

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА «БЕСТИМ» НА ИММУННЫЙ СТАТУС И СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Л.Ф. Телешева¹, А.В. Казмирчук², В.А. Бычковских¹, М.В. Осиков¹

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,

²Областная клиническая больница № 3, г. Челябинск

Цель работы – исследовать влияние иммуномодулятора «Бестим» на показатели иммунного статуса и свободно-радикального окисления у больных с хроническим калькулезным пиелонефритом в зависимости от фазы воспаления. **Введение.** Изменения иммунного статуса и активности процессов свободно-радикального окисления у больных с хроническим вторичным пиелонефритом (ХВП) на фоне мочекаменной болезни (МКБ) имеют значение в патогенезе основного заболевания и его осложнений, поэтому целесообразным является включение в комплексную терапию препаратов антиоксидантного и иммуномодулирующего действия, в частности «Бестима» (γ -D-глутамил-L-триптофан натриевая соль). **Материалы и методы исследования.** Проведено краткосрочное проспективное, рандомизированное исследование эффективности применения препаратов иммуномодулирующего действия «Бестима» у больных хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ в комплексе стандартной консервативной терапии и оперативного лечения. В соответствии с критериями включения и исключения отобрано 164 больных хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ, проходивших лечение в урологическом отделении Дорожной клинической больницы на ст. Челябинск, в отделении урологии Областной клинической больницы № 3 г. Челябинска. **Результаты.** Установлено, что у больных с ХВП на фоне МКБ развивается нейтрофильный лейкоцитоз, активируется поглотительная, лизосомальная активность, снижается НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов в крови, повышается концентрация в крови ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , снижается активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в плазме и в эритроцитах периферической крови. Более выраженные изменения иммунного статуса наблюдаются у больных с активной фазой воспаления при ХВП на фоне МКБ. После стандартного комбинированного лечения больных с активной фазой ХВП на фоне МКБ снижается количество палочкоядерных нейтрофилов в крови, сохраняется активация поглотительной, лизосомальной активности, снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, повышение концентрации в крови ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , снижается активность супероксиддисмутазы и каталазы в плазме и в эритроцитах. **Заключение.** Включение в комплекс комбинированного лечения больных с ХВП на фоне МКБ препарата «Бестим» приводит к наиболее выраженным изменениям при активной фазе воспаления ХВП: снижается количество палочкоядерных нейтрофилов в крови, восстанавливается поглотительная функция, прогрессирует снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, снижается концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФН- γ , повышается концентрация ИЛ-2, ИЛ-4 в крови.

Ключевые слова: пиелонефрит, мочекаменная болезнь, иммунный статус, свободно-радикальное окисление, «Бестим».

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает третье место среди заболеваний мочевыделительной системы после инфекционных поражений и заболеваний предстательной железы. МКБ сопряжена с высоким риском развития пиелонефрита и других инфекций почек и мо-

чевыводящих путей, который значительно превышает общепопуляционный. Восприимчивость к инфекции, тяжесть течения калькулезного пиелонефрита, как и других инфекций мочевыводящих путей при одинаковых условиях (возраст, пол, основное заболевание,

сопутствующая патология и др.) зависит от эффективности работы механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, регуляции реакций воспалительного процесса. В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании механизмов иммунного гомеостаза почек и мочевыводящих путей при инфекционном поражении [21]. Активно обсуждается роль факторов иммунной системы в патогенезе осложнений при МКБ. С одной стороны, клетки-участники воспаления и макромолекулы воспалительного генеза обеспечивают фагоцитоз и элиминацию зарождающихся кристаллов на начальном этапе МКБ, с другой – избыточное производство активных форм кислорода, окислительный стресс приводят к гибели клеток, образованию мембраносвязанных молекул, поддерживающих кристаллогенез, инициирующих формирование бляшек Ренделла, обструкцию мочевыводящих путей. Последствиями образования кристаллов оксалата кальция в почках является окислительный стресс в эпителиоцитах канальцев нефрона, мочевыводящих путей, инициирующий повреждение клеток, воспаление и иммунные реакции, являющийся ключевым фактором патогенеза и прогрессирования хронического вторичного пиелонефрита (ХВП) при МКБ [18].

Экстренное хирургическое вмешательство показано у больных с МКБ при обструкции, инфицировании мочевыводящих путей, ухудшении функции почек, обструкции единственной или пересаженной почки [19]. От своевременности оказания хирургического пособия зависит степень восстановления почечной функции и вероятность инфекционных осложнений [20]. После удаления камня и восстановления проходимости мочевыводящих путей используются различные консервативные терапевтические подходы при МКБ. Учитывая роль оксидативного стресса и факторов иммунной системы в патогенезе калькулезного пиелонефрита и его осложнений, целесообразным является включение в комплексную терапию препаратов антиоксидантного и иммуномодулирующего действия [4, 7–14]. Среди последних интерес вызывает синтетический дипептид γ -D-глутамил-L-триптофан натрия соль – «Бестим», который успешно применяется при различных инфекционных и аллергических заболеваниях, в том числе при пиелонефрите. Сведения об использовании «Бестима» при пиелонефрите на фоне МКБ отсутствуют [1–3].

Цель работы – исследовать влияние иммуномодулятора «Бестим» на показатели иммунного статуса и свободно-радикального окисления у больных с хроническим калькулезным пиелонефритом в зависимости от фазы воспаления.

Материалы и методы исследования. Проведено краткосрочное проспективное, рандомизированное исследование эффективности применения препаратов иммуномодулирующего действия «Бестима» у больных хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ в комплексе стандартной консервативной терапии и оперативного лечения. В соответствии с критериями включения и исключения отобрано 164 больных хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ, проходивших лечение в урологическом отделении Дорожной клинической больницы на ст. Челябинск, в отделении урологии Областной клинической больницы № 3 г. Челябинска.

