

**CYTOKINES AND IMMUNE MODULATION OF DISEASES
WITH THE COMPONENTS OF INFLAMMATION****A. A. Shortanbaev, A. S. Rakisheva, G. T. Balpanova**S. D. Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty, Kazakhstan
E-mail: shortanalikhan@mail.ru; asr.kz@mail.ru; gbalpanova@mail.ru**Key words:** inflammation, cancer, tuberculosis, viral hepatitis C, the drugs of nucleic acid group.**Abstract.** The review shows the role of inflammation in such social diseases like cancer, tuberculosis and hepatitis C. Also the role of immune correcting drugs from the group of nucleic acids in the immune modulation and opportunity to improve their means of basic therapy and the quality of life of patients with these diseases are shown.

УДК 616-002:612:017.1.014:577.175.14

**ЦИТОКИНЫ И ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С КОМПОНЕНТОМ ВОСПАЛЕНИЯ****А. А. Шортанбаев, А. С. Ракишева, Г. Т. Балпанова**

Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Ключевые слова: воспаление, злокачественные новообразования, туберкулез, вирусный гепатит С, препараты нуклеиновых кислот.**Аннотация.** В обзоре показана роль воспаления при таких социально значимых заболеваниях, как злокачественные новообразования, туберкулез и вирусный гепатит С. Также показана роль иммунокорректирующих препаратов из группы нуклеиновых кислот в иммуномодуляции и возможность улучшения с их помощью базисной терапии и качества жизни больных при данных заболеваниях.

Злокачественные новообразования, туберкулез, вирусный гепатит С являются актуальными социально значимыми, представляющими глобальную опасность для всего человечества заболеваниями, которые играют существенную роль в структуре инвалидизации и смертности среди лиц трудоспособного возраста. Так, в Казахстане ежегодно выявляется около 30 тыс. новых случаев онкологических заболеваний, смертность от которых занимает второе место в структуре смертности населения страны [1]. Вместе с тем, несмотря на огромные достижения отечественной и зарубежной медицины, туберкулез ежегодно уносит жизни около 2 млн. человек во всем мире. Также, по данным ВОЗ, Казахстан является одной из стран с высоким уровнем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [2]. Кроме того, из 7 миллиардов всего населения мира около 200 миллионов человек имеют маркеры вируса гепатита С и ежегодно умирают от цирроза и рака печени 20% лиц, страдающих хроническим гепатитом С [3, 4].

В последние годы накоплены доказательства, что важную роль в прогрессии некоторых типов опухолей играет хроническое воспаление [5–8]. Воспаление является отличительным признаком рака, участвующие в воспалительном процессе различные иммунные клетки с помощью цитокинов оказывают про- и противоопухолевое действие и влияют на устойчивость опухоли к терапии [7, 8]. Туберкулез и гепатит С, являющиеся внутриклеточными инфекциями, также сопровождаются воспалительным ответом, характер которого влияет на их течение и возможные исходы в рак легких и гепатоцеллюлярную карциному [9–11]. Эти заболевания характеризуются начальной мобилизацией врожденной иммунной системы и развитием воспалительного ответа с дальнейшим «включением» и нарастанием адаптивного иммунитета в результате формирования цитокин-хемокиновой сети. Течение и исход рака, туберкулезной инфекции и гепатита С во многом зависят от состояния иммунной системы [9, 11, 12].

Выраженность воспалительной реакции зависит от состояния иммунной системы, и прежде всего от клеточного звена, индуцирующего и регулирующего как адаптивные гуморальные реакции с образованием специфических антител, так и Т-клеточные реакции с участием цитокинов. Ключевыми клетками иммунной системы, формирующими специфический иммунитет при исследуемых заболеваниях, являются тканевые макрофаги и Т-лимфоциты, обладающие способностью синтезировать цитокины и индуцировать воспаление [13, 14]. В развивающемся очаге воспалительного ответа главным образом скапливаются макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты, которые синтезируют множество провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, IFN- γ , TNF- α и другие [15]. Активированные макрофаги и Т-хелперные лимфоциты, продуцируя цитокины, активно влияют на ростки кроветворения. Для стволовой полипотентной клетки кроветворения (ПКК) основным сигналом активации являются цитокины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, TNF, ростовые колониестимулирующие факторы ТРФ- и КСФ.

