

Современные подходы к диагностике инфекционных заболеваний: фундаментальные основы и прикладные технологии

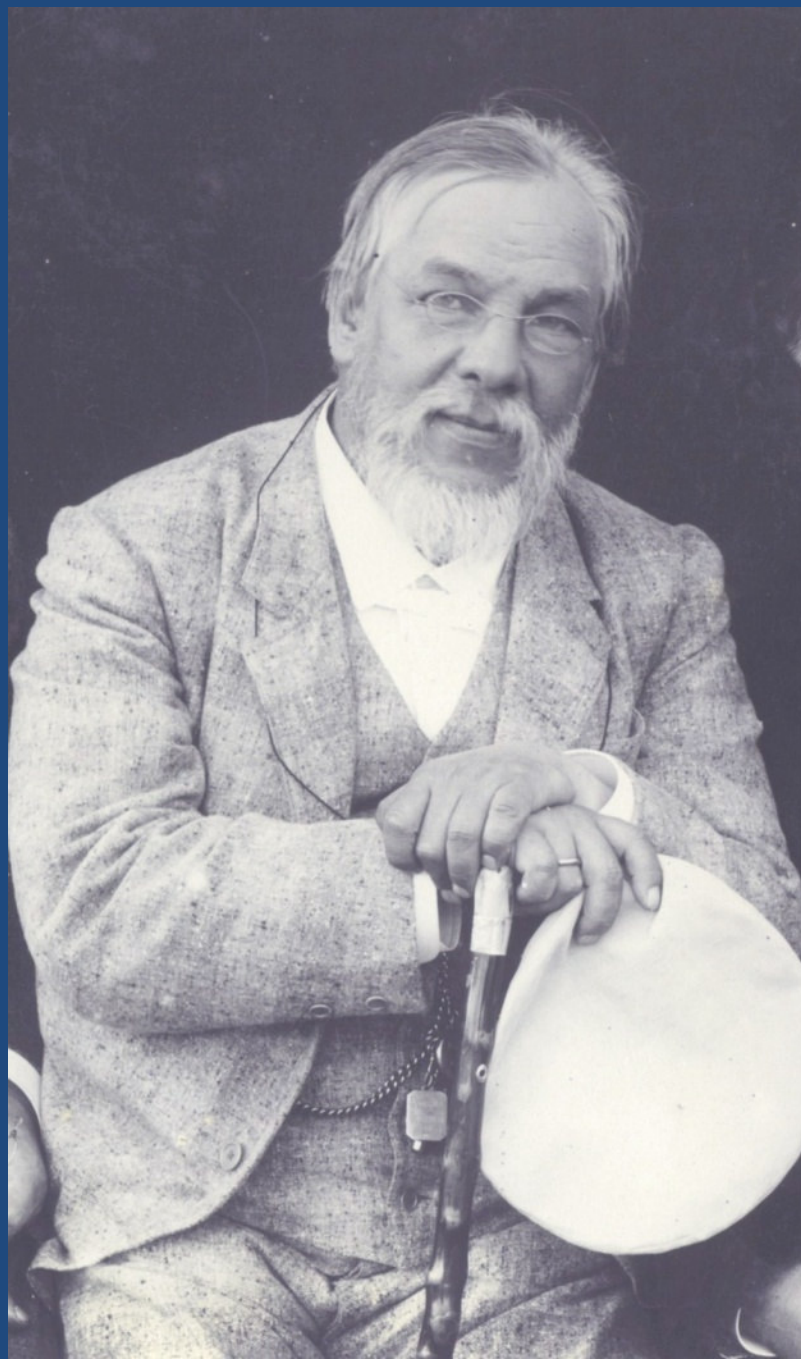
Иванов Андрей Михайлович
член-корреспондент РАН

*Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова*

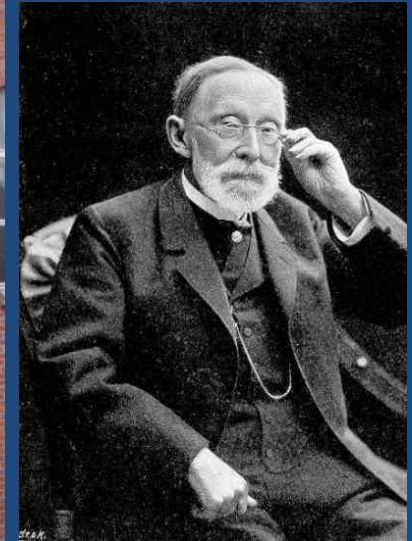


Лабораторная диагностика





С.П. Боткин — Р. Вирхов



Кафедра факультетской терапии ВМедА



Temples Peter.ru 2011
Храмы Петербурга

Кафедра факультетской терапии ВМедА (Тыренко В.В. И соавт., 2011)

Методы диагностики	Автор, год
Внедрен микроскоп для лабораторных исследований	К.К. Зейдлиц, 1840
Организована клиническая лаборатория	К.К. Зейдлиц, 1840
Организована физиологическая лаборатория	С.П. Боткин, И.П. Павлов, 1876
Значительно расширена клиническая лаборатория	С.П. Боткин, 1884
Организована бактериологическая лаборатория	Л.В. Попов, 1891
Культивирование анаэробов (анаэростат)	С.С. Боткин, 1891
Выявлена закономерность лейкоцитарной реакции при инфекционных болезнях и предложена методика определения лейкоцитоза	С.С. Боткин, Н.Я. Чистович, 1891-92 гг.

Кафедра факультетской терапии ВМедА (Тыренко В.В. И соавт., 2011)

Методы диагностики	Автор, год
Обоснованы методы фракционного исследования желудочной секреции и мочеотделения	С.С. Зимницкий, 1901-02 гг.
Предложен метод морфологического исследования плевральных экссудатов	В.Н. Стасевич, 1903
Открыт и описан возбудитель «маньчжурского тифа»	С.С. Боткин, С.С. Зимницкий , 1909







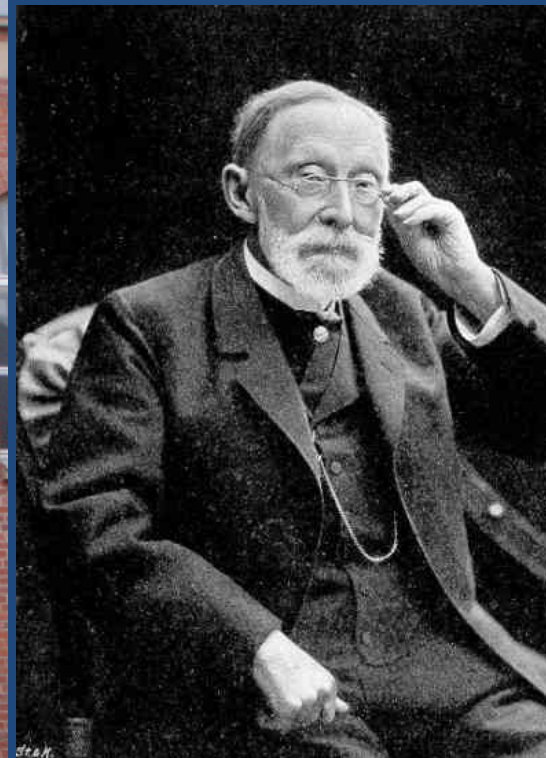
**Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики
ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург**

**Экстраординарный профессор
А.Я. Данилевский –зав.кафедрой
медицинской химии и физики
Казанского университета с 1863
по 1871 гг.**



Экстраординарный профессор
А.Я. Данилевский - зав.кафедрой
медицинской химии и физики с
1863 по 1871 гг.