Критерии включения: 1) наличие признаков вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни; 2) показания для оперативного вмешательства у больных хроническим вторичным пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни; 3) информированное добровольное согласие больных на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) наличие признаков необструктивного пиелонефрита; 2) наличие тяжелой соматической патологии, не связанной с патологией органов мочеполовой системы; 3) беременность, лактация; 4) злокачественные новообразования любой локализации; 5) наличие синдромов иммунопатологии; 6) отказ пациента от участия в клиническом исследовании. Диагноз МКБ, осложненной вторичным хроническим пиелонефритом, устанавливался в соответствии с общепринятой классификацией (Н.А. Лопаткин, В.Е. Родоманов, 1974) и МКБ-10, на основании жалоб, анамнеза, физикального осмотра, клинико-лабораторных данных и инструментальных методов исследований. Группа 2 – больные с хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ до лечения (n = 22). Группа 3 – больные с хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ после оперативного лечения и стандартного консервативного лечения (n = 60). Все пациенты в предоперационном и послеоперационном периодах получали базисную антибактериальную, инфузионную, дезинтоксикацион-

ную и гемостатическую терапию. Группа 4 – больные с хроническим вторичным пиелонефритом на фоне МКБ в динамике оперативного лечения и комплексного лечения в сочетании с применением иммуномодулятора «Бестима» ($n = 22$). «Бестим» (ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА России, СПб) вводили внутримышечно в дозе 100 мкг в течение 5 дней. Лечение начинали со 2-3 дня после хирургического вмешательства, результаты лечения в группах 2–4 оценивали на 7-е сутки после операции. Рандомизацию больных с ХВП на фоне МКБ осуществляли в зависимости от фазы воспаления – активная и латентная. Контрольная группа (группа 1) представлена 23 клинически здоровыми людьми без жалоб со стороны органов мочеполовой системы, сопоставимых по возрасту и полу, месту проживания с основными группами.

Количество лейкоцитов в периферической крови определяли общепринятым кондуктометрическим (импедансным) методом. Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, фиксированных метиловым спиртом и окрашенных азур-П-эозином по Романовскому-Гимзе. Поглощительную способность нейтрофилов исследовали с частицами монодисперсного полистирольного латекса, кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов – в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте по методу А.Н. Маянского, М.Е. Викмана [6], лизосомальную активность нейтрофилов – по методу И.С. Фрейдлин [16]. Концентрацию в сыворотке ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Personal LAB (Италия) с применением тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови определяли по С. Чевари и соавт. [16], активность каталазы в эритроцитах и в сыворотке крови определяли по методу М.А. Корлюка и соавт. [6]. Концентрацию церулоплазмينا в сыворотке крови определяли по реакции окисления фенилендиаминдигидрохлорида в присутствии данного протеина по Н. Ravin. Содержание изопропанол- и гептанрастворимых первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме определяли экстракционно-спектрофотометрическим методом по методике И.А. Волчегорского и соавт. [17]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E_{232}/E_{220} (относительное содер-

жание диеновых конъюгатов – ДК), E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов и сопряженных триенов – КД и СТ) и E_{400}/E_{220} (уровень оснований Шиффа – ШО). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 for Windows. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна–Уитни, Вальда–Вольфовитца, Краскела–Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных ХВП на фоне МКБ до комбинированного консервативного и оперативного лечения наблюдаются изменения иммунного статуса, представленные в табл. 1.

Развивается лейкоцитоз за счет увеличения количества в крови палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Увеличивается активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилами периферической крови. Получены неоднозначные изменения показателей, характеризующих кислород-зависимые и кислород-независимые механизмы киллинговой способности нейтрофилов: увеличение лизосомальной активности и снижение активности и интенсивности спонтанного НСТ-теста. В крови повышается концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ . Таким образом, изменения цитокинового профиля в крови – увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФН- γ – отражают активацию эффекторов врожденного иммунитета. С другой стороны, увеличение концентрации ИЛ-4 свидетельствует о стимуляции Th2-зависимого иммунного ответа и противовоспалительных эффектах. При оценке редокс-статуса у больных ХВП на фоне МКБ выявлено, что содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта плазмы статистически значимо не изменяется (табл. 2).

Об активации процессов свободнорадикального окисления косвенно свидетельствует снижение активности ферментов антиокислительной защиты: супероксиддисмутазы в плазме и каталазы в плазме и в эритроцитах.

Рандомизация больных ХВП на фоне МКБ в зависимости от фазы воспаления позволила установить, что при активной фазе воспаления при ХВП на фоне МКБ увеличивается количество лейкоцитов в крови за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (табл. 3).

Влияние препарата «Бестим» на показатели иммунного статуса у больных хроническим пиелонефритом на фоне МКБ (M ± m)

Bestim influence on immune status indices in patients with chronic pyelonephritis associated with UL (M ± m)