Функционирование ключевого звена иммунной системы при данных патологиях определяют провоспалительные цитокины, среди которых немаловажными являются ИЛ-1 β , ИЛ-2, IFN- γ , TNF- α [15]. ИЛ-1 β является секретируемым цитокином и главным медиатором развития местного воспаления и острофазового ответа организма. ИЛ-2 играет ключевую роль в развитии Т-клеточных реакций, регулирует рост и активность Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов/макрофагов, определяет интенсивность реакций гиперчувствительности замедленного типа. IFN- γ стимулирует дифференцировку NK-клеток, T α 1, CD8⁺ ЦТЛ, В-лимфоцитов, активирует все функции макрофагов, стимулируя фагоцитарный тип иммунного ответа. TNF- α является одним из основных провоспалительных цитокинов, обладает противоопухолевой и противовирусной активностью.

Степень угнетения Т-клеточных цитотоксических реакций может отражаться уровнем противовоспалительного цитокина – ИЛ-4, который является продуктом CD4⁺ Т-лимфоцитов/хелперов с фенотипом T α 2 и выступает в качестве антагониста T α 1-ассоциированных цитокинов, способствуя тем самым поляризации иммунного ответа в направлении гуморального типа реагирования [16]. Основная функция ИЛ-4 – контроль пролиферации, дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и антителогенеза, в том числе за счет угнетения продукции провоспалительных цитокинов. Для повышения информативности иммунологических исследований и адекватной оценки иммунокорректирующей терапии возможно определение маркера активации – CD3/HLA-DR, характеризующего функциональную активность Т-лимфоцитов и их динамику реагирования на развитие рака, туберкулеза и вирусного гепатита С, а также сочетанную базисную и иммунокорректирующую терапию.

В настоящее время лечение, основанное на иммунологических принципах, становится решающим средством снижения смертности, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни всех возрастных групп населения. Но сегодня отсутствуют стандарты по коррекции иммунологических осложнений, возникающих в процессе базисной терапии опухолей, туберкулеза с МЛУ и вирусного гепатита С, при которых возникают лейкопении, тромбоцитопении, усугубляется клеточный иммунодефицит, сопровождающийся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. Иммунодефицит значительно ухудшает эффективность и прогноз базисной терапии, а также качество жизни пациентов со злокачественными образованиями, туберкулезом и гепатитом С [5, 6, 11, 17].

Одной из групп иммунокорректирующих препаратов является группа препаратов нуклеиновых кислот и их солей, полинуклеотидов. Нуклеиновые кислоты различной природы и формы способны активировать клетки врожденной иммунной системы и индуцировать развитие адаптивного иммунного ответа. Показано, что двухспиральная (double-stranded – ds) ДНК *in vitro* достигает околоядерного пространства дендритных клеток человека и вызывает их активацию. Активированные ДК (двух типов) продуцируют широкий спектр цитокинов (IFN- γ , TNF- α , ИЛ-6, ГМ-КСФ и др.). Культивирование человеческих клеток крови в присутствии двухспиральной ДНК (ds ДНК) ведет к продукции спектра цитокинов, который характерен для таких фармакопейных иммуномодулирующих препаратов, как Ridostin DezoxyI и сравним с таковым у препаратов Poly(I) и Poly(C) или у смеси митогенов (ФГА-Р, ФГА-М, Кон-А и ЛПС). Было показано, что препараты человеческой ds ДНК индуцируют продукцию TNF- α , IFN- γ , G-CSF/IFN- α , VEGF – в меньшей степени и не у всех доноров) – мононуклеарных клеток периферической крови [18]. Внеклеточные

