

# Отчет о применении Рекицена - РД у пациентов с часто рецидивирующими воспалительными процессами различной локализации.

КИРОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

2000г.

Ранее установлено, что биологически активный комплекс, состоящий из пшеничных отрубей, ферментированных винными дрожжами в процессе их роста на отрубях, и минералов артезианской воды, названный Рекиценом - РД, обладает широким спектром оздоровительных эффектов. Так, данный препарат восстанавливает микрофлору кишечника, обладает детоксицирующим действием, устраняет гипергликемию и гиперлиппротеидемию, эффективен при лечении аллергических заболеваний и патологии желудочно-кишечного тракта, активизирует гуморальный иммунитет при тяжелом инфекционном процессе (табл. 1).

Вместе с тем, недостаточно изучены иммуностропные и противовоспалительные эффекты Рекицена - РД, в частности, при заболеваниях, основу которых составляет часто рецидивирующий воспалительный процесс различной локализации. При этих заболеваниях не проводилось комплексного изучения влияния данной биологически активной добавки (БАД) на состояние лимфатической системы, показатели иммунного статуса и количественные параметры провоспалительных цитокинов. Что и явилось целью настоящего исследования.

Таблица 1.

## Эффекты Рекицена – РД.

<b>1. Восстанавливает микрофлору кишечника.</b>
<b>2. Обладает детоксицирующим действием.</b>
<b>3. Восстанавливает углеводный и липидный обмен.</b>
<b>4. Оказывает иммуномодулирующие эффекты при аллергическом и инфекционном процессе.</b>
<b>5. Восстанавливает пищеварительный гомеостаз.</b>

## Материалы и методы.

Исследование проведено у 19 пациентов с часто рецидивирующими воспалительными процессами различной локализации (у 10 чел. - это частые ОРЗ и герпетические высыпания на лице, у 3 чел. - это хронический тонзиллит, у 3 чел. - это пиодермия, у 1 чел. - это наличие выраженной лимфаденопатии, у 1 - хронический гастрит, у 1 - остеохондроз). В 2 случаях представленные варианты патологии сочетались с урогенитальным хламидиозом и длительной субфебрильной температурой. Возраст обследуемых колебался с 13 до 54 лет.

У обследуемых осуществляли пальпаторную оценку лимфатических узлов (затылочных, передне- и заднешейных, подчелюстных, надключичных и подключичных, подмышечных и паховых). С помощью общепринятых методик в крови определяли количество лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, Т- лимфоцитов (Е-РОК, CD2+), В-лимфоцитов (ЕАС-РОК), концентрацию сывороточных IgG, IgA, IgM. Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали с помощью оригинального теста исследования (Кузнецов В.Ф., Обернебесова Т.П., 1995) с использованием низко- и высокофагоцитируемых ОФ. В качестве низкофагоцитируемых объектов фагоцитоза использовали формализированные эритроциты барана, нагруженные антигенными субстанциями кишечных иерсиний, а в качестве высокофагоцитируемых ОФ использовали формализированные эритроциты барана, нагруженные антигенными субстанциями шигелл Флекснера (диагностикумы для реакции непрямой гемагглютинации производства С.-Пб.НИИВС). Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали в условиях адгезии нейтрофилов на поверхности аутологичных клеток крови (ФАН1) и во взвеси клеток крови(ФАН2). Определяли процент фагоцитоза (% Ф), фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). В сыворотке крови определяли концентрации интерлейкина (ИЛ)-1 бета и ИЛ-4 с помощью иммуноферментных тестов (Протеиновый контур, Санкт-Петербург).

Представленный комплекс клинических и лабораторных тестов исследовали до и после энтерального использования Рекицена - РД (ЗАО «Ягодное» г. Киров) по 1 столовой - десертной ложке 3 раза в день за 30 мин. до еды в течение 20 дней.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ Exell.

### Полученные результаты.

Полученные результаты приведены в табл.2. Как видно из таблицы, у пациентов до использования Рекицена - РД отмечаются явления абсолютного и относительного лимфоцитоза с увеличением количества В- лимфоцитов, а также относительная нейтропения при нормальном абсолютном содержании нейтрофилов. Отмечается также снижение концентрации Ig A.

Таблица 2.

