А. Ротов, Е. А. Снатенков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 340–350.
52. Хаитов, Р. М. Иммуноterapia : руководство для врачей / Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллахано. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 672 с.
53. Ценева, Г. Я. Влияние рекомбинантного интерлейкина 1 β на экспериментальный псевдотуберкулезный процесс / Г. Я. Ценева, Т. Е. Демакова, А. С. Симбирцев, Е. А. Воскресенская, Н. Н. Курова, И. А. Чмырь, Л. А. Липатова // Инфекционные болезни : современные проблемы диагностики и лечения : мат-лы Российской научно-практической конференции. – М.-СПб : Династия, 2008. – С. 282–283.
54. Цыркунов, В. М. Противозидемические мероприятия в очагах инфекционных болезней : учебное пособие / под ред. Г. Н. Чистенко. – Мн. : Белорусский государственный медицинский университет, 2006. – 324 с.
55. Шпотин, В. П. Эффективность иммунофана в коррекции цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом / В. П. Шпотин, Х. М. Галимзянов, Н. В. Еремина, А. И. Проскурин // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 185–188.
56. Юшков, В. В. Фармакология иммунокорректоров / В. В. Юшков, Т. А. Юшкова, А. С. Ларионов. – Екатеринбург : Уральский центр медицинской и фармацевтической информации, 2005. – 163 с.
57. Barnes, J. L. Adaptive immunity in melioidosis : a possible role for T cells in determining outcome of infection with *Burkholderia pseudomallei* / J. L. Barnes, J. Warner, W. Melrose, D. Durrheim, R. Speare, J. C. Reeder, N. Ketheesan // Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 22–28.
58. Dance, D. Treatment and prophylaxis of melioidosis / D. Dance // Internation. J. of Antimicrobial Agents. – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 310–318.
59. Daya, M. Pulmonary disease from biological agents : anthrax, plague, Q fever and tularemia / M. Daya, Y. Nakamura // Crit. Care Clin. – 2005. – Vol. 21, № 4. – P. 747–763.
60. Cheng, A. C. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor for treatment of septic shock due to melioidosis / A. C. Cheng, D. P. Stephens, N. M. Anstey, B. J. Currie // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 1. – P. 32–37.

