

УДК: 616.65-002-008.6-02

DOI: 10.14427/jipai.2015.2.29

Иммунологические проблемы хронического простатита

А.И. Конопля¹, М.Н. Шатохин³, В.П. Гаврилюк¹, А.В. Караулов²¹ ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздрава России³ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Immunologic problems of the chronic prostatitis

A.I. Konoplya¹, M.N. Shatokhin³, V.P. Gavriiliuk¹, A.V. Karaulov²¹ Kursk state medical university, 305041, Kursk, Russian Federation² First Moscow state medical university, 119991, Moscow, Russian Federation³ Russian medical academy after degree education, 125993, Moscow, Russian Federation

Аннотация

В обзоре литературы представлен современный взгляд на роль иммунных механизмов в патогенезе хронического простатита. В работе отражены новые сведения об изменениях показателей как врожденного, так и адаптивного иммунитета, имеющих место при хроническом простатите как на системном, так и на местном уровне. Результаты обзора литературы свидетельствуют о необходимости коррекции иммунологических нарушений у пациентов с хроническим простатитом на фоне проводимой антибактериальной терапии.

Ключевые слова

Хронический простатит, иммунный статус.

Хронический простатит (ХП) – одно из наиболее трудных для диагностики и лечения урологических заболеваний. Хронический простатит встречается у мужчин молодого и среднего возраста, ведущих активную половую жизнь, и нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций [1]. По данным отечественных и зарубежных авторов, хроническим простатитом страдают от 20 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет [2, 3].

Summary

In this literature review current concepts for a role of the immune mechanism in a pathogenesis of a chronic prostatitis are presented. New data on changes of indicators both congenital, and the adaptive immunity, taking place are reflected at a chronic prostatitis both on systemic and local level. Results of the review of the literature testify to necessity of correction of immunologic disturbances at patients with a chronic prostatitis against spent antibacterial therapy.

Key words

Chronic prostatitis, immune status.

Большая частота распространения, тягостный характер основных клинических проявлений (болевой и дизурический синдромы, бесплодие в браке, сексуальные нарушения и др.) и необходимость в связи с этим частого обращения за помощью к врачу делают хронический простатит не только медицинской, но и социальной проблемой [4]. Одной из распространенных форм этой патологии является хронический абактериальный простатит, который встречается в 8 раз чаще, чем

бактериальная форма заболевания и составляет около 80–90 % от всех случаев заболевания [4, 5].

Поэтому одной из важнейших задач практической урологии и андрологии является дальнейшая разработка методов оценки характера течения, активности воспалительного процесса, эффективности лечения, повышения общей информативности исследования, а также прогнозирование возможных осложнений в развитии неспецифического хронического простатита [5].

Вне зависимости от характера патологического фактора, запускающего воспалительный процесс в предстательной железе, важную роль в его развитии играет каскад иммунологических реакций. Особенно актуальны изменения иммунологических регуляторных механизмов при хроническом абактериальном простатите [5, 6, 7].

Воспаление в этом случае может быть вторичным, иммунологически опосредованным, вызванным неизвестным антигеном или связанным с аутоиммунным процессом. Уровни неспецифических антител IgA и IgM к микроорганизмам при этом повышаются. Эти антитела вместе с фибриногеном и С3-компонентом комплемента были обнаружены при биопсии простаты у больных хроническим простатитом [8, 9, 10].

При анализе иммунологического статуса больных установлено, что ХП является хроническим воспалительным процессом, связанным с изменениями местного и системного иммунитета, как клеточного, так и гуморального, при этом страдают также факторы неспецифической защиты с формированием вторичного иммунодефицитного состояния [11]. Итак, для разработки правильного алгоритма диагностики и лечения ХП обязательно тесное взаимодействие урологов и иммунологов для расшифровки иммунологических механизмов развития и поддержания воспалительного процесса в предстательной железе [12, 13].

В ходе течения инфекционного простатита наступает такой момент, когда под влиянием фармакотерапии возбудители исчезают, а воспалительный процесс в предстательной железе еще продолжается. Но поскольку воспаление в предстательной железе и инфекция зачастую сохраняются неопределенно долго, обусловленные ими функциональные нарушения продолжают [9, 10, 11, 12, 13].

Миграция лейкоцитов в очаг воспаления способствует осуществлению организмом защитной функции [14, 15, 16], однако в то же время лейкоциты могут стать источником аллергических и аутоиммунных реакций и тем самым обуслов-

ливать хроническое течение воспаления в предстательной железе [17, 18, 19].