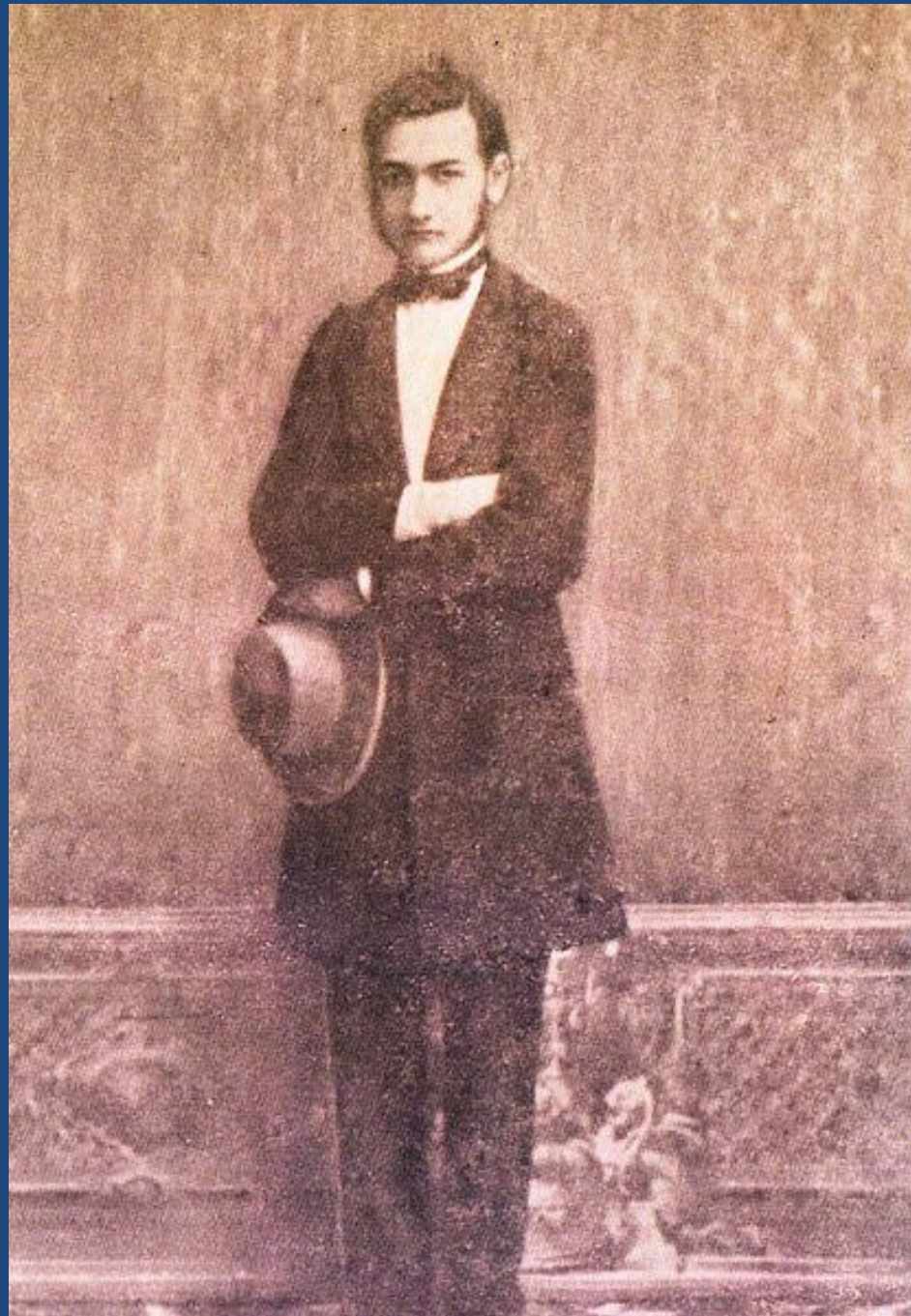
Р. Вирхов