61. Cheng, A. C. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand / A. C. Cheng, D. Limmathurotsakul, W. Chierakul, N. Getchalarat, V. Wuthiekanun, D. P. Stephens, N. P. Day, N. J. White, W. Chaowagul, B. J. Currie, S. J. Peacock // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 308–314.
62. Cheng, A. C. Granulocyte colony-stimulating factor and in vitro whole blood model of melioidosis / A. C. Cheng, P. Dasari, B. Y. Currie // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 205–207.
63. Chitu, V. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation / V. Chitu, E. Stanley // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – № 18. – P. 39–48.
64. Garcia, A. E. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes / A. E. Garcia, G. Osapay, P. A. Tran, J. Yuan // *Selsted ME. Infect Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 12. – P. 5883–5891.
65. Haque, A. Role of T cells in innate and adaptive immunity against murine *Burkholderia pseudomallei* infection / A. Haque, A. Easton, D. Smith, A. O'Garra, N. Van Rooijen, G. Lertmemongkolchai, R. W. Titball, G. J. Bancroft // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 3. – P. 370–379.
66. Lauw, F. N. The CXC chemokines gamma interferon (IFN-gamma) – inducible protein 10 and monokine induced by IFN-gamma are released during severe melioidosis / F. N. Lauw, A. J. Simpson, J. M. Prins, S. J. van Deventer, W. Chaowagul, N. J. White, T. van der Poll // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 2034–2042.
67. Nicamp, F. P. Principles of Immunopharmacology / F. P. Nicamp, M. J. Parnham. – Springer, 2011. – 760 p.
68. Pammit, M. A. Intranasal interleukin-12 treatment promotes antimicrobial clearance and survival in pulmonary *Francisella tularensis* subsp. *novicida* infection / M. A. Pammit // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 12. – P. 4513–4519.
69. Propst, K. L. Immunotherapy markedly increases the effectiveness of antimicrobial therapy for treatment of *Burkholderia pseudomallei* infection / K. L. Propst, R. M. Troyer, L. M. Kelliham, H. P. Schweizer, S. W. Dow // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 1785–1792.
70. Santanirand, P. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei* / P. Santanirand, V. S. Harley, D. A. Dance, B. S. Drasar, G. J. Bancroft // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3593–3600.
71. Sharm, A. Vibriocidal activity of certain medicinal plants in Indian folklore medicine by tribals of Mahakoshal region of central India / A. Sharm, V. K. Patel, A. N. Chaturvedi // *Indian J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 129–133.
72. Skyberg, J. A. Nasal acai polysaccharides potential innate immunity to protect against pulmonary *Francisella tularensis* and *Burkholderia pseudomallei* infections / J. A. Skyberg // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. e1002587.
73. Stephens, D. P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock / D. P. Stephens, J.H. Thomas, A. Higgins, M. Bailey, N. M. Anstey, B. J. Currie, A. C. Cheng // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 448–454.
74. Utaisincharoen, P. Induction of iNOS expression and antimicrobial activity by interferon (IFN)-beta is distinct from IFN-gamma in *Burkholderia pseudomallei* infected mouse macrophages / P. Utaisincharoen, N. Anuntagool, S. Arjcharoen, K. Limposuvan, P. Chisuria, S. Sirisinha // *Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 136, № 2. – P. 277–283.
75. Wiersinga, W. J. Endogenous interleukin-18 improves the early antimicrobial host response in severe melioidosis / W. J. Wiersinga, K. U. Wieland, H. J. V. van der Windt, A. de Bourg, S. Florin, A. Dondorp, N. P. Day, S. J. Peacock, T. van der Poll // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, № 8. – P. 3739–3746.
76. Wiersinga, W. J. Melioidosis : insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei* / W. J. Wiersinga, T. van der Poll, N. J. White, N. P. Day, S. G. Koh, S. J. Peacock // *Europ. J. Clin. Microbiol and Inf. Dis.* – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 379–388.
77. Xiao, B. G. Cell biology and clinical promise of G-CSF : immunomodulation and neuroprotection / B. G. Xiao, C. Z. Lu, H. Lin // *J. Cel. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 1272–1290.
78. Yamasaki, S. Inhibition of virulence potential of *Vibrio cholerae* by natural compounds / S. Yamasaki, M. Asakura, S. B. Neogi, A. Hinenoya, E. Iwaoka, S. Aoki // *Indian J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 133, № 2. – P. 232–239.

References

1. Aref'eva E. V., Babusenko M. S., Baryshev E. M., Bobreshov D. A., Boreyko V. Ya., Vereskun A. V., Glebov V. Yu., Efimova A. A., Zheleznov A. A., Kozacha V. M., Korovin A. I., Kotosonov A. S., Lisitsa B. N., Molchanov S. A., Morozova O. A., Oltyan I. Yu., Papkov S. V., Posokhov N. N., Sosunov I. V., Khalimova A. S., Chesnokov V. M. Problemy zashchity naseleniya i territoriy v chrezvychaynykh situatsiyakh v usloviyakh sovremennykh vyzovov i ugroz. Spravochnoe posobie [Problems of protection of the population and territories in emergency situations in the context of modern challenges and threats. Reference guide]. Ed. I. V. Sosunov. Moscow, Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut po problemam grazhdanskoy oborony i chrezvychaynykh situatsiy MChS Rossii [All-Russian Research Institute for Civil Defense and Emergencies EMERCOM of Russia], 2017, 452 p.

2. Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Vorob'ev A. N., Fetisova L. V., Popov V. F., Nesvizhskiy Yu. V., Meskina E. R., Afanas'ev M. S., Man'ko T. N., Rubal'skiy O. V. Interferonoterapiya infektsionnykh zabolevaniy – sostoyanie problemy i perspektivy [Interferon therapy of infectious diseases – state of the problem and prospects]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2005, no. 6, pp. 94–99.
3. Barinov O. V., Konusova V. G., Salamatov A. V., Kotiv B. N., Simbirtsev A. S. Ispol'zovanie lyuminolzavisimoy khemilyuminestsentsii dlya otsenki funktsional'noy aktivnosti fagotsitarnoy sistemy pri lechenii rekombinantnym interleykinom-1 beta gnoyno-destruktivnykh zabolevaniy legkikh i plevry [The use of luminol-dependent chemiluminescence to assess the functional activity of the phagocytic system in the treatment of recombinant interleukin-1 beta purulent-destructive diseases of the lungs and pleura]. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian immunological journal], 2010, vol. 4 (13), no. 1, pp. 68–76.
4. Baymuradov F. U. Novyy immunomoduliruyushchiy preparat glutoksim kak sredstvo profilaktiki i terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy v obshchey vrachebnoy praktike. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [New immunomodulating drug Glutoxim as a means of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in general practice. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2003, 21 p.
5. Bezpalko Yu. V., Ziganshin O. R., Ryshkov V. L., Kolobov A. A., Simbirtsev A. S. Bestim i betaleykin v kompleksnoy terapii khronicheskoy gonokokkovoy infektsii mochepolovnykh organov u zhenshchin [Bestim and betaleykin in the complex therapy of chronic gonococcal infection of the urinary organs in women]. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation], 2008, vol. 7, no. 4, pp. 58–62.
6. Beniova S. N., Markelova E. V. Immunokorreksiya retsidiviruyushchego techeniya psevdotuberkuleza u detey [Immunocorrection of recurrent pseudotuberculosis in children]. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation], 2003, vol. 2, no. 3, pp. 13–17.
7. Bondareva T. A., Poyarkov A. Yu., Vakhnov E. Yu. Ispol'zovanie polioksidoniya v kompleksnom lechenii generalizovannykh form eksperimental'noy chumy [The use of polyoxidonium in the complex treatment of generalized forms of experimental plague]. Problemy osobo opasnykh infektsiy [Problems of especially dangerous infections], 2009, no. 99, pp. 67–69.
8. Bondareva T. A., Kalininskiy V. B., Borisevich I. V., Baramzina G. V., Fomenkov O. O. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti sovremennykh florkhinolonov pri lechenii eksperimental'noy tulyaremii [Comparative evaluation of the effectiveness of modern fluoroquinolones in the treatment of experimental tularemia]. Problemy osobo opasnykh infektsiy [Problems of especially dangerous infections], 2008, no. 3 (97), pp. 43–45.