Различными исследователями при хроническом простатите вне зависимости от того, бактериальная или абактериальная форма, установлено снижение в периферической крови уровня общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, повышение содержания супрессорно-киллерных Т-лимфоцитов, а в воспалительных очагах предстательной железы преобладание Т-лимфоцитов над В-лимфоцитами [16, 18].

Количество антигенспецифических IgA и IgG достоверно увеличивается лишь в секрете предстательной железы, а их повышенный уровень у больных, которым не проводилось лечение, сохраняется в течение всего периода болезни. Если же пациенты получали специфическое лечение, то уровень IgA в секрете простаты у них остается повышенным около 2 лет, а IgG – 6 месяцев и только после этого начинает снижаться [16].

Другими исследователями установлено, что для ХП характерна дисгаммаглобулинемия [19]. Выявленные отклонения в содержании различных классов иммуноглобулинов касались, прежде всего, G- и A-фракций, при этом была выявлена также зависимость от длительности заболевания. У больных бактериальным простатитом содержание IgG в сыворотке крови составляло 183–225 МЕ/мл, абактериальным – 136–225 МЕ/мл при содержании в контрольной группе 92–206 МЕ/мл. Содержание IgM в обеих группах было в пределах контрольной группы, IgA – повышено [10, 20].

Возможно, появление бактериоспецифических антител в секрете предстательной железы у пациентов с ХП зависит от характера микроорганизмов, обуславливающих воспалительный процесс в предстательной железе [4, 10, 21, 22, 23].

Не исключена определенная роль в патогенезе ХП явлений ауто-агрессии. Реальность их участия в патогенезе заболевания доказывают обнаружение циркулирующих сывороточных аутоантител к ткани предстательной железы и отложение иммунных комплексов в ее воспаленной ткани [24, 25]. Таким образом, воспаление простаты, по-видимому, в ряде случаев сопровождается и поддерживается аутоагрессией – повреждением собственных тканей железы в результате иммунологической реакции антиген-антитело [26, 27], а образование аутоантител к предстательной железе можно рассматривать либо как ответ на всасывание застойного секрета из закупоренных долек железы, либо как следствие трансформации белков предстательной железы в чужеродный белок под влиянием

микроорганизмов. Возможно, развитию аутоагрессии способствуют также возникновение иммунодефицита и фиксация иммуноглобулинов на лейкоцитах секрета предстательной железы [27, 28].

У пациентов с хроническим простатитом снижаются показатели спонтанного НСТ-теста [29] и число спонтанных НСТ-положительных нейтрофилов периферической крови [25]. У них также выявлены снижение функциональной активности нейтрофилов эякулята и уретральных нейтрофильных гранулоцитов, угнетение фагоцитоза, снижение способности нейтрофилов отвечать изменением кислородзависимого метаболизма на воздействие латексом, повышение спонтанной НСТ-восстановленной лизосомальной активности, причем наиболее выраженные изменения функциональной активности нейтрофилов были выявлены у больных хроническим простатовезикулитом [11, 12, 13].

Также имеются работы, свидетельствующие о различиях в выраженности иммунных нарушений у пациентов с ХП в зависимости от формы заболевания: бактериальная (ХПБ) и абактериальная (ХПА). Так, при изучении характера и степени иммунных нарушений на системном уровне у больных ХПА выявлено повышение концентрации провоспалительных цитокинов, ИЛ-2, интерферона гамма (ИНФ γ). При этом концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) не отличалась от показателей здоровых доноров [19, 29, 30, 31], а при ХПБ до лечения, так же как и при ХПА, в плазме крови наблюдалось повышение концентрации ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-18, но в отличие от пациентов с ХПА еще в большей степени отмечалось повышение уровней ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИНФ γ и снижение содержания ИЛ-4, ИЛ-10, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ) [19, 29, 30, 31].

В ряде исследований установлено, что у больных ХПА повышено содержание компонентов системы комплемента (C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a}) и ее регуляторов: фактора Н, но снижение уровня C_1 -ингибитора, тогда как в условиях ХПБ выявлено менее выраженное повышение концентрации C_3 , C_4 -компонентов комплемента, но более существенное повышение содержания C_5 , C_{5a} -компонентов комплемента [30, 31, 32].

Во многих работах имеются сведения о важной и первостепенной роли состояния иммунного статуса на местном (локальном) уровне в патогенезе ХП, подтверждением этого является установление различий в характере таких изме-

нений у пациентов с ХПА и ХПБ [10, 13, 19, 29]. Так, на местном уровне при ХПА повышается концентрация ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-2, ИНФ γ , но снижается уровень ИЛ-10, РАИЛ. Локально при ХПБ, как и при ХПА, отмечается повышение концентрации ИЛ-2, ИНФ γ и снижение содержания РАИЛ. В отличие от ХПА, обнаружено более существенное повышение уровней ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и снижение концентраций ИЛ-4 и ИЛ-10 [13, 19, 29].