Показатели Indices	Группа 1 Контроль Group 1 Control (n = 20)	Группа 2 До лечения Group 2 Before therapy (n = 22)	Группа 3 Стандартное лечение Group 3 Standard therapy (n = 60)	Группа 3 + Бестим Group 3 +Bestim (n = 22)
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л Leucocytes, • 10 ⁹ /l	5,63 ± 0,33	7,93 ± 0,48 *	7,43 ± 0,30 *	7,47 ± 0,75 *
ПЯН, • 10 ⁹ /л Bands, • 10 ⁹ /l	0,12 ± 0,02	0,37 ± 0,06 *	0,28 ± 0,04 *	0,25 ± 0,05 * #
СЯН, • 10 ⁹ /л Segmented neutrophils, • 10 ⁹ /l	3,21 ± 0,17	5,29 ± 0,37 *	5,09 ± 0,23 *	5,01 ± 0,59 *
Нейтрофилы, • 10 ⁹ /л Neutrophils, • 10 ⁹ /l	3,45 ± 0,28	5,55 ± 0,38 *	5,32 ± 0,69 *	5,26 ± 0,59 *
Лимфоциты, • 10 ⁹ /л Lymphocytes, • 10 ⁹ /l	1,37 ± 0,12	1,33 ± 0,16	1,22 ± 0,09	1,38 ± 0,22
АФ, % Phagocytic activity, %	38,25 ± 3,61	47,68 ± 2,44 *	48,19 ± 1,48 *	47,53 ± 3,85 *
ИФ, у. е. Phagocytic intensity, conventional units	1,16 ± 0,12	1,59 ± 0,15 *	1,64 ± 0,09 *	1,59 ± 0,15 *
СНСТТ, акт-ть, % SNBTT, activity, %	27,50 ± 3,86	15,64 ± 2,05 *	20,38 ± 1,59 *	19,20 ± 3,54 *
СНСТТ, индекс, у. е. SNBTT, index, conventional units	0,39 ± 0,06	0,24 ± 0,03 *	0,31 ± 0,03 *	0,33 ± 0,07 *
ИНСТТ, акт-ть, % INBTT, activity, %	39,45 ± 5,15	34,18 ± 2,12	34,55 ± 1,76	40,6 ± 4,78
ИНСТТ, индекс, у. е. INBTT, index, conventional units	0,50 ± 0,07	0,49 ± 0,04	0,52 ± 0,03	0,79 ± 0,18
ЛАН, у. е. LAN, conventional units	195,75 ± 17,63	283,76 ± 10,98 *	297,06 ± 7,57 *	307,64 ± 15,28 *
ИЛ-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	10,52 ± 1,49	80,39 ± 35,13 *	101,38 ± 31,63 *	71,94 ± 20,57 *
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/ml	5,67 ± 1,63	8,01 ± 1,08	19,79 ± 10,55 *	7,77 ± 0,87
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2,09 ± 0,70	13,68 ± 4,93 *	12,00 ± 2,50 *	12,69 ± 3,23 *
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	30,33 ± 5,49	241,73 ± 99,20 *	326,22 ± 80,69 *	276,81 ± 129,37*
ИФН-γ, пг/мл IFN-γ, pg/ml	38,19 ± 8,13	152,43 ± 79,24 *	210,62 ± 105,75 *	118,75 ± 48,15 *

Примечание. Здесь и далее * – значимые (p < 0,05) различия с группой 1, # – с группой 2. ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы, СЯН – сегментоядерные нейтрофилы, АФ – активность фагоцитоза, ИФ – интенсивность фагоцитоза, СНСТТ – спонтанный НСТ-тест, ИНСТТ – индуцированный НСТ-тест, ЛАН – лизосомальная активность нейтрофилов.

Note. Here and elsewhere * – significant (p < 0.05) differences with group 1, # – with group 2. SNBTT – spontaneous NBT-test, INBTT – induced NBT-test, LAN – lysosomal activity of neutrophils.

Таблица 2

Table 2

Влияние препарата «Бестим» на активность ферментов антиокислительной защиты и содержание продуктов ПОЛ в плазме у больных хроническим пиелонефритом на фоне МКБ (M ± m)
Bestim influence on activity of antioxidant protection enzymes and concentration of LPO products in plasma in patients with chronic pyelonephritis associated with UL (M ± m)

Показатели Indices	Группа 1 Контроль Group 1 Control (n = 20)	Группа 2 До лечения Group 2 Before therapy (n = 22)	Группа 3 Стандартное лечение Group 3 Standard therapy (n = 60)	Группа 3 + Бестим Group 3 +Bestim (n = 22)
СОД пл., Ед/мл Plasma SOD, U/ml	1,24 ± 0,09	0,98 ± 0,11 *	0,96 ± 0,09 *	0,74 ± 0,12 *
Каталаза пл., мкат/л Plasma catalase, µkat/l	18,78 ± 1,60	13,12 ± 1,48 *	13,08 ± 1,32 *	12,47 ± 2,94 *
Каталаза эр., мкат/л Erythrocyte catalase, µkat/l	38,75 ± 1,01	19,58 ± 1,92 *	18,85 ± 1,45 *	19,29 ± 1,61 *
ЦП, мг/л Ceruloplasmin, mg/l	285,02 ± 9,84	318,19 ± 17,19	308,38 ± 12,31	330,24 ± 17,14 *
ДК (г), е.и.о. DC (h), o.i.a.u.	0,61 ± 0,05	0,63 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,65 ± 0,06
КД и СТ (г), е.и.о. KT and CT (h), o.i.a.u.	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,16 ± 0,02
ШО (г), е.и.о. Shiff base (h), o.i.a.u.	0,07 ± 0,01	0,056 ± 0,016	0	0,047 ± 0,028
ДК (г), е.и.о. DC (i), o.i.a.u.	0,50 ± 0,13	0,53 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,49 ± 0,03
КД и СТ (г), е.и.о. KT and CT (i), o.i.a.u.	0,28 ± 0,05	0,33 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,35 ± 0,03
ШО (г), е.и.о. Shiff base (i), o.i.a.u.	0,14 ± 0,03	0,028 ± 0,007	0	0,022 ± 0,009

Примечание. Здесь и далее ЦП – церулоплазмин, ДК – диеновые конъюгаты, КДиСТ – кетодиены и сопряженные триены, ШО – основания Шиффа, (г) – гептановая фаза, (и) – изопропанольная фаза липидного экстракта плазмы.

Note. Here and elsewhere, DC – diene conjugates, KD and CT – ketodienes and conjugated trienes, (h) – heptane phase, (i) – isopropyl alcohol phase of plasma lipid extract, o.i.a.u. – oxidation index arbitrary units.

Увеличивается активность и интенсивность фагоцитоза, возрастает лизосомальная активность и снижается НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов в крови по показателю активности спонтанного НСТ-теста. Изменения цитокинового профиля включают повышение концентрации в сыворотке ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-γ. Снижается активность ферментов антиокислительной защиты в крови: супероксиддисмутазы в плазме и каталазы в плазме и в эритроцитах (табл. 4).

При латентной фазе воспаления при ХВП на фоне МКБ изменения иммунного статуса менее выражены: общее количество лейкоцитов в крови не изменяется, увеличивается абсолютное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (табл. 5).