ДНК присутствуют в плазме крови и других межтканевых жидкостях. Ее источником могут быть ядра апоптозных и некротизированных клеток. Там же может быть микробная ДНК [19]. По литературным данным, ведение в организм двухцепочечной (двухспиральной) геномной фрагментированной ДНК человека осуществляется в целях стимуляции эндогенной продукции цитокинов и гемопоэтических факторов. Существует препарат фрагментированной аллогенной двухцепочечной ДНК: введение экзогенной ds ДНК мышам в сочетании с циклофосфамидом приводит к торможению роста экспериментальных опухолей мышей [20].

Нуклеиновые кислоты распознаются как чужеродные молекулы клетками врожденной иммунной системы с помощью TLR9 (лигандами которых являются ПАМС-неметилированные богатые CpG-последовательности нуклеотидов в ДНК (CpG-мотивы). Взаимодействие TLR9 с соответствующими лигандами вызывает активацию каскада внутриклеточных взаимодействий регуляторных молекул, что ведет к активации факторов трансдукции и транскрипции IRF3 и IRF7. В свою очередь это ведет к активации фактора транскрипции NF-κB, который запускает транскрипцию генов провоспалительных цитокинов [19]. Но также известно, что ds ДНК активирует компоненты клетки TLR-независимым путем. В первую очередь активируются дендритные клетки, в результате они продуцируют IFN-ы I типа, цитокины и хемокины. Геномная ДНК из апоптотических или поврежденных клеток, как и экзогенные фрагменты геномной или синтетической ds ДНК независимо от их нуклеотидной последовательности, обладают активационными свойствами. Это обусловлено, видимо, активацией иммунокомпетентных клеток через пути взаимодействия на иные, чем TLR, специфические сенсоры ds ДНК и за счет воздействия на активность TBK1-киназы [19, 21, 22].

Для развития эффективного иммунного ответа требуется участие целого набора эффективных и регуляторных клеток иммунной, гемопоэтической и других систем. Нуклеиновые кислоты, ds ДНК, в частности, активируют продукцию цитокинов целым рядом иммунокомпетентных клеток. Это предполагает включение внеклеточной ds ДНК в регуляцию работы ряда систем организма, через продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками, в первую очередь – дендритными клетками. Наиболее важным отличием ds ДНК является ее непосредственное воздействие на сверхэкспрессию IFN I типа в АПК и других соматических клетках организма, то есть эта активация не зависит от TLR. Стимуляция продукции IFN-β ведет к активации каскада реакций, ведущих к повышению продукции и других провоспалительных цитокинов [15, 23].

Ранее было показано, что дендритные клетки, созревающие в присутствии человеческой ДНК, значительно активируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих перфорин в смешанной культуре лимфоцитов [24]. Также показано, что фрагменты внеклеточной ДНК поступают в ядра дендритных клеток, индуцируя продукцию этими клетками таких цитокинов, как IFN-γ, ИЛ-6, ИЛ-1β, TNF-α и др. Эффект от воздействия ds ДНК на дендритные клетки сравним с эффектом, который оказывает на них традиционный активатор дендритных клеток – липополисахариды бактериальной стенки (ЛПС) [25]. Важным механизмом стимуляции продукции провоспалительных цитокинов является формирование инфламмосом под воздействием фрагментированной ds ДНК. Индукция продукции цитокинов ds ДНК осуществляется за счет ее взаимодействия со специфическими ДНК-сенсорами. Путем связывания определенных участков ДНК с этими сенсорами индуцируется цепь сигнальной трансдукции, ведущая к активации продукции провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа как иммунокомпетентными клетками, так и клетками других типов [20].