На местном уровне при ХПА также повышалась концентрация большинства показателей системы комплемента, C_1 -ингибитора, фактора Н, а содержание C_5 -компонента комплемента не отличалось от показателей здоровых доноров. При ХПБ отмечалось более существенное повышение уровня C_3 , C_4 , C_5 и C_{5a} -компонентов системы комплемента и фактора Н, на фоне нормальной концентрации C_1 -ингибитора [10, 13, 31].

На системном и местном уровнях у больных ХПБ наблюдается более значительное, чем у пациентов с ХПА, повышение уровней ИЛ-2, ИНФ γ , провоспалительных цитокинов, снижение функциональной активности нейтрофилов периферической крови, активация системы комплемента, по-видимому, по классическому пути через формирование комплекса $C_{4b}C_{2b}$ [5, 6, 21, 32].

Можно заключить, что длительное течение инфекционного процесса приводит к включению иммунологического механизма защиты, а в последующем – к развитию аутоиммунных процессов. После этого значение инфекционных агентов уходит на второй план, и заболевание приобретает свойства вторичного асептического или аутоиммунного воспаления [7, 20, 33]. Если же в начале заболевания не произошло инфицирования простаты или антимикробный барьер организма справился с внедрившейся инфекцией, патологический процесс будет продолжаться, по-видимому, в форме первичного асептического воспаления – идиопатического простатита [34].

По какому бы пути ни пошло развитие воспаления в предстательной железе, уретральное инфицирование или реинфекция, а также изменение реактивности организма (вследствие переохлаждения или иных факторов) будет развиваться рецидив или обострение заболевания и манифестации его клинических проявлений [34].

Учитывая различия в характере изменений показателей иммунного статуса на системном и местном уровне у пациентов с ХП в зависимости от формы заболевания, имеются данные о различной эффективности используемого в

настоящее время стандартного лечения. Так, стандартное лечение ХПА на системном уровне нормализует содержание некоторых провоспалительных цитокинов, корректирует, но не до уровня здоровых доноров, концентрацию C_3 , C_{3a} , C_4 -компонентов комплемента, повышает содержание ИЛ-2, ИНФ γ , а на местном уровне нормализует уровень провоспалительных и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов, C_3 -компонента комплемента, не до показателей доноров – содержание C_4 -компонента комплемента [19, 29, 30, 32].

У больных ХПБ традиционное лечение в плазме крови полностью нормализует концентрацию C_3 -компонента комплемента, частично – уровень ИЛ-1 β , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_{5a} -компонентов комплемента, фагоцитарный индекс нейтрофилов. Кроме того, выше показателей здоровых доноров повышает содержание ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-10, не влияя на другие показатели. На местном уровне стандартное лечение нормализует содержание ИЛ-18, ИЛ-2, ИНФ γ , ИЛ-4, C_3 , C_4 -компонентов комплемента, корректирует уровень ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, C_{3a} , C_5 , C_{5a} -компонентов комплемента и еще больше повышает концентрацию C_1 -ингибитора, фактора Н [30, 31, 32].

Различную эффективность стандартного лечения у обследованных больных можно объяснить наличием инфекционного агента при ХПБ, где антибактериальная направленность лечения оказывает положительные эффекты в отношении взаимосвязанных и взаимообусловленных иммунных нарушений, в большей степени выраженных на местном уровне, тогда как при ХПА, при отсутствии инфекции и иммунокорректирующей терапии, эффекты от лечения оказались значительно хуже [19, 29]. Данный факт необходимо учитывать при подборе фармакотерапии пациентам с ХП в зависимости от формы заболевания.

На сегодняшний день основой лечения ХП является антибактериальная терапия, проводимая с учетом чувствительности конкретного возбудителя к тому или иному препарату. Причем, в последние годы в процессе лечения возникают определенные трудности в подборе этиотропной терапии, в первую очередь, выборе антибактериальных препаратов и схем их применения. К сожалению, необходимые для элиминации возбудителя дозы и сроки приема антибактериальных средств становятся все больше [3, 35].

