

**ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЙ ДЛЯ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ**

**Александр Артемьевич МИХАЙЛЕНКО<sup>1</sup>, Роман Владимирович МАЙОРОВ<sup>1</sup>, Виктор Васильевич АНИКИН<sup>1</sup>, Борис Владимирович ПИНЕГИН<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава

170001, Тверь, ул. Советская, д. 4

<sup>2</sup>ГНЦ Институт иммунологии Росздрава

115478, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

Поиск путей повышения эффективности нитратов как основных препаратов в лечении стенокардии, устранения их побочных явлений и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции послужил основанием для данной работы. В основе исследования лежит предположение о связи эндотелиальной дисфункции как первопричины стенокардии, с нарушением метаболизма одного из основных медиаторов иммунной системы — оксида азота. Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение нитратов, действующим веществом которых и является оксид азота. С этой целью было обследовано 580 больных стенокардией. Изучалось состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также эффективность и выраженность побочных эффектов нитратов. У 371 пациента выявлены клинические проявления иммунной недостаточности. При лабораторном обследовании этих пациентов нарушение функции моноцитарно-макрофагального звена было определено как ведущее. При оценке вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового сканирования была выявлена более выраженная эндотелиальная дисфункция в группе пациентов с нарушением действия нитратов. Далее 30 больных получили иммунокоррекцию полиоксидонием. После лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. В контрольной группе (30 пациентов) такого восстановления эффективности не было. Выводы: 1) Выявлена высокая встречаемость клинических проявлений нарушений функции иммунной системы (64% обследованных), а также факторов риска их развития среди больных стенокардией. 2) Выявлена прямая корреляция между снижением эффективности и распространенностью побочных эффектов производных нитроглицерина и выраженностью нарушений иммунной системы. 3) Показана возможность повышения эффективности производных нитроглицерина и уменьшения их побочных эффектов с помощью иммунокорректирующей терапии.

**Ключевые слова:** стенокардия, полиоксидоний, эндотелиальная дисфункция, нитраты, иммунокоррекция.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из актуальных социально-медицинских проблем современности, сопровождающаяся высокими показателями заболеваемости, инвалидизации и смертности [1]. Это подчеркивает острую необходимость в совершенствовании подходов к лечению и профилактике данной патологии.

Лечение стенокардии предполагает применение ряда антиангинальных препаратов, причем производные нитроглицерина в силу своей высокой эффективности, быстрого действия и как следствие возможности использования для экстренного купирования ангинозного приступа, занимают здесь доминирующую роль. Однако, такие недостатки нитратов, как развитие

*Михайленко А.А.* — профессор кафедры клинической иммунологии

*Майоров Р.В.* — ассистент кафедры иммунологии, e-mail: romanmaitv01@rambler.ru

*Аникин В.В.* — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

*Пинегин Б.В.* — профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии

привыкания (толерантности) к ним при регулярном приеме и сравнительно частое появление побочных эффектов, в первую очередь головной боли, головокружения, резкой общей слабости (гипотонии), часто затрудняют их использование [2, 3, 4, 5]. Препараты данной группы являются средствами первой помощи и ограничение их применения может быть опасным для жизни.

Поиск путей повышения эффективности нитратов, устранения их побочных явлений и снятия ограничений на их использование путем иммунокоррекции и послужили основанием для данной работы.