Группа иммуномодуляторов на основе нуклеиновых кислот ксеногенного или синтетического происхождения (натрия дезоксирибонуклеинат, натрия нуклеинат) – восстанавливает баланс про- и противовоспалительных цитокинов (CpG-олигонуклеотиды). Ridostin – рибонуклеинат натрия, индуктор интерферонов, повышает активность макрофагов и нейтрофилов (фагоцитоз), обладает антиканцерогенной и антиметастатической активностью. Dezoxy1 – натриевая соль ДНК зеленого осетра, стимулирует лейкопоз (гранулоцитов и лимфоцитов), тромбоцитов. Натрия дезоксирибонуклеинат – натриевая соль ds ДНК в виде водного раствора применяется как иммуномодулятор, стимулятор кроветворения и регенерации, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет. Нуклеинат натрия – натриевая соль дрожжевой РНК, стимулирует миграцию стволовых клеток, кооперацию Т-, В-лимфоцитов, функциональную активность их популяций, антителолиз. Натрия

нуклеинат способствует ускорению процессов регенерации, активирует лейкопоз, миграцию и кооперацию Т- и В- лимфоцитов, фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, повышает активность факторов неспецифической резистентности. Эффективен при вторичных иммунодефицитах, а также применяется при лейкопении и агранулоцитозе. Соответствует по составу деринату, но получают из молок осетровых рыб.

Биологической активностью обладает только нативная ДНК, а денатурированная гораздо хуже проникает в клетки. При этом определенные участки ds ДНК способны активировать TLR9, что, следовательно, ведет к увеличению продукции цитокинов мононуклеарами и стимуляции иммунитета. Деринат активирует как антибактериальный, так и противовирусный и противораковый иммунитет. В случаях тяжелой лейкопении после химиотерапии опухолей, а также выраженной лимфопении при сепсисе положительный эффект начинает наблюдаться уже после одной инъекции препарата. К таблетированным формам фрагментированной ds ДНК человека относится панаген. Панаген стимулирует продукцию ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-1РА, TNF- α , VEGF и IFN- γ . Наиболее отчетливая стимуляция – для ИЛ-18, ИЛ-1 β и TNF- α . Аналогом препарата панаген является Дезоксил, который получают из молок лососевых рыб путем ферментативного гидролиза ДНК. Его иммуностимулирующее действие на продукцию цитокинов значительно ниже (возможно, из-за способа производства, сильной деградации ДНК и ее гетерогенности) [20].

Иммунодефицит значительно ухудшает эффективность и прогноз лечения, а также качество жизни пациентов со злокачественными образованиями, туберкулезом и гепатитом С [11, 17, 23, 26]. Внедрение иммунокорректирующих препаратов из группы нуклеиновых кислот с целью усиления действия базисной терапии позволит оценить не только их терапевтическую, но и экономическую эффективность. В настоящее время отсутствуют четкие показания к назначению и критериям эффективности иммунотерапии при данных социально значимых заболеваниях, рациональное использование и прогнозирование действия которых позволило бы предотвратить многие ее побочные эффекты.