9. Bondareva T. A., Kalininskiy V. B., Borisevich I. V., Bondarev V. P., Fomenkov O. O. Effektivnost' sovremennykh florkhinolonov pri ekstretnoy profilaktike i lechenii eksperimental'nogo sapa [The effectiveness of modern fluoroquinolones in emergency prevention and treatment of experimental glanders]. Voенно-meditsinskiy zhurnal [Military Medical Journal], 2008, vol. 329, no. 11, pp. 78–79.
10. Bubnova N. A., Egorova V. N. Obobshchennyy opyt primeneniya ronkoleykina (rekombinantnogo interleykina-2) v lechenii khirurgicheskikh zabolevaniy: posobie dlya vrachey [Generalized experience of using Roncoleukin (recombinant interleukin-2) in the treatment of surgical diseases: a manual for doctors]. Saint Petersburg, Alter ego, 2010, 80 p.
11. Burgasova O. A., Yushuk N. D., Voskresenskaya E. A., Tseneva G. A. Protektivnoe vliyanie preparata «Bestim» na techenie eksperimental'noy psevdotuberkuleznoy infektsii [The protective effect of the drug “Bestim” on the course of experimental pseudotuberculosis infection]. Zdorov'e natsii i sreda obitaniya [Nation Health and Habitat], 2011, no. 6, pp. 27–29.
12. Varyushina E. A., Moskalenko V. V., Lebedeva T. P., Bubnov A. N., Simbirtsev A. S. Ispol'zovanie interleykina-1 beta dlya mestnogo lecheniya gnoyno-nekroticheskikh porazheniy nizhnikh konechnostey [The use of interleukin-1 beta for the local treatment of purulent-necrotic lesions of the lower extremities]. Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology], 2008, vol. 10, no. 4–5, pp. 439–448.
13. Dolmatova L. S., Zaika O. A., Nedashkovskaya E. N., Timchenko N. F. Issledovanie mekhanizmov apoptozmoduliruyushchego vliyaniya termostabil'nogo toksina Yersinia pseudotuberculosis i korriruyushchego deystviya ekstrakta iz dal'nevostochnykh vidov goloturiy na neytrofil'y krys in vitro [Investigation of the mechanisms of the apoptosis modulating effect of the thermostable toxin Yersinia pseudotuberculosis and the corrective effect of the extract from Far Eastern species of holothuria on rat neutrophils in vitro]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal], 2010, no. 3, pp. 76–80.
14. El'kin A. V. Issledovanie effektivnosti i perenosimosti ronkoleykina pri lechenii progressiruyushchego tuberkuleza legkikh [Study of the efficacy and tolerability of Roncoleukin in the treatment of advanced pulmonary tuberculosis]. Posobie dlya vrachey [Manual for doctors]. Saint Petersburg, Alter Ego, 2009, 35 p.
15. Eryukhin I. A., Shlyapnikov S. A. Problema peritonita i abdominal'nyy sepsis [The problem of peritonitis and abdominal sepsis]. Consilium medicum, 2005, vol. 7, no. 6, pp. 468–472.
16. Zhelezniukova G. F. Rol' tsitokinov v patogeneze i diagnostike infektsionnykh zabolevaniy [The role of cytokines in the pathogenesis and diagnosis of infectious diseases]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2008, vol. 6, no. 3, pp. 70–77.