**Влияние Рекицена - РД на клиничко-иммунологические параметры при хронической воспалительной патологии**

Показатель	Контроль	После Рекицена-РД
Количество лимфоузлов	3.64	2.12 *
Лейкоциты	6.00	5.91
Нейтрофилы в %	41.06	39.60
Лимфоциты в %	50.70	51.71
Эозинофилы в %	2.06	2.28
Моноциты в %	6.12	6.11
Е-РОК в %	51.3	53.82
Е-РОК в мкл	1.58	1.72
ЕАС-РОК в %	32.2	32.67
ЕАС-РОК в мкл	0.94	1.04
ФАН1 нерс. % Ф	30.67	25.12
ФЧ	0.70	0.48
ФИ	2.15	1.62 **
ФАН2 нерс. % Ф	40.81	36.59
ФЧ	0.62	0.51
ФИ	1.46	1.34
ФАН1 Флек. % Ф	37.6	35.41
ФЧ	1.00	0.85
ФИ	2.67	2.36
ФАН2 Флек. % Ф	67.53	66.76
ФЧ	1.25	1.22
ФИ	1.80	1.79
Ig G г\л	11.68	11.59
Ig A г\л	1.26	1.40
Ig M г\л	1.19	1.33
ИЛ-1 бета пг\мл	<b>378.6</b>	<b>36.31</b> ***
ИЛ-4	541.4	445.96

Примечание: \* P=0.05    \*\* P=0.02    \*\*\* P=0.03

Представленные материалы свидетельствуют о наличии хронического воспалительного процесса с преимущественной активацией механизмов гуморального иммунитета. Активация закономерностей гуморального иммунитета сочетается с недостаточностью его эффекторных звеньев. Представленные материалы подтверждаются и изменениями цитокинового баланса. Так, увеличение концентрации ИЛ-1 бета, являющегося одним из важнейших провоспалительных цитокинов, составило более, чем в 7 раз. А о напряженности механизмов гуморального иммунитета свидетельствует существенное увеличение концентрации ИЛ-4, который вырабатывается Т-хелперами второго вида.

Приведенные данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса, вызванного преимущественно внеклеточными инфекционными агентами. Определение концентрации провоспалительных цитокинов является чувствительным тестом для диагностики явлений воспаления.

После энтерального использования Рекицена - РД отмечено достоверное снижение количества пальпируемых лимфоузлов. При этом следует отметить, что при наличии 3 и более пальпируемых лимфоузлов у всех обследуемых пациентов было отмечено уменьшение их количества. Если количество пальпируемых лимфоузлов было 2 и менее, то уменьшение их количества выявлено у одной трети пациентов.

Общее количество лейкоцитов, а также количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов не изменилось. Не выявлено и изменения количества Т- и В- лимфоцитов. Отмечается достоверное снижение удельной поглотительной активности нейтрофилов (ФИ) в отношении низкофагоцитируемых ОФ, а также тенденция к снижению % Ф и ФЧ. Установлено снижение до нормы концентрации ИЛ-1 бета ( $P=0.03$ ), при этом концентрация ИЛ-4 существенно не изменилась.

**Приведенные материалы свидетельствуют о том, что Рекицен - РД обладает ярко выраженным противовоспалительным потенциалом.**

На наш взгляд, это связано со снижением выработки под его влиянием ИЛ-1 бета. Уменьшение концентрации этого провоспалительного цитокина определяет и снижение удельной поглотительной активности нейтрофилов, что наиболее ярко установлено при использовании низкофагоцитируемых ОФ при исследовании фагоцитоза на поверхности аутологичных клеток крови. Тот факт, что выработка ИЛ-4 существенно не изменяется, указывает на, по-прежнему усиленный, антителогенез.

**Приведенные материалы свидетельствуют о необходимости широкого использования Рекицена - РД при всем спектре заболеваний, в основе которого лежит воспалительный процесс.**

Заведующий кафедрой патофизиологии Кировской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор

В.Ф.Кузнецов

## Приложение:

### Интерлейкин – 1.

Интерлейкин-1 – полипептидный фактор межклеточных взаимосвязей, который с 50-х годов известен как эндогенный пироген и который имеет большое значение в патогенезе лихорадки. Начиная с 70-х годов были открыты его новые свойства, свидетельствующие о его влиянии на лимфоциты, клетки эндотелия сосудов, нейтрофилы, макрофаги, нормальные киллеры, нервную ткань, мышечную ткань, гепатоциты, фибробласты и т.д. ИЛ-1 является важнейшим гуморальным звеном, обеспечивающим коммуникацию между клетками, относящимся к различным анатомо-физиологическим системам. В условиях нормы это, несомненно, имеет адаптивное значение, а в условиях патологии может приводить как к увеличению резистентности, так и к запуску механизмов повреждения. Выше сказанное и определило целесообразность написания данного обзора.