Из показателей поглотительной активности нейтрофилов увеличивается только актив-

ность фагоцитоза. Наряду с этим, увеличивается лизосомальная активность и снижается НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов по показателю активности спонтанного НСТ-теста. В крови повышается концентрация ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-γ. Снижается активность ферментов антиокислительной защиты в крови: супероксиддисмутазы в плазме и каталазы в плазме и в эритроцитах (табл. 6).

Отметим, что изменения иммунного статуса при активной фазе воспаления при ХВП на фоне МКБ более выражены (p < 0,05), чем при латентной фазе и в общей группе больных с ХВП на фоне МКБ по показателям общего количества лейкоцитов в крови, количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови, активности и интенсивности фагоцитоза, концентрации в сыворотке ИЛ-1β.

Влияние препарата «Бестим» на показатели иммунного статуса у больных с активной фазой хронического пиелонефрита на фоне МКБ (M ± m)
Bestim influence on immune status in patients with active phase of chronic pyelonephritis associated with UL (M ± m)

Показатели Indices	Группа 1 Контроль Group 1 Control (n = 20)	Группа 2 До лечения Group 2 Before therapy (n = 22)	Группа 3 Стандартное лечение Group 3 Standard therapy (n = 60)	Группа 3 + Бестим Group 3 +Bestim (n = 22)
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л Leucocytes, • 10 ⁹ /l	5,63 ± 0,33	10,26 ± 0,49 *	9,77 ± 1,00 #	8,95 ± 1,56 *
ПЯН, • 10 ⁹ /л Bands, • 10 ⁹ /l	0,12 ± 0,02	0,61 ± 0,15 *	0,32 ± 0,11 * #	0,26 ± 0,05 * #
СЯН, • 10 ⁹ /л Segmented neutrophils, • 10 ⁹ /l	3,21 ± 0,17	6,70 ± 0,55 *	6,88 ± 0,69 *	6,62 ± 1,16 *
Нейтрофилы, • 10 ⁹ /л Neutrophils, • 10 ⁹ /l	3,45 ± 0,28	6,99 ± 0,62 *	7,19 ± 0,70 *	6,89 ± 1,19 *
Лимфоциты, • 10 ⁹ /л Lymphocytes, • 10 ⁹ /l	1,37 ± 0,12	1,89 ± 0,27	1,38 ± 0,29	1,37 ± 0,49
АФ, % Phagocytic activity, %	38,25 ± 3,61	58,14 ± 4,98 *	44,11 ± 5,49	36,00 ± 3,97 #
ИФ, у. е. Phagocytic intensity, conventional units	1,16 ± 0,12	1,97 ± 0,34 *	1,55 ± 0,25 *	1,12 ± 0,16 #
СНСТТ, акт-ть, % SNBTT, activity, %	27,50 ± 3,86	20,57 ± 4,31 *	16,44 ± 3,12 *	10,86 ± 0,99 * #
СНСТТ, индекс, у. е. SNBTT, index, conventional units	0,39 ± 0,06	0,31 ± 0,05	0,33 ± 0,08	0,15 ± 0,02 * #
ИНСТТ, акт-ть, % INBTT, activity, %	39,45 ± 5,15	42,29 ± 3,49	39,22 ± 5,59	25,86 ± 2,69 * #
ИНСТТ, индекс, у. е. INBTT, index, conventional units	0,50 ± 0,07	0,96 ± 0,34	0,63 ± 0,29	0,39 ± 0,03
ЛАН, у. е. LAN, conventional units	195,75 ± 17,63	248,67 ± 12,74*	287,25 ± 24,69 *	275,00 ± 46,08 *
ИЛ-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	10,52 ± 1,49	123,37 ± 46,72 *	62,44 ± 28,25 *	64,54 ± 27,86 * #
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/ml	5,67 ± 1,63	9,23 ± 1,59	6,82 ± 1,31	15,29 ± 1,41 * #
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2,09 ± 0,70	8,63 ± 1,51 *	10,54 ± 3,01 *	21,87 ± 3,23 * #
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	30,33 ± 5,49	220,77 ± 57,41 *	157,00 ± 32,50 *	50,64 ± 13,25 * #
ИФН-γ, пг/мл IFN-γ, pg/ml	38,19 ± 8,13	153,16 ± 54,30 *	116,77 ± 57,25 *	112,89 ± 57,85 * #

Стандартное комбинированное лечение больных ХВП на фоне МКБ, включая оперативное вмешательство, комплексную консервативную антибактериальную, инфузионную, дезинтоксикационную и гемостатическую терапию, не приводит к статистически значимому изменению показателей иммунного ста-

туса, активности ферментов антиокислительной защиты (см. табл. 1, 2). У больных с ХВП на фоне МКБ после комбинированного лечения сохраняется нейтрофильный лейкоцитоз, активация поглотительной, лизосомальной активности, снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов периферической

Таблица 4

Table 4

Влияние препарата «Бестим» на активность ферментов антиокислительной защиты и содержание продуктов ПОЛ в плазме у больных с активной фазой хронического пиелонефрита на фоне МКБ (M ± m)

Bestim influence on activity of antioxidant enzymes and concentration of LPO products in plasma in patients with active phase of chronic pyelonephritis associated with UL (M ± m)