17. Zhukova S. I., Antonov V. A., Dem'yanova O. B., Abdrakhmanova R. O. Problema ekstremnoy profilaktiki infektsionnykh bolezney (obzor) [The problem of emergency prevention of infectious diseases (review)]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Medical Journal], 2015, no. 1 (45), pp. 24–31.
18. Zemskov V. M., Zemskov A. M. Sovremennaya kontseptsiya i obshchie zakonomernosti immunomoduliruyushchey terapii [Modern concept and general patterns of immunomodulatory therapy]. *Uspekhi sovremennoy biologii* [Successes of modern biology], 2014, vol. 134, no. 1, pp. 26–34.
19. Ivanova I. A., Telesmanich N. R., Kruglikov V. D. Sovremennoe sostoyanie voprosa i perspektivy razvitiya nespetsificheskoy profilaktiki kholyery [The current state of the issue and the prospects for the development of non-specific cholera prevention]. *Zdorov'e natsii i sreda obitaniya* [Nation Health and Habitat], 2012, no. 4, pp. 15–17.
20. Ilyukhin V. I., Viktorov D. V., Piven' N. N., Abramenko A. V., Timoshin V. B. Perekrestno-reagiruyushchie antigeny patogennykh burkholderiy i nekotorykh opasnykh vozбудiteley infektsionnykh bolezney [Cross-reactive antigens of pathogenic Burkholderia and some dangerous pathogens of infectious diseases]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2005, no. 2, pp. 14–19.
21. Karaulov A. V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' primeneniya imunofana pri oportunisticheskikh infektsiyakh [Clinical and immunological efficacy of imunofan for opportunistic infections]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2000, no. 4, pp. 52–55.
22. Kvetnaya A. S., Bekhtereva M. K., Zheleznova L. I., Kalinogorskaya O. S. Primenenie tsikloferona v kompleksnoy terapii sal'monelleznoy i yersinioznoy infektsii u detey [The use of cycloferon in the treatment of salmonella and yersiniosis infections in children]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], 2012, no. 3–4, pp. 9–16.
23. Kogotkova O. I., Overchenko V. V., Efremenko E. I. Povyshenie effektivnosti antibiotikoterapii sibirskoy yazvy v eksperimente [Improving the effectiveness of antibiotic treatment of anthrax in the experiment]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], 2002, vol. 47, no. 12, pp. 27–30.
24. Krasil'nikov I. V. Perspektivy razvitiya rynka rekombinantnykh preparatov [Prospects for the development of the market of recombinant drugs]. *Farmatsevticheskiy vestnik* [Pharmaceutical Herald], 2005, vol. 16, no. 379, p. 26.
25. Kuznetsov N. I., Kabanova V. I., Konusova V. G., Zhakhov A. V., Simbirtsev A. S., Semenov A. V. Rezul'taty ispol'zovaniya rekombinantnykh preparatov interleykina-1 β i interferona α -2b v terapii bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Application of interleukin-1 β and interferon α -2b recombinant drugs in therapy of chronic viral hepatitis C patients]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical perspectives in gastroenterology and hepatology], 2006, no. 5, pp. 10–16.
26. Kuznetsova R. N., Sysoev V. V., Lebedev A. V., Tutel'yan A. A., Totolyan A. A. Osobennosti izmeneniy mestnogo immuniteta u bol'nykh s khronicheskim adenoiditom i vozmozhnosti ikh korrektsii preparatom imunofan [Features of changes in local immunity in patients with chronic adenoiditis and the possibility of their correction with Imunofan]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2008, vol. 10, no. 6, pp. 551–562.
27. Kuznik B. I., Tsybikov M. N., Likhanov I. D., Borshchevskiy V. S., Tsepelev V. L., Maslo E. Yu., Tsybikov N. N. Deystvie imunofana na uroven' provospalitel'nykh tsitokinov i pokazateli sistemnoy vospalitel'noy reaktsii u bol'nykh s ostrym gnoynym peritonitom [Effect of imunofan on the level of pro-inflammatory cytokines and indicators of systemic inflammatory response in patients with acute purulent peritonitis]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery], 2012, no. 3, pp. 30–33.
28. Kukarkin N. Yu. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' bestima u bol'nykh vtorichnym pielonefritom v rannem posleoperatsionnom periode. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and immunological efficacy of bestim in patients with secondary pyelonephritis in the early postoperative period. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 2006, 157 p.
29. Lazareva D. N., Samigullina L. I., Morugova T. V. Immunomodulyatory [Immunomodulators]. Ufa, Zdravookhraneniye Bashkortostana [Bashkortostan Health Care], 2012, 258 p.
30. Lebedeva I. A. Geterologichnye vaksiny kak nespetsificheskie immunomodulyatory pri ekstremnoy profilaktike eksperimental'nogo melioidoza [Heterologous vaccines as non-specific immunomodulators in the emergency prevention of experimental melioidosis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2017, vol. 16, no. 3, pp. 88.
31. Lebedeva I. A., Toporkov A. V., Zhukova S. I., Rotov K. A., Sntenkov E. A. Sinteticheskie peptidy i rekombinantnye tsitokiny v skheme ekstremnoy profilaktiki eksperimental'nogo melioidoza [Synthetic peptides and recombinant cytokines in the scheme of emergency prophylaxis of experimental melioidosis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2016, vol. 15, no. 2, pp. 181–185.
32. Maleev V. V., Onishchenko G. G., Fedorov Yu. M., Kutyrev V. V., Ryzhko I. V., Alekseev V. V., Kulichenko A. N., Malov I. V., Pokrovskiy V. I. Ekstrennaya profilaktika i lechenie opasnykh infektsionnykh bolezney. Metodicheskie rekomendatsii [Emergency prevention and treatment of dangerous infectious diseases. Guidelines]. Ed. V. V. Maleev. Moscow, 2009, 128 p.
33. Mamchur V. I., Levykh A. E. Defenziny – endogennye peptidy s antiinfektsionnymi i protivoopukholevymi svoystvami (obzor literatury) [Defensins – endogenous peptides with anti-infective and anti-tumor properties (literature review)]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* [Tauride Medical and Biological Herald], 2012, vol. 15, no. 2–3, pp. 315–321.