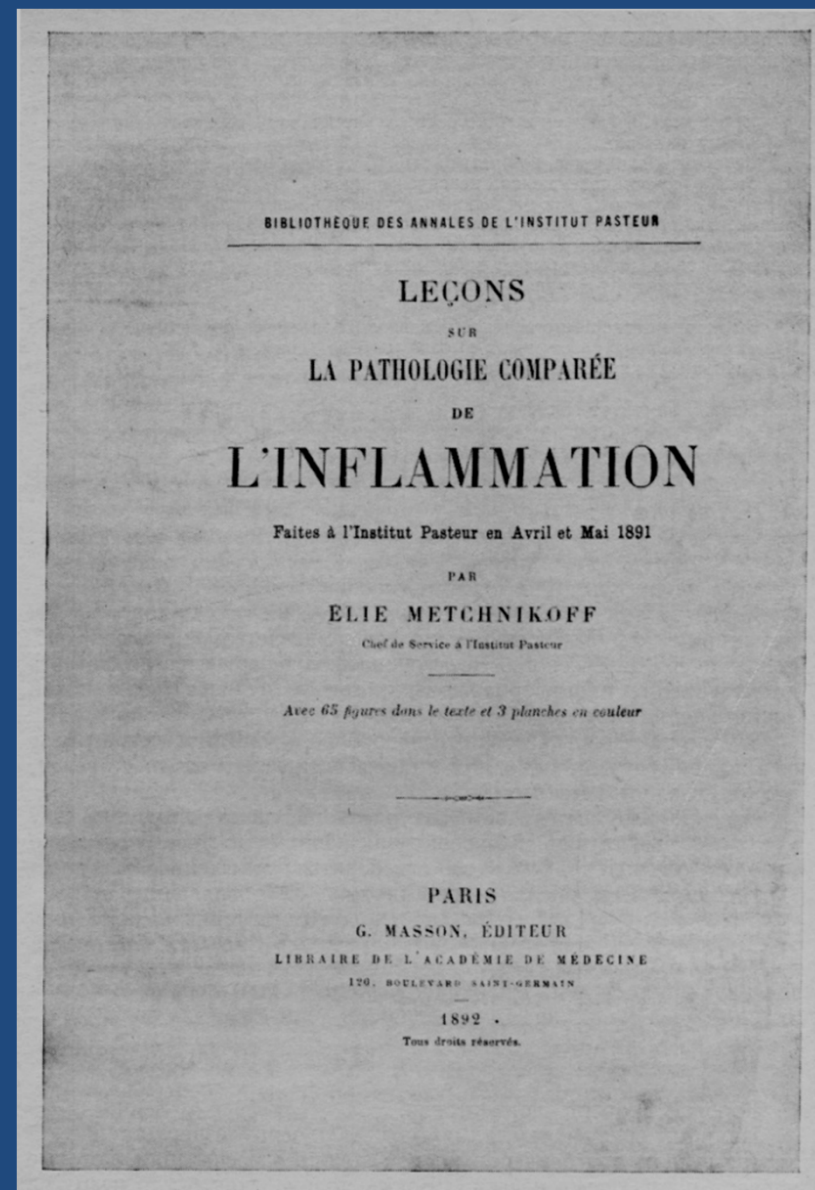
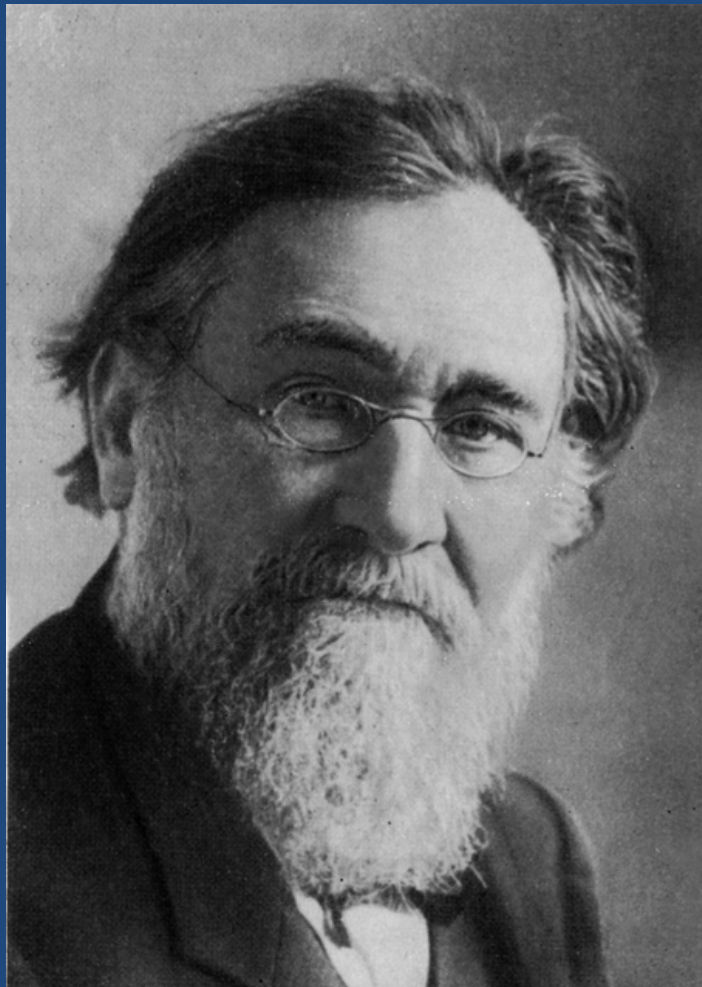