Показатели Indices	Группа 1 Контроль Group 1 Control (n = 20)	Группа 2 До лечения Group 2 Before therapy (n = 22)	Группа 3 Стандартное лечение Group 3 Standard therapy (n = 60)	Группа 3 + Бестим Group 3 +Bestim (n = 22)
СОД пл., Ед/мл Plasma SOD, U/ml	1,24 ± 0,09	1,09 ± 0,19 *	0,75 ± 0,09 *	0,65 ± 0,14 *
Каталаза пл., мкат/л Plasma catalase, µkat/l	18,78 ± 1,60	14,69 ± 1,96 *	13,49 ± 8,04 *	10,32 ± 4,32 *
Каталаза эр., мкат/л Erythrocyte catalase, µkat/l	38,75 ± 1,01	19,58 ± 3,67 *	18,17 ± 2,39 *	21,43 ± 3,57 *
ЦП, мг/л Ceruloplasmin, mg/l	285,02 ± 9,84	329,98 ± 22,57	348,14 ± 36,28	338,42 ± 41,37
ДК (г), е.и.о. DC (h), o.i.a.u.	0,61 ± 0,05	0,51 ± 0,06	0,70 ± 0,06	0,63 ± 0,04
КД и СТ (г), е.и.о. KT and CT (h), o.i.a.u.	0,14 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,04 ± 0,02 *	0,09 ± 0,02
ШО (г), е.и.о. Shiff base (h), o.i.a.u.	0,070 ± 0,010	0,052 ± 0,031	0	0,049 ± 0,006
ДК (г), е.и.о. DC (i), o.i.a.u.	0,50 ± 0,13	0,53 ± 0,04	0,56 ± 0,06	0,48 ± 0,04
КД и СТ (г), е.и.о. KT and CT (i), o.i.a.u.	0,28 ± 0,05	0,33 ± 0,06	0,32 ± 0,07	0,33 ± 0,07
ШО (г), е.и.о. Shiff base (i), o.i.a.u.	0,140 ± 0,030	0,131 ± 0,017	0	0,114 ± 0,009

крови, увеличение концентрации в крови ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-γ.

Рандомизация больных в зависимости от фазы воспаления выявила, что у больных с активной фазой воспаления при ХВП на фоне МКБ после стандартного комбинированного лечения снижается выраженность лейкоцитоза за счет снижения представительства в кровотоке палочкоядерных нейтрофилов (см. табл. 3). Другие показатели иммунного статуса и активность ферментов антиокислительной защиты в крови статистически значимо не изменяются (см. табл. 3, 4). У больных с латентной фазой воспаления при ХВП на фоне МКБ после стандартного комбинированного лечения не обнаружено значимых изменений иммунного и редокс-статуса после стандартного комбинированного лечения (см. табл. 5, 6).

Включение в комбинированную терапию больных ХВП на фоне МКБ препарата «Бестим» у больных ХВП на фоне МКБ приводит

только к снижению представительства палочкоядерных нейтрофилов в крови, другие показатели иммунного статуса, активность ферментов антиокислительной защиты, содержание продуктов ПОЛ в плазме статистически значимо не изменяются (см. табл. 1, 2).

Выраженные эффекты препарата «Бестим» на иммунный статус зафиксированы у больных с активной фазой воспаления ХВП на фоне МКБ (см. табл. 3). Наблюдается снижение количества палочкоядерных нейтрофилов в крови, не достигающее значений в контрольной группе. Снижается активность и интенсивность фагоцитоза, после применения «Бестима» эти показатели не отличаются от соответствующих значений в контрольной группе. Активность и интенсивность спонтанного НСТ-теста, а также активность индуцированного НСТ-теста еще больше снижаются при сравнении с группой больных при стандартном лечении и контрольной группой.

Влияние препарата «Бестим» на показатели иммунного статуса у больных с латентной фазой хронического пиелонефрита на фоне МКБ (M ± m)

Bestim influence on indices of immune status in patients with latent phase of chronic pyelonephritis associated with UL (M ± m)

Показатели Indices	Группа 1 Контроль Group 1 Control (n = 20)	Группа 2 До лечения Group 2 Before therapy (n = 22)	Группа 3 Стандартное лечение Group 3 Standard therapy (n = 60)	Группа 3 + Бестим Group 3 + Bestim (n = 22)
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л Leucocytes, • 10 ⁹ /l	5,63 ± 0,33	6,85 ± 0,45	7,48 ± 0,50 *	6,44 ± 0,52
ПЯН, • 10 ⁹ /л Bands, • 10 ⁹ /l	0,12 ± 0,02	0,25 ± 0,03 *	0,28 ± 0,06 *	0,25 ± 0,07 *
СЯН, • 10 ⁹ /л Segmented neutrophils, • 10 ⁹ /l	3,21 ± 0,17	4,63 ± 0,37 *	5,18 ± 0,44 *	4,20 ± 0,55 *
Нейтрофилы, • 10 ⁹ /л Neutrophils, • 10 ⁹ /l	3,45 ± 0,28	4,87 ± 0,36 *	5,52 ± 0,45 *	4,45 ± 0,55 *
Лимфоциты, • 10 ⁹ /л Lymphocytes, • 10 ⁹ /l	1,37 ± 0,12	1,07 ± 0,16	1,25 ± 0,12	1,39 ± 0,23
АФ, % Phagocytic activity, %	38,25 ± 3,61	46,27 ± 2,59	48,45 ± 2,64 *	45,55 ± 4,09
ИФ, у. е. Phagocytic intensity, conventional units	1,16 ± 0,12	1,61 ± 0,16 *	1,60 ± 0,13 *	1,36 ± 0,15
СНСТТ, акт-ть, % SNBTT, activity, %	27,50 ± 3,86	17,40 ± 3,52 *	19,23 ± 2,40 *	17,18 ± 2,99 *
СНСТТ, индекс, у. е. SNBTT, index, conventional units	0,39 ± 0,06	0,26 ± 0,05	0,28 ± 0,04 *	0,27 ± 0,05
ИНСТТ, акт-ть, % INBTT, activity, %	39,45 ± 5,15	39,87 ± 4,18	39,14 ± 3,22	32,64 ± 4,17
ИНСТТ, индекс, у. е. INBTT, index, conventional units	0,50 ± 0,07	0,62 ± 0,09	0,56 ± 0,06	0,46 ± 0,07
ЛАН, у. е. LAN, conventional units	195,75 ± 17,63	297,80 ± 12,98 *	307,59 ± 9,13*	304,70 ± 13,63 *
ИЛ-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	10,52 ± 1,49	70,51 ± 31,20 *	109,82 ± 38,22*	41,91 ± 11,89 *
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/ml	5,67 ± 1,63	6,09 ± 1,10	48,13 ± 30,18 *	8,57 ± 0,94
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2,09 ± 0,70	13,17 ± 6,05 *	11,27 ± 2,97 *	10,77 ± 3,42 *
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	30,33 ± 5,49	365,49 ± 150,34 *	353,06 ± 94,71*	170,67 ± 63,82 * #
ИФН-γ, пг/мл IFN-γ, pg/ml	38,19 ± 8,13	111,35 ± 89,85 *	262,73 ± 186,76*	34,12 ± 10,97 #