При этом мы отталкиваемся от положения, что в основе развития стенокардии лежит дисфункция эндотелия, которая является следствием нарушения синтеза и метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора - оксида азота (NO) [1, 6, 7, 8]. Именно на восстановление этой дисфункции направлено применение в клинической практике так называемых «донаторов оксида азота» - препаратов группы нитроглицерина, действующим веществом которых и является NO. Это же соединение (NO) играет роль одного из значимых медиаторов в иммунной системе, выполняющего как непосредственную цитотоксическую роль, так и обеспечивающего межклеточную кооперацию иммуноцитов [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Учитывая взаимосвязь иммунной и сердечно-сосудистой системы на примере метаболизма оксида азота, можно предположить, что одним из факторов, провоцирующих и (или) усугубляющих эндотелиальную дисфункцию, которая может проявляться нарушением вазорегулирующей способности нитратов (развитие толерантности, возникновение побочных реакций), может явиться нарушение кооперации иммуноцитов. При этом оптимальная иммунокоррекция сможет восстановить измененный баланс и, как следствие, восстановить нарушенные функции донаторов NO, повышая эффективность антиангинальной терапии.

#### **Материалы и методы**

В ходе данной работы были обследованы 580 больных стенокардией различных функциональных классов (код заболевания J20.1 по МКБ-10). Отбор пациентов для обследования из групп госпитализированных больных и из обратившихся на прием в поликлинику позволил избежать систематической ошибки Берксона (Berksonian bias) в дизайне исследования. В ходе первого этапа обследования

заполнялась «Карта диагностики иммунной недостаточности у больных стенокардией», отражавшая состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, а также эффективность лечения препаратами нитроглицерина. За основу была взята формализованная карта обследования, созданная в НИИ клинической иммунологии СО РАМН. Также проводилась экспертная оценка первичных медицинских документов: «Медицинская карта амбулаторного больного» (ф.025/у) и «Медицинская карта стационарного больного» (ф.003/у). От всех больных было получено информированное согласие на проведение обследования и лечение.

На основе состояния иммунной системы и выраженности иммунной недостаточности все больные были разделены на 3 группы:

1) Группа без клинических проявлений иммунной недостаточности – группа больных стенокардией без клинических проявлений патологии иммунной системы. За клинические проявления «нарушений» в иммунной системе принимались следующие состояния, или их сочетания: а) часто рецидивирующие и/или устойчивые к стандартной терапии инфекционные заболевания; б) наличие аллергической патологии; в) наличие аутоиммунной патологии; г) наличие гиперплазии лимфоидной ткани.

2) Группа риска – группа больных стенокардией без клинических проявлений иммунной недостаточности, но с факторами риска её развития в анамнезе.

3) Группа иммунопатологии (ГИП) – группа больных стенокардией с клиническими признаками нарушений в иммунной системе.

Все три выделенных группы пациентов не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, распространенности инфаркта миокарда и тяжести течения заболевания и сопоставимы друг с другом. Группы были разделены изначально в соответствии с наличием или отсутствием клинических проявлений нарушений иммунной системы и наличием факторов риска ее развития. Средний возраст обследованных больных в группе без иммунной недостаточности составил  $61 \pm 7,1$  год, в группе риска  $63 \pm 8,1$  года и в группе иммунопатологии  $61 \pm 6,9$  год.

Далее у 52 пациентов стенокардией было проведено лабораторное обследование параметров иммунного статуса соответственно первому этапу [20] иммунологического обследования. Исследования параметров иммунного статуса включали: клинический анализ крови с

Таблица

Параметры иммунного статуса у пациентов с отсутствием (1 группа) и  
наличием (2 группа) признаков нарушения гемодинамического эффекта нитратов