### Химическая характеристика, индукторы синтеза, клетки-продуценты и клетки-мишени для ИЛ-1.

Gery I., Gershon R.K., Waksam B.H. (1972) выявили ИЛ-1 в надосадочной жидкости культуры адгезивных лейкоцитов человека по способности усиливать пролиферацию мышечных тимоцитов. В дальнейшем он получил название фактора активации лимфоцитов (LAF) (Dinarello C.A., Cannon J.G., 1986).

Выделяют ИЛ-1 альфа и ИЛ-1 бета, с одинаковой молекулярной массой равной 17 кДа, но различаются по рI (соответственно 5,0 и 7,0). Физиологические различия представленных видов ИЛ-1 не установлены. Установлена и аминокислотная последовательность этого вида интерлейкинов (Хамблин А., О' Гарра А., 1990).

Данный цитокин вырабатывается стимулированными моноцитами, клетками Лангерганса, макрофагами различной локализации, большими гранулярными лимфоцитами, дендритными и эндотелиальными клетками, нестимулированными В- и Т-лимфоцитами при лейкозе, ПМЯЛ, астроцитами мозга, микроглиальными клетками, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, эпителиальными клетками и кератоцитами. (Dinarello C.A., Cannon J.G., 1986; Atcins E., 1988; Хамблин А., О' Гарра А., 1990; Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., 1995).

Индукторами ИЛ-1 являются ЛПС, частицы типа кремнезема, форболовый эфир (Хамблин А., О' Гарра А., 1990), вырабатывается под влиянием фактора некроза опухолей и ИЛ-6 (Atcins E.,

1988; Panzer S., Madden M., Matsuki K., 1993). Некоторые антибиотики (лактамы и тайкопланин) обладают способностью индуцировать выделение ИЛ-1 $\beta$  (Tufano M.A. et al., 1992), таким же эффектом обладает тромбин (Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., 1995).

Гидроксихлорохин ингибирует продукцию ИЛ-1 $\beta$  моноцитами под влиянием ЛПС, что может быть основой противовоспалительного действия этого препарата (Sperbel K. et al., 1993). При действии ИЛ-10 на клетки моноцитарно-макрофагального ряда у последних наблюдается снижение секреции «воспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ-1 (O'Garra A., 1992; Goldman M., Thierry V., 1993). Лактоферрин нейтрофилов также тормозит выделение ИЛ-1 макрофагами (Zeman K., 1993).

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что в организме существуют механизмы стимуляции выделения ИЛ-1, а наряду с этим и механизмы, которые тормозят его выделение. Таким образом, в каждой конкретной ситуации может быть преобладание либо индуцирующих, либо тормозящих факторов. Преобладание индуцирующих факторов является проявлением так называемого ответа «острой фазы», который имеет место при травматических воздействиях, геморрагиях, эндотоксемиях, при сепсисе, воспалении, лихорадке, лейкозе и т.д. Центральным местным процессом, в ходе которого реализуется индукция ИЛ-1 *in vivo*, является воспалительный очаг, учитывая его универсальное значение в патологии.

Таблица 1.

### Индукторы, клетки – продуценты, клетки – мишени для ИЛ-1.

Индукторы выработки	Клетки - продуценты	Клетки - мишени
Микроорганизмы	Моноциты	Тимоциты
Частицы кремнезема	Клетки Лангерганса	Нейтрофилы
Форболовый эфир	Макрофаги	Т- и В-лимфоциты
Фактор некроза опухолей	Большие гранулярные лимфоциты	Макрофаги
ИЛ-6	Дендритные клетки	Нормальные киллеры
Лактамы (цефалоспорин)	Эндотелиоциты	Эндотелий
Тайкопланин	В- и Т-лимфоциты	Нервная ткань
ЛПС	ПМЯЛ	Синовиальные клетки
Тромбин	Астроциты мозга	Хондроциты
Продукты распада тканей	Микроглиальные клетки	Мышечная ткань
Хемоаттрактанты	Гладкомышечные клетки сосудов	Гепатоциты
	Эпителиальные клетки	Фибробласты
	Кератоциты	

### Функции ИЛ-1.

ИЛ-1 необходим для активации Т-лимфоцитов антигенпрезентующими клетками и способствует образованию ИЛ-2 Т-лимфоцитами, а также экспрессии рецепторов для ИЛ-2. В ксеногенной MLC в отсутствие антиген-представляющих клеток человека ИЛ-1 $\beta$  индуцировал пролиферацию CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> - субпопуляций человеческих Т-клеток, усиливал экспрессию на Т-лимфоцитах ИЛ-2 – рецептора и выработку клетками ИЛ-2, причем комбинирование ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-6 или ФНО стимулировало синтез ИЛ-2 в еще большей степени. Добавление ИЛ-1 $\beta$  индуцировало в культуре продукцию ИЛ-6 (Panzer S., Madden M., Matsuki K., 1993). Таким образом, важнейшей точкой приложения данного интерлейкина является Т звено иммунитета. Наряду с этим ИЛ-1 вызывает клональную экспансию и созревание В-лимфоцитов (Хамблин А., О Гарра А., 1990). Наряду с воздействием на лимфоидное звено, ИЛ-1 обладает выраженным стимулирующим воздействием на фагоциты. Так, под его воздействием индуцируется адгезия нейтрофилов к стенке полипропиленовых сосудов, коррелирующая со способностью экспрессировать CR1 и CD35 (Ogle J.D. et al., 1992).