Изменения цитокинового профиля в крови включают снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-8, ИФН-γ. Данный факт, а также снижение поглотительной и НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов свидетельствуют о снижении выраженности воспалительного процесса

и площади альтерации в очаге повреждения, снижении выраженности системных проявлений в рамках синдрома системного воспалительного ответа при ХВП на фоне МКБ. На этом фоне возрастает концентрация ИЛ-2, ИЛ-4, ответственных за пролиферацию и дифференцировку эффекторов Th1- и Th2-

Таблица 6

Table 6

Влияние препарата «Бестим» на активность ферментов антиокислительной защиты и содержание продуктов ПОЛ в плазме у больных с латентной фазой хронического пиелонефрита на фоне МКБ (M ± m)

Bestim influence on activity of antioxidant enzymes and concentration of LPO products in plasma in patients with latent phase of chronic pyelonephritis associated with UL (M ± m)

Показатели Indices	Группа 1 Контроль Group 1 Control (n = 20)	Группа 2 До лечения Group 2 Before therapy (n = 22)	Группа 3 Стандартное лечение Group 3 Standard therapy (n = 60)	Группа 3 + Бестим Group 3 +Bestim (n = 22)
СОД пл., Ед/мл Plasma SOD, U/ml	1,24 ± 0,09	0,90 ± 0,13 *	0,78 ± 0,22 *	0,64 ± 0,16 *
Каталаза пл., мкат/л Plasma catalase, µkat/l	18,78 ± 1,60	12,83 ± 1,94 *	11,55 ± 2,33 *	13,35 ± 3,78 *
Каталаза эр., мкат/л Erythrocyte catalase, µkat/l	38,75 ± 1,01	19,58 ± 2,35 *	20,59 ± 2,72 *	18,22 ± 1,69 *
ЦП, мг/л Ceruloplasmin, mg/l	285,02 ± 9,84	312,69 ± 23,27	311,61 ± 22,50	315,75 ± 16,13
ДК (г), е.и.о. DC (h), o.i.a.u.	0,61 ± 0,05	0,68 ± 0,03	0,53 ± 0,05	0,66 ± 0,09
КД и СТ (г), е.и.о. KT and CT (h), o.i.a.u.	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,03
ШО (г), е.и.о. Shiff base (h), o.i.a.u.	0,070 ± 0,010	0,059 ± 0,018	0	0,065 ± 0,041
ДК (г), е.и.о. DC (i), o.i.a.u.	0,50 ± 0,13	0,53 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,49 ± 0,03
КД и СТ (г), е.и.о. KT and CT (i), o.i.a.u.	0,28 ± 0,05	0,33 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,36 ± 0,03
ШО (г), е.и.о. Shiff base (i), o.i.a.u.	0,14 ± 0,03	0,127 ± 0,007	0	0,125 ± 0,011

зависимого иммунного ответа. Применение препарата «Бестим» не приводит к изменению активности ферментов антиокислительной защиты в крови и концентрации продуктов ПОЛ в плазме (см. табл. 4).

У больных с латентной фазой воспаления при ХВП на фоне МКБ после применения препарата «Бестим» зафиксированы незначительные изменения иммунного статуса: снижение концентрации ИЛ-8, ИФН-γ (см. табл. 5). Другие показатели иммунного статуса, а также активность ферментов антиокислительной защиты в крови и концентрация продуктов ПОЛ в плазме значимо не изменяются (см. табл. 5, 6).

Выводы

1. У больных с ХВП на фоне МКБ развивается нейтрофильный лейкоцитоз, активируется поглотительная, лизосомальная активность, снижается НСТ-редуцирующая способность нейтрофилов в крови, повышается

концентрация в крови ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН-γ, снижается активность супероксид-дисмутазы и каталазы в плазме и в эритроцитах периферической крови.

2. Рандомизация больных с ХВП на фоне МКБ в зависимости от активности воспалительного процесса позволила установить более выраженные изменения иммунного статуса при активной фазе воспаления по показателям общего количества лейкоцитов в крови, количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови, активности и интенсивности фагоцитоза, концентрации в сыворотке ИЛ-1β.

3. После стандартного комбинированного лечения больных с активной фазой ХВП на фоне МКБ снижается количество палочкоядерных нейтрофилов в крови, сохраняется активация поглотительной, лизосомальной активности, снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, повышение кон-

центрации в крови ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- γ , снижается активность супероксиддисмутазы и каталазы в плазме и в эритроцитах.

4. Включение в комплекс комбинированного лечения больных с ХВП на фоне МКБ препарата «Бестим» приводит к наиболее выраженным изменениям при активной фазе воспаления ХВП: снижается количество палочкоядерных нейтрофилов в крови, восстанавливается поглотительная функция, прогрессирует снижение НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов, снижается концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИФН- γ , повышается концентрация ИЛ-2, ИЛ-4 в крови.