34. Markina O. V., Alekseeva L. P., Markin N. V., Telesmanich N. R. Vliyanie ekstraktov rasteniy na aktivnost' kholernogo toksina *Vibrio cholerae* [The effect of plant extracts on the activity of the cholera toxin *Vibrio cholerae*]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2013, no. 1, pp. 9–13.
35. Marchenko V. I., Denisov L. A. Terapevticheskiy potentsial granulotsitarnogo koloniestimuliruyushchego faktora v lechenii infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy cheloveka [Therapeutic potential of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of infectious and inflammatory human diseases]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2006, vol. 4, no. 2, pp. 59–62.
36. Musalimova G. G., Saperov V. N., Markov D. S., Voropaeva L. A., Rakhimzyanov A. R., Nagaeva Yu. M. Kliniko-immunologicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya rekombinantnogo interleykina-2 cheloveka (ronkoleykina) v kompleksnom lechenii pnevmoniy mikoplazmennoy i khlamidiynoy etiologii [Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of the use of recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin) in the complex treatment of pneumonia of mycoplasma and chlamydia etiology]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2009, vol. 1, no. 2, pp. 14–20.
37. Nedel'skaya S. N. Innovatsionnyy podkhod k lecheniyu i profilaktike respiratornykh infektsiy u detey s ispol'zovaniem bakterial'nykh lizatov [Innovative approach to the treatment and prevention of respiratory infections in children using bacterial lysates]. *Zdorov'e rebenka* [Child health], 2010, vol. 5, no. 26, pp. 79–83.
38. Nemirovskaya T. I., Kovtun V. P., Abramtseva M. V., Aleksandrova N. V., Tarasov A. P., Salakhova R. D., Volkov V. A., Merkulov V. A. Immunomodulyatory bakterial'noy prirody, zaregistrirrovannye v Rossiyskoy Federatsii [Immunomodulators of bacterial nature, registered in the Russian Federation]. *Biopreparaty* [Biologics], 2014, no. 3, pp. 19–26.
39. Nikolaeva T. N., Grigor'eva E. A., Kozlov V. V., Pronin A. V. Kompleksnyye efekty "sal'mozana" i probioticheskikh bakteriy roda *Lactobacillus* na estestvennyuyu rezistentnost' i adaptivnyy immunnyy otvet eksperimental'nykh zhivotnykh [The combined effects of "salmozan" and probiotic bacteria of the genus *Lactobacillus* on the natural resistance and adaptive immune response of experimental animals]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2010, vol. 12, no. 1–2, pp. 81–86.
40. Omel'chenko N. D., Filippenko A. V., Doroshenko E. P., Bupalova I. A., Ivanova I. A., Morozova I. V., Trukhachev A. L., Galicheva A. L. Sovremennyye aspekty nespetsificheskoy profilaktiki i lecheniya psevdotuberkuleza i kishchnogo yersinioza [Modern aspects of non-specific prevention and treatment of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis]. *Natsional'nyy priorityety Rossii* [National priorities of Russia], 2014, vol. 3, no. 13, pp. 80–84.
41. Ostrovskaya P. Yu., Flaks G. A., Korsunskaya I. M., Syuch N. I. Glutoksim v kompleksnoy terapii urogenital'nykh infektsiy u patsientov reprodukivnogo vozrasta [Glutoxim in the treatment of urogenital infections in patients of reproductive age]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya: meditsina* [Bulletin of St. Petersburg University. Series: medicine], 2011, no. 2, pp. 139–146.
42. Poddubnyak O. P., Galitskiy L. A., Simbirtsev A. S., Stepanov A. V. Otsenka klinicheskoy effektivnosti i immunomoduliruyushchego deystviya betaleykina v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkikh u vperveyye vyyavlennykh bol'nykh [Evaluation of the clinical efficacy and immunomodulatory effects of betaleukin in the complex treatment of pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2007, vol. 6, no. 4, pp. 48–53.
43. Sanin A. V., Vasil'ev I. K., Bozhkov D. V. Opyt primeneniya preparata sal'mozan [Experience with salmozan]. *Veterinariya Kubani* [Veterinary Kuban], 2007, no. 5, pp. 23–24.
44. Semash N. A., Belevskiy A. S., Vyaz'menova N. I. Ad'yuvantnaya terapiya vnebol'nichnoy pnevmonii [Adjuvant therapy of community-acquired pneumonia]. *Lechebnoye delo* [Medical business], 2011, no. 4, pp. 50–54.
45. Semenov V. M., Dmitrachenko T. I., Kozin V. M., Zhil'tsov I. V., Piskun D. V., Zen'kova S. K., Semenov D. M., Kuchko I. V. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam [Infectious Disease Guide]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2008, 744 p.
46. Simbirtsev A. S. Interleykin-1. Fiziologiya, patologiya, klinika [Interleukin-1. Physiology, pathology, clinic]. Saint Petersburg, Folio, 2011, 480 p.
47. Timchenko V. N., Kalinina N. M., Barakina E. V., Pavlova E. B., Bulina O. V., Davydova N. I., Bychkova N. V., Bragina G. S. Opyt primeneniya viferona v kompleksnoy terapii detey, bol'nykh psevdotuberkulezom [Experience of using Viferon in the treatment of children with pseudotuberculosis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2013, vol. 12, no. 1–2, pp. 159–165.
48. Titov L. P., Kartel' A. I., Shaban Zh. G. Ispol'zovanie prodigiozana i taktivina v lechenii bol'nykh khronicheskimi klebsiellami [Use of Prodigiosan and Tactivin in the Treatment of Patients with Chronic Klebsiella infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2001, no. 5, pp. 46–49.
49. Fedorov Yu. N., Klyukina V. I., Romanenko M. N., Bogomolova O. A., Denisenko A. N. Strategiya i printsipy immunokorreksii i immunomoduliruyushchey terapii [Strategy and principles of immunocorrection and immunomodulatory therapy]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo* [Vestnik of Yaroslav the Wise Novgorod State University], 2015, no. 3–1 (86), pp. 84–87.