Параметры иммунного статуса	Группа 1 n=20	Группа 2 n=32
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,70 \pm 0,71$	$6,04 \pm 0,32$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$1,62 \pm 0,30$	$2,10 \pm 0,21$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$57,02 \pm 2,41$	$47,40 \pm 2,42$
Эозинофилы, %	$4,71 \pm 0,90$	$4,10 \pm 0,72$
Моноциты, %	$5,72 \pm 0,471$	$10,14 \pm 1,02^*$
Лимфоциты, %	$32,51 \pm 1,41$	$35,23 \pm 2,09$
Базофилы, %	$0,81 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,01$
НСТ-спонтанный, %	$12,70 \pm 1,07$	$41,08 \pm 4,30^{**}$
НСТ-стим., %	$51,32 \pm 2,51$	$36,12 \pm 1,80^{**}$
Ig A, г/л	$0,84 \pm 0,12$	$1,68 \pm 0,20$
Ig M, г/л	$1,02 \pm 0,12$	$0,95 \pm 0,09$
Ig G, г/л	$9,86 \pm 1,16$	$11,80 \pm 0,95$
CD <sup>3+</sup> , %	$74,23 \pm 1,05$	$65,81 \pm 1,83^{***}$
CD <sup>4+</sup> , %	$45,80 \pm 1,24$	$39,12 \pm 1,08^{***}$
CD <sup>8+</sup> , %	$39,70 \pm 2,09$	$31,82 \pm 1,19^{***}$
CD <sup>16+</sup> , %	$25,60 \pm 1,81$	$30,63 \pm 1,81$

\*  $p < 0,005$ ; \*\* $p < 0,001$ ; \*\*\* $p < 0,01$ .

подсчётом относительного количества содержания лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, базофилов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в 1 мл крови донора (подсчёт проводился в камере Горяева); определение в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа иммуноглобулинов А, М, G, а также определение антигенов CD3, CD4, CD8, CD16 с помощью моноклональных антител. Проводилась оценка состояния бактерицидной функции нейтрофилов периферической крови *in vitro* в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тесте) с постановкой спонтанного и стимулированного НСТ-теста с определением индекса стимуляции. Данный перечень параметров иммунного статуса выбран нами исходя из их доступности для определения в практическом здравоохранении и из возможности использования для определения показаний к иммунокоррекции у больных стенокардией.

У 45 пациентов стенокардией было проведено исследование вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвукового скани-

рования и доплерографии кровотока в плечевой артерии [21, 22]. Из них 15 пациентов не отмечали нарушений в действии нитратов (I группа (контрольная)) и не имели клинических проявлений иммунной недостаточности, 30 пациентов отмечали нарушение действия нитратов (II группа (опытная)) и относились к группе иммунопатологии. Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, функциональному классу ишемической болезни сердца, длительности заболевания, получаемой антиангинальной терапии.

У 30 больных из группы иммунопатологии был проведен курс лечебно-профилактической иммунокоррекции, после которого выполнялся анализ с последующей статистической обработкой следующих признаков: функциональный класс стенокардии, частота побочных реакций возникающих после приема нитроглицерина, время необходимое на купирование приступа стенокардии при условии прекращения физической нагрузки. Пациенты контрольной

группы (30 больных) получали стандартную антиангинальную терапию.

#### **Результаты исследования**

Из 580 обследованных больных стенокардией в группу без клинических проявлений иммунной недостаточности было включено 110 человек (19% обследованных), в группу риска 99 больных (17% обследованных) и в группу иммунопатологии 371 больной (64% обследованных).

Побочные реакции на производные нитратов отмечались в 35% случаев (в 96 % эти реакции приходились на группу иммунопатологии, в 4% - на группу риска, в группе, не отмечавшей клинических проявлений иммунной недостаточности - таких реакций зафиксировано не было ( $p < 0,001$ , коэффициент Чупрова  $\approx 0,7$ )).

Типичный приступ стенокардии у 33% исследованных, купировался через 3 минуты и более (в норме 1-3 мин.). К группе иммунопатологии относились 97% этих больных, 3% - к группе риска. В группе без клинических проявлений иммунной недостаточности такого снижения эффективности не было ( $p < 0,001$ , коэффициент Чупрова  $\approx 0,7$ ).

Лабораторное обследование иммунного статуса было проведено у 52 пациентов стенокардией. При этом больные были разделены на 2 группы в соответствии с наличием проявлений нарушенного гемодинамического действия нитратов.

20 пациентов не отмечали снижения эффективности и возникновения побочных эффектов после приема нитратов - 1 группа. Данная группа была выделена как контрольная. Далее были отобраны 32 пациента, отмечавших нарушения вазорегулирующей функции нитратов - 2 группа.