В соответствии с этим, исследования с анализом динамических изменений клеточного состава с факторами активации и уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в процессе комплексной базисной и иммуномодулирующей терапии препаратами нуклеиновых кислот, возможно, позволят повысить эффективность иммунотерапии и базисной терапии, снизить токсичность противоопухолевой и противовирусной и антимикробактериальной терапии. Такой подход будет способствовать повышению качества жизни больных, и результаты исследования могут служить дополнительным оценочным критерием успешно проводимой иммунотерапии, дополняющей базисное лечение, терапии злокачественных опухолей, туберкулеза и вирусного гепатита С.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М., Сейсенбаева Г.Т. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2012 год (статистические материалы). – Алматы, 2013. – 108 с.
- [2] Oxlade O., Schwartzman K., Belir M.A. et al. Глобальные тенденции заболеваемости туберкулезом: отражение перемен в противотуберкулезной работе или в состоянии здоровья населения? // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». – 2011. – Т. 2. – С.107-119.
- [3] Нгу ТТ., Абе К. Molecular epidemiology of hepatitis B and C virus infections in Asia // *Pediatrics International*. – 2004. – Vol. 46. – P. 223-230.
- [4] Prevention and control of viral hepatitis infection: framework for global action. – Geneva, WHO. – 2012.
- [5] Coussens L.M., Zitvogel L., Paluska K. Neutralizing Tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet // *Science*. – 2013. – 339(6117). – P. 286-291.
- [6] Coussens L.M., Werb L. Inflammation and cancer // *Nature*. – 2002. – 420. – P. 860-867.
- [7] Condeelis J., Pollard J.W. Macrophages: Obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis // *Cell*. – 2006. – Vol. 124. – P. 263-266.
- [8] Weinberg R.A. *The Biology of Cancer* // Garland Science. – 2007. – P. 804.
- [9] Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В., Серебряная Б.А., Комисарова О.Г. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // *Туберкулез и болезнь легких*. – 2009. – № 11. – С. 40-48.
- [10] Козлов В.К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. Руководство для врачей. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 148 с.
- [11] Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // *Медицинская иммунология*. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.
- [12] Нагоев Б.С., Понежева Ж.Б. Роль цитокиновой системы в патогенезе хронического гепатита С // *Инфекционные болезни*. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 12-17.

- [13] Davis J.S., Ikemizu S., Evans E.J., Fugger L., Bakker T.R., Merve P.A. The nature of molecular recognition by T-cells // *Nature immunology*. – 2003. – Vol. 4, N 3. – P. 217-224.
- [14] Hunter C.A., Reiner S.L. Cytokines and T cells in host defense // *Curr. Opin. Immunol.* – 2000. – № 12. – P. 413-418.
- [15] Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
- [16] Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология*. – 2002. – № 2. – С. 77-79.
- [17] Сахно Л.В., Тихонова М.А., Курганова Е.В. и др. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких // *Проблемы туберкулеза*. – 2004. – № 5. – С. 23-28.
- [18] Orishchenko K.E., Ryzhikova S.L., Druzhinina Y.G. et al. Effect of human double-stranded DNA preparation on the production of cytokines by dendritic cells and peripheral blood cells from healthy donors // *Cancer Therapy*. – 2013. – Vol. 8. – P. 191-205.
- [19] Kis-Toth K., Szanto A., Thai T.H. et al. Cytosolic DNA-activated human dendritic cells are potent activators of the adaptive immune response // *J. Immunol.* – 2011. – 187(3). – P. 1222-1234.
- [20] Гвоздева Т.С. и др. Способ стимуляции эндогенной продукции цитокинов и гемопоэтических растворов. – Патент РФ № 2498821. – Новосибирский государственный университет. – Патент РФ № 2429019.
- [21] Roberts T.L., Idris A., Dunn J.A., Greg M. Kelly, Carol M. Burnton et al. HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA // *Science*. – 2009. – 323 (5917) – P. 1057-1060.
- [22] Barber J.N. Cytoplasmic DNA innate immune pathways // *Immunol. Rev.* – 2011. – 243(1). – P. 99-108.
- [23] Авдошина В.В., Коненков В.И. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. – Новосибирск, 2004. – С. 38-49.
- [24] Alyamkina E.A. Exogenous allogenic fragmented double-stranded DNA in dendritic cells enhances their allostimulatory activity // *Cell Immunol.* – 2012. – 262(2). – P. 120-126.
- [25] Bode C., Zhao G., Steinhagen F., Kinjo T., Klinman D.M. CpG DNA as a vaccine adjuvant // *Vaccines*. – 2011. – 10(4). – P. 499-511.
- [26] Серебрякова В.А., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной терапии // *Иммунология*. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 27-30.