50. Filippenko A. V., Omel'chenko N. D., Ivanova I. A., Bepalova I. A., Doroshenko E. P., Galicheva A. L. Nekotorye aspekty nespetsificheskoy profilaktiki i lecheniya osobo opasnykh infektsiy [Some aspects of non-specific prevention and treatment of especially dangerous infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2015, no. 5, pp. 111–116.
51. Khabarova I. A., Toporkov A. V., Viktorov D. V., Zhukova S. I., Rotov K. A., Snatenkov E. A. Ekstrennaya profilaktika eksperimental'nogo melioidoza s ispol'zovaniem sinteticheskikh immunomodulyatorov i geterologichnykh vaksyn [Emergency prevention of experimental melioidosis using synthetic immunomodulators and heterologous vaccines]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine], 2018, vol. 22, no. 3, pp. 340–350.
52. Khaitov R. M., Ataulakhanov R. I. Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey [Immunotherapy. A guide for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 672 p.
53. Tseneva G. Ya., Demakova T. E., Simbirtsev A. S., Voskresenskaya E. A., Kurova N. N., Chmyr' I. A., Lipatova L. A. Vliyanie rekombinantnogo interleykina 1 β na eksperimental'nyy psevdotuberkuleznyy protsess [The effect of recombinant interleukin 1 β on an experimental pseudotuberculosis process]. *Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Infektsionnye bolezni: sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya"* [Materials of the Russian scientific-practical conference "Infectious diseases: modern problems of diagnosis and treatment"]. Moscow, Saint Petersburg, 2008, pp. 282–283.
54. Tsyrukunov V. M. Protivoepidemicheskie meropriyatiya v ochagakh infektsionnykh bolezney: Uchebnoe posobie / pod redaktsiyey G. N. Chistenko [Anti-epidemic measures in the foci of infectious diseases: Study Guide]. Ed. G.N. Chistenko. Minsk, Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Belarusian State Medical University], 2006, 324 p.
55. Shpotin V. P., Galimzyanov Kh. M., Eremina N. V., Proskurin A. I. Effektivnost' imunofana v korrektsii tsi-tokinovogo statusa u bol'nykh khronicheskim gnoinym srednim otitom [The immunofan efficiency in the correction of cytokine status in patients with chronic purulent otitis media], *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 3, pp. 185–188.
56. Yushkov V. V., Yushkova T. A., Larionov A. S. Farmakologiya immunokorrektorov [Immunocorrector Pharmacology]. Ekaterinburg, Ural'skiy tsentr meditsinskoy i farmatsevticheskoy informatsii [Ural Center for Medical and Pharmaceutical Information], 2005, 163 p.
57. Barnes J. L., Warner J., Melrose W., Durrheim D., Speare R., Reeder J. C., Ketheesan N. Adaptive immunity in melioidosis: a possible role for T cells in determining outcome of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Clin. Immunol.*, 2004, vol. 113, no. 1, pp. 22–28.
58. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Internation. J. of Antimicrobial Agents*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 310–318.
59. Daya M., Nakamura Y. Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever and tularemia. *Crit. Care. Clin.*, 2005, vol. 21, no. 4, pp. 747–763.
60. Cheng A. C., Stephens D. P., Anstey N. M., Currie B. J. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor for treatment of septic shock due to melioidosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, vol. 38, no. 1, pp. 32–37.
61. Cheng A. C., Limmathurotsakul D., Chierakul W., Getchalarat N., Wuthiekanun V., Stephens D. P., Day N. P., White N. J., Chaowagul W., Currie B. J., Peacock S. J. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, no. 3, pp. 308–314.
62. Cheng A. C., Dasari P., Currie B. Y. Granulocyte colony-stimulating factor and in vitro whole blood model of melioidosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2004, vol. 23, no. 3, pp. 205–207.
63. Chitu V., Stanley E. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006, no. 18, pp. 39–48.
64. Garcia A. E., Osapay G., Tran P. A., Yuan J. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes. *Selsted ME. Infect Immun.*, 2008, vol. 76, no. 12, pp. 5883–5891.
65. Haque, A., Easton A., Smith D., O'Garra A., Van Rooijen N., Lertmemongkolchai G., Titball R. W., Bancroft G. J. Role of T cells in innate and adaptive immunity against murine *Burkholderia pseudomallei* infection. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 193, no. 3, pp. 370–379.
66. Lauw F. N., Simpson A. J., Prins J. M., van Deventer S. J., Chaowagul W., White N. J., van der Poll T. The CXC chemokines gamma interferon (IFN-gamma) – inducible protein 10 and monokine induced by IFN-gamma are released during severe melioidosis. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, pp. 2034–2042.
67. Nicamp F. P., Pamham M. J. Principles of Immunopharmacology. Springer, 2011, 760 p.
68. Pammit M. A. Intranasal interleukin-12 treatment promotes antimicrobial clearance and survival in pulmonary *Francisella tularensis* subsp. *novicida* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, vol. 48, no. 12, pp. 4513–4519.
69. Propst K. L., Troyer R. M., Kelliham L. M., Schweizer H. P., Dow S. W. Immunotherapy markedly increases the effectiveness of antimicrobial therapy for treatment of *Burkholderia pseudomallei* infection. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2010, vol. 54, no. 5, pp. 1785–1792.