После стимуляции клеток эндотелия интерлейкином 1 $\beta$  *in vitro* усиливалась способность полиморфноядерных лейкоцитов к адгезии на них и усиливался процесс хемотаксиса. Обнаружено также усиление повреждения клеток эндотелия активным кислородом лейкоцитов. Адгезия лейкоцитов играет ведущую роль в их миграции в очаг воспаления и в повреждающем действии ПМЯЛ на клетки эндотелия (Kumakura S., Amagai N., Lizuka Y., 1992).

Рецепторы для ИЛ-1 есть на гепатоцитах, при воздействии на которые увеличивается образование белков острой фазы: фибриногена, альфа-антитрипсина, альфа 2-макроглобулина, С-

реактивного белка, церулоплазмينا, орозомукоида, С3 компонента комплемента (Briickel K.W., 1987).

Существуют достаточно серьезные материалы об участии ИЛ-1 во взаимосвязях между системой иммунитета и гемостазом. Так, ИЛ-1 при воздействии на макрофаги и эндотелиальные клетки способствует образованию тромбопластина, а также фактора агрегации тромбоцитов и фактора Виллебранда. Этот механизм имеет место в патогенезе ДВС при инфекционных, аутоиммунных, воспалительных, злокачественных, деструктивных заболеваниях.

ИЛ-1 является важнейшим посредником между фагоцитарными клетками организма и ЦНС. Авторадиографически изучали нейроанатомическое распределение рецепторов к ИЛ-1 в головном мозге крыс. Установлено, что рецепторы к ИЛ-1 присутствуют практически во всех зонах мозга, но особенно высокий уровень их экспрессии отмечен в гиппокампе, коре мозжечка. Установлена идентичность рецепторов для ИЛ-1 в иммунной системе и в ЦНС (Farrar W.L., et al., 1988). На эти рецепторы может воздействовать ИЛ-1, выделяемый лейкоцитами, проникающими через ГЭБ, либо выделяемый астроцитами (Cunningham E., De Sousa E.B., 1993). Через воздействие на соответствующие центры головного мозга этот интерлейкин вызывает лихорадку и сонливость (Atcins E., 1988). Представленная закономерность формируется через фрагмент ИЛ-1 бета человека и кролика, включающий аминокислоты с 208 по 240 (Opp M. R. et al., 1993).

Влияние ИЛ-1 как на терморегуляцию, так и на гемопоэтическую функцию костного мозга (усиление выработки ретикулоцитов) реализуется, по-видимому, с вовлечением медиальной преоптической области переднего гипоталамуса (Лесников В.А. и др., 1993).

ИЛ-1 стимулирует выделение и синтез макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) (Ku J.C.-Y., Wu M., 1992).

Являясь важнейшим компонентом ответа «острой фазы», ИЛ-1 в условиях патологии является важнейшим эндогенным индуктором сдвигов со стороны эндокринного гомеостаза. Эти закономерности также формируются через соответствующие рецепторные структуры на эндокринных образованиях. Они найдены в передней доле гипофиза, на интерстициальных клетках Лейдига, эпидидимальных клетках, первичных и вторичных ооцитах, клетках яичников, бета клетках поджелудочной железы и др. (Cunningham E., De Sousa E.B., 1993). Через эти взаимосвязи ИЛ-1 способен запускать закономерности общего адаптационного синдрома по Г. Селье. Существуют сведения о параллельной активации антистрессорных закономерностей.

Таблица 2.