REFERENCES

- [1] Nurgaziev K.Sh., Sejtказина G.D., Bajpeisov D.M., Sejsenbaeva G.T. *Stat. mater.* Almaty, 2013, 108 (in Russ.).
- [2] Oxlade O., Schwartzman K., Belir M.A. *Mezhd. Zhurn. Tub.i leg. zab.*, 2011, 2, 107-119.
- [3] Huy T.T., Abe K. *Ped. Int.*, 2004, 46, 223-230.
- [4] WHO, Geneva, 2012.
- [5] Coussens L.M., Zitvogel L., Paluska K. *Science*, 2013, 339(6117), 286-291.
- [6] Coussens L.M., Werb L. *Nature*, 2002, 420, 860-867.
- [7] Condeelis J., Pollard J.W. *Cell*, 2006, 124, 263-266.
- [8] Weinberg R.A. *Garland Science*, 2007, 804.
- [9] Kaminskaja G.O., Abdullaev R.Ju., Martynova E.V. *Tub. i bol. legkih*, 2009, 11, 40-48 (in Russ.).
- [10] Kozlov V.K. *SPb.: Al'ter Jego*, 2010, 148 (in Russ.).
- [11] Chereshev V.A., Gusev E.Ju. *Med. immunologija*, 2001, 3(3), 361-368 (in Russ.).
- [12] Nagoev B.S., Ponezheva Zh.B. *Inf. bolezni*, 2009, 4(7), 12-17 (in Russ.).
- [13] Davis, J.S., Ikemizu S., Evans E.J. *Nat. imm.*, 2003, 4 (3), 217-224.
- [14] Hunter C.A., Reiner S.L. *Curr. Opin. Immunol.*, 2000, 12, 413-418.
- [15] Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. *S.Pb.: Foliant*, 2008, 552 (in Russ.).
- [16] Ketlinskij, S.A. *Immunologija*, 2002, 2, 77-79 (in Russ.).
- [17] Sahn L.V., Tihonova M.A., Kurganova E.V. *Prob. tub.*, 2004, 5, 23-28 (in Russ.).
- [18] Orishchenko K.E., Ryzhikova S.L., Druzhinina Y.G. *Canc. Ther.*, 2013, 8, 191-205 (in Russ.).
- [19] Kis-Toth K., Szanto A., Thai T.H. *J.Immunol.*, 2011, 187(3), 1222-1234.
- [20] Gvozdeva T.S. *Patent RF№2498821* (in Russ.).
- [21] Roberts T.L., Idris A., Dunn J. A. *Science*, 2009, 323 (5917), 1057-1060.
- [22] Barber J.N. *Immunol.Rev.*, 2011, 243(1), 99-108.
- [23] Avdoshina V.V., Konenkov V.I. *Novosibirsk*, 2004, 38-49 (in Russ.).
- [24] Alyamkina E.A. *Cell Immunol*, 2012, 262(2), 120-126
- [25] Bode C., Zhao G., Steinhagen F. *Vaccines*, 2011, 10(4), 499-511.
- [26] Serebrjakova V.A., Urazova O.I., Voronkova O.V. *Immunol.*, 2007, 28(1), 27-30 (in Russ.).

ЦИТОКИНДЕР ЖӘНЕ ҚАБЫНУ КОМПОНЕНТІМЕН АУЫРУЛАРДЫҢ ИММУНДЫ МОДУЛЯЦИЯСЫ

А. А. Шортамбаев, А. С. Ракишева, Г. Т. Балпанова

С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан

Тірек сөздер: қабыну, қатерлі ісіктер, туберкулез, вирустық С гепатит, нуклеин қышқылдар дәрі-дәрмектері.**Аннотация.** Шолуда қатерлі ісіктер, туберкулез, вирустық С гепатит тәрізді әлеуметгі маңызды ауырулардағы қабынудың рөлі көрсетілген. Сонымен қатар, нуклеин қышқылдар тобының иммунды коррекциялаушы дәрі-дәрмектерінің иммунды модуляциялауда берілген ауырулардағы негізгі емнің жақсаруы мен ауырулардың өмір сүру сапасын арттыру мүмкіншілігі көрсетілген.

Поступила 23.10.2014 г.