70. Santanirand P., Harley V. S., Dance D. A., Drasar B. S., Bancroft G. J. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, pp. 3593–3600.
71. Sharm, A., Patel V. K., Chaturvedi A. N. Vibriocidal activity of certain medicinal plants in Indian folklore medicine by tribals of Mahakoshal region of central India. *Indian J. Pharmacol.*, 2009, vol. 41, no. 3, pp. 129–133.
72. Skyberg J. A. Nasal acai polysaccharides potential innate immunity to protect against pulmonary *Francisella tularensis* and *Burkholderia pseudomallei* infections. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 3, e 1002587.
73. Stephens D. P., Thomas J. H., Higgins A., Bailey M., Anstey N. M., Currie B. J., Cheng A. C. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 2, pp. 448–454.
74. Utasincharoen P., Anuntagool N., Arjcharoen S., Limposuvan K., Chisuria P., Sirisinha S. Induction of iNOS expression and antimicrobial activity by interferon (IFN)-beta is distinct from IFN-gamma in *Burkholderia pseudomallei* infected mouse macrophages. *Exp. Immunol.*, 2004, vol. 136, no. 2, pp. 277–283.
75. Wiersinga W. J., Wieland K. U., van der Windt H. J. V., de Bourg A., Florkin S., Dondorp A., Day N. P., Peacock Sh. J., van der Poll T. Endogenous interleukin-18 improves the early antimicrobial host response in severe melioidosis. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, no. 8, pp. 3739–3746.
76. Wiersinga W. J., van der Poll T., White N. J., Day N. P., Koh S. G., Peacock S. J. Melioidosis: insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *Europ. J. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 4, pp. 379–388.
77. Xiao B. G., Lu C. Z., Lin H. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection. *J. Cel. Mol. Med.*, 2007, vol. 11, no. 6, pp. 1272–1290.
78. Yamasaki S., Asakura M., Neogi S. B., Hinenoya A., Iwaoka E., Aoki S. Inhibition of virulence potential of *Vibrio cholerae* by natural compounds. *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 133, no. 2, pp. 232–239.

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

УДК 616.62-007.271-089

DOI 10.17021/2019.14.3.36.45

© Ф.Г. Колпациниди, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.Т. Мустафаев,
А.И. Боков, Ф.Р. Асфандияров, Н.Б. Забродина, 2019

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУР УРЕТРЫ

Колпациниди Федор Георгиевич, ассистент кафедры урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: fedor_dr@mail.ru.

Кызласов Павел Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра урологии и андрологии, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, главный внештатный уролог ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: 499-190-95-68, e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru.

Мартов Алексей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: martovalex@mail.ru.

Мустафаев Али Тельман оглы, аспирант кафедры урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.mustafayevat@gmail.com.

Боков Алексей Иванович, ассистент кафедры урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.bokov@bk.ru.