В ходе иммунологического обследования пациентов двух групп были получены следующие результаты (табл.).

У пациентов второй группы отмечалось статистически достоверное повышение содержания моноцитов и снижение концентрации CD3, CD4, CD8 лейкоцитов по сравнению с пациентами контрольной группы. Также во второй группе при сравнении с контролем отмечалось повышение показателей НСТ-теста спонтанного, снижение - НСТ-теста стимулированного. При этом показатели НСТ-теста у пациентов 2 группы выходили за границы нормы.

В ходе исследования вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвуково-

го сканирования и доплерографии кровотока в плечевой артерии [21, 22] были получены следующие результаты. В контрольной группе пациентов, не имеющих нарушений в гемодинамическом эффекте нитратов и клинических проявлений иммунной недостаточности, исходный диаметр плечевой артерии перед проведением пробы с реактивной гипертермией в среднем составил  $5,16 \pm 0,096$  мм и достоверно отличался от показателя во II группе пациентов с клиническими проявлениями нарушений действия нитратов,  $-4,62 \pm 0,069$  мм ( $p < 0,05$ ).

Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии составила  $7 \pm 0,79\%$  и  $4,8 \pm 0,65\%$  в I и II группах соответственно ( $p < 0,05$ ), что меньше физиологической нормы. Пациентов группы с нарушениями гемодинамической функции нитратов (13%) отмечали парадоксальную вазоконстрикторную реакцию в ходе проведения пробы с реактивной гипертермией. В контрольной группе подобные реакции не отмечались. Показатели систолической скорости не имели статистически-значимых различий между выделенными группами ( $p > 0,05$ ). Так, исходная пиковая систолическая скорость в плечевой артерии составила  $64,2 \pm 1,3$  см/с и  $63,3 \pm 0,7$  см/с, пиковая систолическая скорость кровотока сразу после декомпрессии манжеты  $125,9 \pm 4,55$  см/с и  $122,8 \pm 3,9$  см/с в I и II группах соответственно.

Таким образом, определяемые в ходе ультразвукового исследования объемные показатели отличались от нормальных значений у пациентов обеих групп. Это еще раз подчеркивает ведущую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития стенокардии. При этом показатели II группы свидетельствуют о более выраженной дисфункции эндотелия у больных с клиническими проявлениями нарушенной вазорегулирующей функции нитратов. Учитывая тот факт, что нарушения вазорегулирующей функции эндотелия наблюдались только у пациентов группы иммунопатологии и группы риска, можно сделать вывод о прямой корреляции между иммунокомпрометацией и эндотелиальной дисфункцией.

В ходе третьего этапа работы были отобраны 60 больных стенокардией, с выраженными нарушениями вазорегулирующей способности нитратов (побочные реакции и развитие толерантности) и клиническими проявлениями иммунной недостаточности (группа иммунопатологии). Иммунокорригирующую терапию иммуномодулятором полиоксидоний (по 0,012г 3



раза в день сублингвально в течение 10 дней) на фоне проводимой стандартной антиангинальной терапии получили 30 больных.

После проведенного лечения у всех больных отмечалась положительная динамика в действии нитратов. У 19 больных произошло полное восстановление нарушенной вазорегулирующей способности препаратов группы нитроглицерина. У 8 больных хотя и отмечалась положительная динамика, но полной нормализации функции нитратов достигнуто не было. У 3-х больных положительной динамики не отмечалось.

Оставшиеся 30 человек составили контрольную группу людей, получавших лишь стандартную антиангинальную терапию. В данной группе восстановления нарушенной гемодинамической функции нитратов не было у 28 пациентов и у 2 пациентов отмечалось снижение интенсивности побочных эффектов (силы головных болей) ( $p < 0,01$  при сравнении между группами).