Литература

1. Бычковских, В.А. Оценка уровня цитокинов в сыворотке крови больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде / В.А. Бычковских // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2011. – № 3. – С. 42–45.
2. Бычковских, В.А. Цитокиновый статус больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде при использовании в комплексной терапии иммуномодулятора Бестим / В.А. Бычковских // *Цитокины и воспаление*. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 60–63.
3. Влияние бестима на клинико-иммунологические характеристики пациентов с хроническим пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде / В.А. Бычковских, И.И. Долгушин, В.Н. Бордуновский, Н.Ю. Кукаркин // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. – 2009. – № 20 (153). – С. 51–57.
4. Влияние эритропоэтина на функциональную активность тромбоцитов / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 6. – <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7450> (дата обращения: 16.05.2016).
5. Маянский, А.Н. Способы оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рек. / А.Н. Маянский, М.К. Виксман. – Казань, 1979. – 11 с.
6. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лаб. дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
7. Осиков, М.В. Анализ эфферентных свойств церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном перитоните / М.В. Осиков, Л.В. Кривохижина, А.В. Мальцев // *Эфферентная терапия*. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 36–39.
8. Осиков, М.В. Влияние эритропоэтина на активность систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины*. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 27–30.
9. Осиков, М.В. К вопросу о механизме влияния эритропоэтина на аффективный статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, А.А. Федосов // *Фундамент. исследования*. – 2012. – № 7-1. – С. 140–145.
10. Осиков, М.В. Патологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. – 2010. – № 19 (195). – С. 110–116.
11. Осиков, М.В. Реактивные изменения клеточно-гуморальной системы организма как типовой патологической процессии его регуляция реактантами острой фазы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Осиков. – Челябинск, 2008. – 44 с.
12. Осиков, М.В. Роль орозомукоида в регуляции активности систем плазменного протеолиза при экспериментальной почечной недостаточности / М.В. Осиков // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины*. – 2009. – Т. 148, № 7. – С. 27–30.
13. Осиков, М.В. Роль эритропоэтина в коррекции нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев // *Фундамент. исследования*. – 2011. – № 9-3. – С. 462–466.
14. Осиков, М.В. Роль эритропоэтина в реализации тромбоцитарно-клеточных взаимодействий в крови при хронической почечной недостаточности / М.В. Осиков, Т.А. Григорьев, А.А. Федосов // *Фундамент. исследования*. – 2012. – № 10-2. – С. 285–289.
15. Фрейдли, И.С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммун-

ного статуса человека / И.С. Фрейдлин. – Л., 1986. – 37 с.

16. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

17. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников и др. – Челябинск: Изд-во ЧелГПУ, 2000. – 167 с.

18. Khan, S.R. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis /

S.R. Khan // *Transl. Androl. Urol.* – 2014. – Vol. 3 (3). – P. 256–276.

19. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis) / H. Han, A.M. Segal, J.L. Seifter, J.T. Dwyer // *Clin. Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 4 (3). – P. 137–152.

20. Tang, X. Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis / X. Tang, J.C. Lieske // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2014. – Vol. 23 (4). – P. 385–390.

21. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis / J.D. Spencer, A.L. Schwaderer, B. Becknell et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29 (7). – P. 1139–1149.

Телешева Лариса Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, teleshevalarisa@mail.ru.

Казмирчук Александр Валерьевич, врач-уролог, Областная клиническая больница № 3, г. Челябинск, alfelix@yandex.ru.

Бычковских Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, 52vab@inbox.ru.

Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru.

Поступила в редакцию 11 апреля 2016 г.

DOI: 10.14529/hsm160201

INFLUENCE OF BESTIM IMMUNOMODULATOR ON IMMUNE STATUS AND FREE-RADICAL OXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS ASSOCIATED WITH UROLITHIASIS

L.F. Telesheva¹, teleshevalarisa@mail.ru,

A.V. Kazimirchuk², alfelix@yandex.ru,

V.A. Bychkovskikh¹, 52vab@inbox.ru,

M.V. Osikov¹, prof.osikov@yandex.ru

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation,

²Regional clinical hospital № 3, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim of research is to study the influence of Bestim immunomodulator on indices of immune status and free-radical oxidation in patients with chronic calculous pyelonephritis depending on the phase of inflammation. **Introduction.** Changes in immune status and active processes of free-radical oxidation in patients with chronic secondary pyelonephritis (CSP) associated with urolithiasis (UL) are significant in the pathogenesis of underlying disease and its complications. Therefore, it is reasonable to supplement complex therapy with antioxidant and immunomodulatory agents, particularly with Bestim (γ -D-glutamyl-L-tryptophan sodium salt). **Materials and Methods.** We conducted short-term prospective randomized study

of effectiveness of Bestim immunomodulatory agent application in patients with chronic secondary pyelonephritis associated with UL as a part of standard conservative therapy combined with surgical treatment. In accordance with inclusion and exclusion criteria we selected 164 patients with chronic secondary pyelonephritis associated with UL who were under medical treatment in the department of urology in the Road Clinical Hospital, Chelyabinsk, and in the department of urology in the Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk. **Results.** It has been established that in patients with CSP associated with UL neutrophil leukocytosis is developed, absorbing lysosomal activity is enhanced, NBT-reductive capacity of neutrophils is decreased, concentration of IL-1 β , IL-4, IL-8, and IFN- γ is increased, and activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase is decreased. More expressed changes in immune status are observed in patients with UL-associated CSP in the active phase of inflammation. After standard combined therapy patients with active phase of CSP associated with UL have lower count of band neutrophils in blood; absorbing lysosomal activity is still enhanced, NBT-reductive capacity of neutrophils is decreased, concentration of IL-1 β , IL-4, IL-8, and IFN- γ is increased, and activity of superoxide dismutase and catalase in plasma and erythrocytes is decreased. **Conclusion.** If the combined therapy in patients with CSP associated with UL is supplemented with Bestim the changes observed during the active phase of inflammation become more expressed: the count of band neutrophils in blood is decreased, absorbing activity is restored, NBT-reductive capacity of neutrophils keeps on decreasing, concentration of IL-1 β , IL-8, and IFN- γ is decreased, and concentration of IL-2 and IL-4 in blood is increased.