Практически все препараты, проявляющие иммуносупрессивную активность, к которым

как раз и относится ряд антибактериальных средств, имеют широкий спектр действия, угнетая не только иммунокомпетентные клетки, но и другие пролиферирующие клетки, системы и отдельные органы. При их применении ослабляется противомикробный и противоопухолевый иммунитет, возрастает риск развития инфекционных осложнений и онкологических заболеваний. За последние годы проводят исследования по созданию с помощью генно-инженерной технологии человеческих антител, которые имели бы узкий спектр действия на строго определенные клеточные популяции, на молекулы главного комплекса гистосовместимости, на антигенные рецепторы Т-клеток, на интерлейкины и их рецепторы и др. Применение подобных препаратов поможет целенаправленно влиять на необходимое звено иммунной системы.

В патогенезе хронического простатита все большее число исследователей отводит важную роль факторам иммунологической резистентности во взаимоотношениях макро- и микроорганизма, и для развития хронического воспалительного процесса в предстательной железе необходимо определенное изменение иммунологического статуса, а для успешного лечения – его коррекция [27, 36].

Таким образом, данная патология является хроническим воспалительным процессом, связанным с изменениями местного и системного иммунитета, как клеточного, так и гуморального, при этом страдают также факторы врожденного иммунитета, что нередко формирует вторичный иммунодефицит [8, 9]. При этом системные нарушения иммунитета зачастую не отражают изменений, происходящих локально в очаге воспаления [42, 43]. Недостаточно решенными остаются вопросы дифференцированной коррекции иммунных нарушений, как фармакологическими, так и нефармакологическими методами, на системном и местном уровнях у больных в зависимости от этиологии ХП [44].

Для успешного решения данной проблемы необходимо тесное сотрудничество урологов и иммунологов для дальнейшего изучения иммунологических механизмов развития и поддержания воспалительного процесса в предстательной железе, выработки единого алгоритма диагностики и лечения данного заболевания и связанных с ним патологических состояний, что требует дальнейшей совместной работы урологов и иммунологов.