#### **Обсуждение**

Таким образом, в ходе работы показана высокая распространенность иммунной недостаточности и факторов риска их возникновения среди больных стенокардией. Доказано наличие прямой статистически достоверной корреляции между выраженностью нарушений функционирования иммунной системы и снижением эффективности нитратов, возникновением побочных реакций к препаратам данной группы.

В ходе проведения инструментального обследования было подтверждено наличие зависимости между нарушениями вазорегулирующей способности нитратов и выраженностью дисфункции эндотелия.

Клинические проявления иммунной недостаточности и иммунной патологии подтверждены лабораторно, при этом поражение моноцитарно-макрофагального звена определено как ведущее.

Следует отметить, что именно моноцитарно-фагоцитарное звено иммунной системы может участвовать в регуляции сосудистого тонуса посредством синтеза эндотелиального релаксирующего фактора (NO). Известно, что моноциты находятся в непосредственном контакте с эндотелием сосудов (пристеночный пул моноцитов, локализующийся на внутренней стенке сосуда, по своему объему в 3,5 раза превышает объем моноцитов, циркулирующих в крови) [23]. При этом моноциты вырабатывают NO (он же эндотелиальный релаксирующий фактор) в

концентрациях значительно больших, чем продуцируют это же вещество сами эндотелиальные клетки [24, 14]. Выделяемый NO, в силу своих физико-химических свойств, может свободно диффундировать из мест образования к другим клеткам, в том числе и иного типа [6, 24, 25]. Эндотелий сосудов при этом активно взаимодействует с иммунными клетками, выполняя целый ряд иммунных функций, например, осуществляя представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секрецию интерлейкина-1 и т.д.

Полученные данные подтверждают выдвинутой нами гипотезу об участии иммунной системы, и в первую очередь её моноцитарно-фагоцитарного звена, в патогенезе развития эндотелиальной дисфункции и нарушении действия донаторов оксида азота.

Выявленная при исследовании иммунного статуса зависимость позволяет определить направление лечебно-профилактической иммунокоррекции у данной группы пациентов, которая должна быть направлена в первую очередь на восстановление функции моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы.

Полиоксидоний обладает доказанной способностью восстанавливать функцию моноцитарно-фагоцитарного звена иммунной системы [26, 24]. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной, дезинтоксикационной и мембраностабилизирующей функцией, что усиливает эффект иммунокоррекции.

Таким образом, восстанавливая функцию одного из звеньев, регулирующего метаболизм NO (эндотелиального релаксирующего фактора), полиоксидоний клинически нормализует действие донаторов NO (препаратов группы нитроглицерина), что и наблюдалось в ходе нашего исследования.

#### **Выводы**

1) Выявлена высокая встречаемость клинических проявлений нарушений функций иммунной системы (64% обследованных), а также факторов риска их развития среди больных стенокардией.

2) Выявлена прямая статистически достоверная корреляция между снижением эффективности и распространенностью побочных эффектов производных нитроглицерина и выраженностью нарушений функций иммунной системы.

3) Показана возможность повышения эффективности производных нитроглицерина и уменьшения их побочных эффектов с помощью

иммунокорригирующей терапии полиоксидонием.