### Эффекты и следствия ИЛ-1.

Эффекты		Следствия
ИЛ-1 усиливает или индуцирует	<ul style="list-style-type: none"> <li>активацию Т-лимфоцитов</li> <li>образование ИЛ-2 Т-лимфоцитами</li> <li>экспрессию рецепторов для ИЛ-2</li> <li>продукцию ИЛ-6, ИЛ-8</li> <li>созревание В-лимфоцитов</li> <li>адгезию нейтрофилов</li> <li>экспрессию молекул адгезии на эндотелии для ПМЯЛ и макрофагов</li> <li>увеличение проницаемости стенок сосудов</li> <li>хемотаксис ПМЯЛ</li> <li>увеличение цитотоксической активности нормальных киллеров</li> <li>образование белков острой фазы</li> <li>образование тромбопластина макрофагами и эндотелиоцитами</li> <li>лихорадку и сонливость</li> <li>выработку ретикулоцитов</li> <li>синтез макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ)</li> <li>стресс, эндорфины и энкефалины</li> <li>снижал уровни кетоновых тел при инфекции</li> <li>пролиферацию гладкомышечных клеток</li> <li>распад мышечной ткани</li> <li>распад хряща</li> <li>резорбцию костной ткани остеокластами</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Активация иммуногенеза</li> <li>воспаления, лихорадки, стресса, повреждения, аллергии</li> </ul>

Из приведенных материалов очевидно, что ИЛ-1 служит не только внутрисистемным связующим гуморальным агентом, но и имеет большое значение как межсистемный регуляторный

фактор, через посредство которого макрофагальные, эндотелиальные клетки, а также микрофаги при формировании воспалительного очага способны воздействовать на нервную, эндокринную системы, а через них практически на все системы жизнеобеспечения. Представленные взаимосвязи закономерно запускаются при формировании таких общепатологических процессов, как воспаление, лихорадка, иммунный процесс и стресс. Однако очевидно, что представленные феномены имеют не только ярко выраженные защитные эффекты, но и могут иметь патологическое значение, участвуя в механизмах «повреждения».

### Значение ИЛ-1 как медиатора «повреждения».

Эндогенный ИЛ-1 в значительной степени опосредует ишемическое и экстрацитотоксическое повреждение нейронов головного мозга у крыс. Предполагается, что модулирование синтеза ИЛ-1 или его активности может составить основу новых терапевтических подходов при таких состояниях, как паралич и черепно-мозговые травмы (Relton J.K., Rothwell N.J., 1992).

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 человека *in vitro* в дозах 0,1-500нг/мл (инкубация в течение 48 или 72 часов) усиливал пролиферацию гладкомышечных клеток. Это указывает на то, что синтезируемый в ходе хронического воспаления *in vivo* ИЛ-1 может усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток кишечника, способствуя его сужению и образованию стриктур (Owens M.W., Grisham M.B., 1993).

Для воспалительных заболеваний кишечника характерна нейтрофильная инфильтрация. Определяли возможность синтеза ИЛ-8, являющегося активатором нейтрофилов. Интерферон гамма не влиял на синтез ИЛ-8. Индукция синтеза ИЛ-8 клетками кишечного эпителия под влиянием ИЛ-1 и ФНО (фактора некроза опухолей) не зависела от активности протеинкиназы С (Gross V. et al., 1993).

Стимуляция ИЛ-1β человеческих амниотических клеток приводит к усилению выработки ИЛ-8. Обработка амниотических клеток, стимулированных ИЛ-1β, циклогексимидом приводила к повышению, а актиномицином D – к снижению продукции ИЛ-8. При стимуляции ИЛ-1β уровень мРНК ИЛ-8 возрастал и достигал максимальных значений через 2-4 часа. Воспалительные процессы в репродуктивном тракте могут привести к локальной продукции ИЛ-8 и др. провоспалительных цитокинов. Эти изменения могут иметь важное значение в патологии беременности (Trautman M.S., 1992).

К выше сказанному следует добавить распад мышечной ткани, индуцированный данным агентом, распад хряща, а также активацию резорбции костной ткани остеокластами под влиянием ИЛ-1 и длительно текущую лихорадку (Хамблин А., О Гарра А., 1990).

Усиление выработки провоспалительных цитокинов (в том числе ИЛ-1) при опухолевом процессе активирует процессы метастазирования (Edmiston K.H. et al., 1997).

Следует отметить и негативное влияние ИЛ-1 бета на сократительную деятельность миокарда (см.табл.3), что крайне важно в патогенезе эндотоксического шока.

Таблица 3.

Связь активации выработки провоспалительных цитокинов и сократительной деятельности сердца (McTiernan C.F. et al., 1997)							
ИЛ-beta → кардиомициты → уровень транскрипции фосфоламбана	снижался	→	снижалось	→	снижалась	→	депрессия
	→ количество фосфоламбана	→	чувствительность к бета-адренергической стимуляции	→	сократительной деятельности миокарда		

Таким образом, избыточно выраженное выделение ИЛ-1 во многом является механизмом, приводящим к явлениям повреждения, которые могут иметь не только местный, но и системный и межсистемный характер.