Литература

1. Белый Л.Е., Коньшин И.И. Клинический профиль хронического бактериального простатита, осложненного патоспермией. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7-1: 17-20.
2. Садретдинов Р.А., Полуни А.А., Асфандияров Ф.Р. Исследование концентрации цитокинов в спермоплазме при хроническом простатите. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 3-3: 421-2.
3. Kodak J.A., Mann D.L., Klyushnenkova E.N. et al. Activation of innate immunity by prostate specific antigen (PSA). *Prostate*. 2006; 66(15): 1592-9.
4. Полуни А.А., Мирошников В.М., Воронина Л.П., Садретдинов Р.А., Браташ В.И., Асфандияров Ф.Р. Сравнительный анализ фертильности у мужчин с хроническим простатитом. *Астраханский медицинский журнал*. 2014; 9(2): 63-8.
5. Schaeffer A.J., Weidner W.P., Barbalias G.K. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur. Urol.* 2003; 2: 1-4.
6. Дорофеев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 2: 26-38.
7. Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2007; 51(2): 524-33.
8. Motrich R.D., Maccioni M., Molina R. et al. Presence of INFgamma-secreting lymphocytes specific to prostate antigens in a group of chronic prostatitis patients. *Clin. Immunol.* 2005; 116(2): 149-57.
9. Попков В.М., Чураков А.А., Долгов А.Б., Дерюгина Л.А. Роль условно-патогенной микрофлоры при хроническом простатите, ассоциированном с *Chlamydia trachomatis*. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10-7: 1386-8.
10. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического бактериального простатита. *Русский медицинский журнал*. 2008; 17: 1134-8.
11. Терешин А.Т., Сосновский И.Б., Дмитренко Г.Д., Журавлев И.Е. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим простатитом. *Врач-аспирант*. 2012; 3(52): 60-66.
12. Шатохин М.Н., Конопля А.И., Гаврилюк В.П. и др. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. *Урология*. 2011; 5: 39-42.
13. Колмацуй И.А., Барабаш Л.В., Левицкий Е.Ф. Хронологию физиологические закономерности в обосновании оптимизации физиолечения больных хроническим простатитом. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2013; 1: 147.
14. Глыбочко П.В., Винаров А.З., Локшин К.Л. и др. Классификация простатита - всегда ли правильная? *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 2(6): 50-3.
15. Извозчиков С.Б. Тазовая боль напряжения: взгляд невролога на проблему простатодиссии. *Урология*. 2010; 3: 68-70.
16. Lee S.H., Lee B.C. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. *Urology*. 2009; 73(5): 1036-41.
17. He W., Chen M., Zu X. et al. Chronic prostatitis presenting with dysfunctional voiding and effects of pelvic floor biofeedback treatment. *B.J.U. Int.* 2010; 105(7): 975-77.
18. Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Конопля А.И. и др. Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом при заболеваниях предстательной железы. *Урология*. 2012; 1: 42-6.
19. Ludwig M., Vidal A., Diemer Th. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: seminal markers of inflammation. *World J. Urol.* 2003; 21: 82-5.
20. Шатохин М.Н., Конопля А.И., Теодорович О.В., Гаврилюк В.П. Иммунометаболический статус и эритроциты при патологии предстательной железы; коррекция нарушений. М.: Синкевич. 2012.
21. Новиков В.В., Евсегнеева И.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых инфекциях. *Российский биотерапевтический журнал*. 2005; 2: 100-5.
22. Hedelin H., Jonsson K. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: symptoms are aggravated by cold and become less distressing with age and time. *Scand J Urol Nephrol.* 2007; 41(6): 516-20.
23. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Мазо Е.Б. и др. Витапрост плюс в лечении хронического бактериального простатита. *Урология*. 2009; 3: 54-61.
24. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
25. Dohle G.R., Jungwirth A., Colpi G. et al. Guidelines on Male Infertility. *European Association of Urology*. 2008: 70.
26. Карпов Е.И., Карпова Е.С. Индукторы интерферона в комплексной терапии хронического бактериального простатита. *Андрология и генитальная хирургия*. 2010; 2: 99-100.
27. Wang W. What kinds of external therapies can be adopted for chronic prostatitis? *J. Tradit. Chin. Med.* 2007; 27(3): 238-40.
28. Кисина В.И., Стернин Ю.И. Бактериальный простатит: современный взгляд на проблему. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 5(10): 52-7.
29. Budia A., Luis Palmero J., Broseta E. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2006; 40(4): 326-31.
30. Шестаков С.Г., Конопля А.И., Прокопенко Л.Г. и др. Аденома предстательной железы, осложненная хроническим простатитом. Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. 2006.
31. Шатохин М.Н., Конопля А.И., Теодорович О.В., Караулов А.В. Цитокиновый статус и система комплемента при хроническом простатите, фармакологическая коррекция нарушений. *Иммунология*. 2011; 6: 321-24.
32. Gomez Y., Arocha F., Espinoza F. Zinc levels in prostatic fluid of patients with prostate pathologies. *Invest. Clin.* 2007; 48(3): 287-94.
33. Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Мыколаенко Т.В. и др. Коррекция нарушений системы комплемента у больных хроническим простатитом. *Урология*. 2011; 4: 29-32.
34. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010.
35. Duclos A.J., Lee C.T., Shoskes D.A. Current treatment options in the management of chronic prostatitis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007; 3(4): 507-12.
36. Братчиков О.П., Корневский Н.А., Серегин С.П. и др. Автоматизированная система прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики хронического простатита. *Урология*. 2009; 4: 44-7.
37. Zhang J., Liu C.D., Ding Y., Tang Q.B. Clinical observation on therapeutic effect of electroacupuncture on chronic prostatitis and detection of urethral sphincter. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2010; 1: 13-7.
38. Zhang Y., Sun F.L., Zang T. Medication combined with local hyperthermia: a desirable therapy for chronic prostatitis pain symptoms. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008; 5: 451-3.
39. Евдокимов В.В. Демография и хронический простатит. *Трудный пациент*. 2011; 11: 57-61.

40. Nakada K., Sato A., Yoshida K. Mitochondria-related male infertility. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006; 27: 12-8.

41. Краснов А.В., Конопля А.И., Шатохин М.Н. и др. Иммунометаболические нарушения у больных с сочетанием доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита в послеоперационном периоде. Вестник новых мед. технологий. 2010; 1: 170-2.

42. Мальцев В.Н., Шатохин М.Н., Конопля А.И., Теодорович О.В. Клинико-иммунологическая эффективность различных лекарственных форм лонгидазы у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом. Систем. анализ и управление в биомед. Системах. 2010; 2: 327-31.

43. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; № 1: 7-13.

44. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В. Иммунодиагностика: неиспользуемые возможности и достоверность получаемой информации. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 1999. № 1. С. 8-14.

45. Караулов А.В., Калюжин О.В., Ликов В.Ф. подходы к иммунотерапии воспалительных заболеваний. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2002. № 1. С. 62-64.

Сведения об авторах:

Конопля Александр Иванович (Kopolya Alexandr), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой биологической химии, kopolya51@mail.ru;
Караулов Александр Викторович (Karaulov Alexandr), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, drkaraulov@mail.ru
Шатохин Максим Николаевич (Shatokhin Maxim), д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии, sh.77@mail.ru
Гаврилюк Василий Петрович (Gavriiliuk Vasiliij), д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, wvas@mail.ru

Поступила 17.06.2015 г.