#### Литература

1. Ковалев И.А. Факторы риска развития дисфункции эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у больных коронарным атеросклерозом // Бюл. СО РАМН. 2002. 1: 45-51.  
*Kovalev I.A. Risk factors of endothelium dysfunction development in patients with atherosclerosis burdened heredity and in patients with coronary atherosclerosis // Byul. SO RAMN. 2002. 1: 45-51.*
2. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия. Достижения, проблемы, перспективы. Винница, 2002. 509 с.  
*Denisyuk V.I., Serkova V.K., Malaya L.T. Stenocardia. Achievements, problems, perspectives. Vinnitsa, 2002. 509 p.*
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М. ВНОК. 2004. 28 с.  
*Diagnostics and treatment of stable stenocardia. Russian recommendations. Developed by Experts committee of All-Russian scientific society of cardiologists. M. VNOK. 2004. 28 p.*
4. Наумов В.Г. Лечение хронической ишемической болезни сердца. Пособие для врачей. М. 2004. 28 с.  
*Naumov V.G. Treatment of chronicle ischemic heard disease. Handbook for doctors. M. 2004. 28 p.*
5. Wink DA., Hanbauer I., Grisham MB. et al. Chemical biology of nitric oxide: regulation and protective and toxic mechanisms // Curr Top Cell Regul. 1996. 3: 12-18.
6. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. 2002. 11: 73-81.  
*Manukhina E.B., Lyamina N.P., Dolotovskaya P.V. etc. Role of nitric oxide and oxygen free radicals in pathogenesis of arterial hypertension // Kardiologiya. 2002. 11: 73-81.*
7. Berges A., Van Nassauw L., Bosmans J., Timmermans JP., Vrints C. Role of nitric oxide and oxidative stress in ischaemic myocardial injury and preconditioning // Acta Cardiol. 2003. 58(4):119-132.
8. Panza JA., Cannon RO. Endothelium, nitric oxide, and atherosclerosis. Armonk, 1999. 320 p.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М., 2003. 604 с.  
*Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. M., 2003. 604 p.*
10. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., 2000. 430 с.  
*Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. M., 2000. 430 p.*
11. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций // Иммунология. 2000. 4: 9-18.  
*Proskuryakov S.Ya., Biketov S.I., Ivannikov A.I., Skvortsov V.G. Nitric oxide in mechanisms of pathogenesis of intracellular infections // Immunologiya. 2000. 4: 9-18.*
12. Principles of Molecular Regulation / Eds. P.M. Conn, A.R. Means. Totowa: Humana Press, 2000. 474 p.
13. Nitric Oxide and Infection / Ed. F.C. Fang. N.Y.: Kluwer, 1999. 517 p.
14. Neuroimmune Circuits, Drugs of Abuse, and Infectious Diseases / Eds. H. Friedman, T.W. Klein, J.J. Madden. N.Y. Kluwer, 2001. 274 p.
15. Neuroendocrine-Immune Interactions / Ed. R.C. Gaillard. Basel: Karger, 2001. 134 p.
16. Hussel T., Baldywin C.J., O'Garra A., Openshaw P.J. CD8+ T cells control Th2-driven pathology during pulmonary respiratory syncytial virus infection // Europ J Immunol. 1997. 27:3341-3349.
17. Kurita-Taniguchi M., Fukui A., Hazeki K. et al. Functional Modulation of Human Macrophages Through CD46 (Measles Virus Receptor): Production of IL-12 p40 and Nitric Oxide in Association with Recruitment of Protein-Tyrosine Phosphatase SHP-1 to CD46 // Journal of Immunology. 2000. 165(9):5143-5152.
18. Nitric Oxide in Health And Disease / Eds. J. Lincoln, C.H.V. Hoyle, G. Burnstock. Cambridge University Press, 1997. 363 p.
19. Nitric Oxide and Inflammation / Eds. D. Salvemini, T.R. Billiar, Y. Vodovotz. Basel: Birkhauser, 2001. 277 p.
20. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии. т.1 / Под ред. А.А. Михайленко, Г.А. Базанова, В.И. Покровского, В.И. Коненкова. М. Триада, 2005. 511 с.  
*Handbook on clinical immunology and allergology, immune genetics, immune pharmacology. V 1 / Edited by A.A. Mikhailenko, G.A. Bazanov, V.I. Pokrovski, V.I. Konenkov. M. Triada, 2005. 511 p.*
21. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M., Meridith I.T. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. // JASS. 1995. 26: 1235-1241.
22. Uehata A., Gerhard M.D. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery. // Circulation. 1993. 88(4, part 2). 601-618.
23. Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. 9: 10-16.  
*Lugovskaya S.A. Structure and functions of monocytes and macrophages // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1997. 9: 10-16.*
24. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. Полиоксидоний: основы синтеза и свойства // Иммунология. 2002. 6: 329-333.  
*Nekrasov A.V., Puchkova N.G. Polyoxidonium: synthesis basis and properties // Immunologiya. 2002. 6: 329-333.*
25. Immunomodulation and the Inflammatory Response / Ed. C.D. Shorten. Philadelphia: Lippincott, 2003. 107 p.
26. Мастерняк Ю.А., Лусс Л.В. Влияние полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста // Иммунология. 2002. 23(6): 343-346.