Keywords: *pyelonephritis, urolithiasis, immune status, free-radical oxidation, Bestim.*

References

1. Bychkovskikh V.A. [Evaluation of Serum Levels of Cytokines in Patients with Chronic Pyelonephritis Only Kidney in the Early Postoperative Period]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk Scientific Practical Herald "Man and his Health"], 2011, no. 3, pp. 42–45. (in Russ.)
2. Bychkovskikh V.A. [The Cytokine Status of Patients with Chronic Pyelonephritis Only Kidney in the Early Postoperative Period, when Used in the Complex Therapy of Immunomodulator Bestim]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation], 2011, vol. 10, no. 1, pp. 60–63. (in Russ.)
3. Bychkovskikh V.A., Dolgushin I.I., Bordunovskiy V.N., Kukarkin N.Yu. [Influence Bestim on Clinical and Immunological Characteristics of Patients with Chronic Pyelonephritis in the Early Postoperative Period]. *Bulletin of South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education*, 2009, no. 20 (153), pp. 51–57. (in Russ.)
4. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. [Effect on Platelet Erythropoietin Functional Activity]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2012, no. 6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7450> (accessed 16.05.2016).
5. Mayanskiy A.N., Viksman M.K. *Sposoby otsenki funktsional'noy aktivnosti neytrofilov cheloveka po reaktsii vosstanovleniya nitrosinogo tetrazoliya: metodicheskie rekomendatsii* [Methods for Evaluating the Functional Activity of Human Neutrophils by the Reduction Reaction of Nitro Blue Tetrazolium. Method. Rivers.]. Kazan', 1979. 11 p.
6. Koralyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. [The Method for Determining the Activity of Catalase]. *Laboratornoe delo* [Laboratory Business], 1988, no. 1, pp. 16–19. (in Russ.)
7. Osikov M.V., Krivokhizhina L.V., Mal'tsev A.V. [Analysis Efferent Properties Ceruloplasmin and Alpha-1-Acid Glycoprotein in Experimental Peritonitis]. *Efferentnaya terapiya* [Maltsev Efferent Therapy], 2006, vol. 12, no. 4, pp. 36–39. (in Russ.)
8. Osikov M.V. [Orosomucoid Role in the Regulation of Plasma Proteolytic Systems in Experimental Renal Failure]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2009, vol. 148, no. 7, pp. 27–30. (in Russ.)
9. Osikov M.V., Akhmatov K.V., Fedosov A.A. [On the Mechanism of the Effect of Erythropoietin on the Affective Status in Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Research], 2012, no. 7 (1), pp. 140–145. (in Russ.)

10. Osikov M.V., Akhmatov K.V., Krivokhizhina L.V. [The Pathophysiological Analysis of the Effect of Erythropoietin on the Psychological Status of Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis]. *Bulletin of South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education*, 2010, no. 19 (195), pp. 110–116. (in Russ.)
11. Osikov M.V. *Reaktivnye izmeneniya kletочно-gumoral'noy sistemy organizma kak tipovoy patologicheskoy protsessii ego regulatsiya reaktantami ostroy fazy. Avtoref. dokt. diss.* [Reactive Changes in Cell-Humoral Systems of the Body As a Typical Pathological Process of Its Regulation of the Acute Phase Reactants. Abstract of doct. diss.]. Chelyabinsk, 2008. 44 p.
12. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. [Effect of Erythropoietin on Activity of Plasma Proteolytic Systems in Experimental Renal Failure]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2012, vol. 153, no. 1, pp. 27–30. (in Russ.)
13. Osikov M.V., Grigor'ev T.A. [The Role of Erythropoietin in the Correction of Vascular-Platelet Hemostasis in Patients with End-Stage Chronic Renal Failure]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Research], 2011, no. 9 (3), pp. 462–466. (in Russ.)
14. Osikov M.V., Grigor'ev T.A., Fedosov A.A. [The Role of Erythropoietin in the Implementation of Platelet–Cell Interactions in the Blood in Patients with Chronic Renal Failure]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Research], 2012, no. 10 (2), pp. 285–289. (in Russ.)
15. Freydlin I.S. *Metody izucheniya fagotsitiruyushchikh kletok pri otsenke immunnogo statusa cheloveka* [Methods of Study of Phagocytic Cells in the Evaluation of Human Immune Status]. Leningrad, 1986. 37 p.
16. Chevare S., Chaba I., Sekey I. [The Role of Superoxide Dismutase in Oxidative Processes Cells and the Method of its Determination in Biological Materials]. *Laboratornoe delo* [Laboratory Case], 1985, no. 11, pp. 678–681. (in Russ.)
17. Volchegorskiy I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L. *Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma* [Experimental Modeling and Laboratory Evaluation of Adaptive Reactions of the Organism]. Chelyabinsk, 2000. 167 p.
18. Khan S.R. Reactive Oxygen Species, Inflammation and Calcium Oxalate Nephrolithiasis. *Transl. Androl. Urol.*, 2014, vol. 3 (3), pp. 256–276.
19. Han H., Segal A.M., Seifter J.L., Dwyer J.T. Nutritional Management of Kidney Stones (Nephrolithiasis). *Clin. Nutr. Res.*, 2015, vol. 4 (3), pp. 137–152.
20. Tang X., Lieske J.C. Acute and Chronic Kidney Injury in Nephrolithiasis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2014, vol. 23 (4), pp. 385–390.
21. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Becknell B. The Innate Immune Response During Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, vol. 29 (7), pp. 1139–1149.

Received 11 April 2016

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Влияние иммуномодулятора «Бестим» на иммунный статус и свободно-радикальное окисление у больных с хроническим пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни / Л.Ф. Телешева, А.В. Казмирчук, В.А. Бычковских, М.В. Осиков // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 5–17. DOI: 10.14529/hsm160201

FOR CITATION

Telesheva L.F., Kazimirchuk A.V., Bychkovskikh V.A., Osikov M.V. Influence of Bestim Immunomodulator on Immune Status and Free-Radical Oxidation in Patients with Chronic Pyelonephritis Associated with Urolithiasis. *Human. Sport. Medicine*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 5–17. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm160201