*Masternak Yu.A., Luss L.V.* Influence of polyoxidonium on immune status indexes in elderly people // *Immunologiya*. 2002. 23(6): 343-346.

27. *Пинегин Б.В., Сараф А.С.* Механизм действия и клиническое применение отечественного иммуно-

модулятора полиоксидония (в помощь практическому врачу). М., 2001. 35 с.

*Pinegin B.V., Caraf A.S.* Mechanism of action and clinical application of domestic immune modulator polyoxidonium (for practicing physician). М., 2001. 35 с.

## **IMMUNECORRECTING THERAPY WITH POLYOXIDONIUM FOR SUBLINGUAL USE TO INCREASE EFFECTIVENESS OF STENOCARDIA TREATMENT**

**Aleksandr Artemevich MYHAILENKO<sup>1</sup>, Roman Vladimirovich MAYOROV<sup>1</sup>, Victor Vasilevich ANIKIN<sup>1</sup>, Boris Vladimirovich PINEGIN<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Tver State medical Academy  
4, Sovetskaya str., Tver, 170001*

<sup>2</sup>*SCC Institute for immunology of Roszdrav  
korp. 2, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478*

The aim of investigation is substantiation of immunocorrection as a way of increasing of nitrate's efficiency, as the basic medicines in the treatment of stenocardia, and as a way of elimination nitrate's side-effects. The base of the work is provided by assumption about relations between endothelial dysfunctions, as the main cause of a stenocardia, and imbalance of metabolism of one of the main mediator of immune system – nitrous oxide. The recovery of this dysfunction is the goal of nitrate's application, which “working substance” is nitrous oxide. For this aim, there were investigated 580 patients with various forms of stenocardia. There were studied the condition of immune and cardiovascular systems, the efficiency and expressiveness of side-effects of nitrates. 371 patients had clinical displays of immune insufficiency. The laboratory examination of immune status of this patients revealed disorders of monocytic and macrophage branches of immune system. The estimation of vasoregulating function of endothelium revealed full-blown endothelial dysfunction in the group of patients with clinical displays of immune insufficiency. Then 30 patients received immunocorrection with polyoxidonium. After such treatment most patients had positive changes in the action of nitrates. The patients of the control group (30 patients) had no changes in the action of nitrates. Conclusions: 1) There was revealed a high frequency of occurrence of clinical presentations of immune disorders (64 % surveyed), and risk factors of their development among patients with coronary heart disease. 2) It was revealed the straight line, correlation between reduction of efficiency and prevalence of side-effects of derivatives of nitroglycerine and expressiveness of disorders of immune system. 3) It was showed the possibility to increase of efficiency of derivatives of nitroglycerine and to reduce their side-effects with the help of immunocorrection.

**Key words:** stenocardia, polyoxidonium, endothelial dysfunction, derivatives of nitroglycerine, immunocorrection.

---

*Myhailenko A.A.* – professor of the department of clinical immunology

*Mayorov R.V.* – assistant of the department of clinical immunology, e-mail: romanmaitv01@rambler.ru

*Anikin V.V.* – professor of the department of propedeutics of internal diseases

*Pinegin B.V.* – professor, head of the laboratory of clinical immunology