**Экстраординарный профессор
А.Я. Данилевский –зав.кафедрой
медицинской химии и физики
Казанского университета с 1863
по 1871 гг.**



Экстраординарный профессор
А.Я. Данилевский - зав.кафедрой
медицинской химии и физики с
1863 по 1871 гг.





**Член-корреспондент
Петербургской АН
Данилевский А.Я.
(1838 - 1923)**





Научные направления

- химия белков
- вопросы питания
- возрастная физиологическая химия
- исследования протеолитическим ферментам и тканевых белков (мышечных и белков мозга).

Публикации А.Я. Данилевского

- *"О разрушении красных кровяных шариков вне и внутри организма" , Медицинский вестник, 1865;*
- *"Исследования над спинным и головным мозгом лягушек и т. д.", Военно-медицинский журнал, 1866;*
- *"Исследование состава, физического и химического строения продуктов распада белковых веществ и генетических отношений между различными их видами", Военно-медицинский журнал, 1871;*
- *«Очерк органопластических сил организмов», Харьков. 1886;*
- *«Вопросы питания и пластики», Физиологический сборник, Харьков. 1891, т. 2;*
- *«Основное вещество протоплазмы и его видоизменения жизнью», СПб, 1894.*

Результаты научных исследований (приоритеты)

- изобрел первую гематокритную центрифугу для разделения сыворотки и форменных элементов крови;
- осуществил разделение ферментов поджелудочной железы (амилазы и трипсина) на основе метода избирательной абсорбции;
- доказал коллоидную природу ферментов;
- доказал присутствие в тканях антиферментов (антипенсина, антитрипсина);
- доказал, что действие сока поджелудочной железы на белки представляет собой реакцию гидролиза, в результате которой белки расщепляются до пептонов;
- охарактеризовал промежуточные продукты распада белков;
- предположил первичную структуру белков и пептидной связи (Теория строения белковой молекулы – теория элементарных рядов);

Из письма А.М. Бутлерову (начало
1870-х годов)

*... "частицы альбумина есть смешанный
полимерид ... для определения белка я не
нахожу "термина более подходящего,
чем слово **полимер** в широком
смысле".*

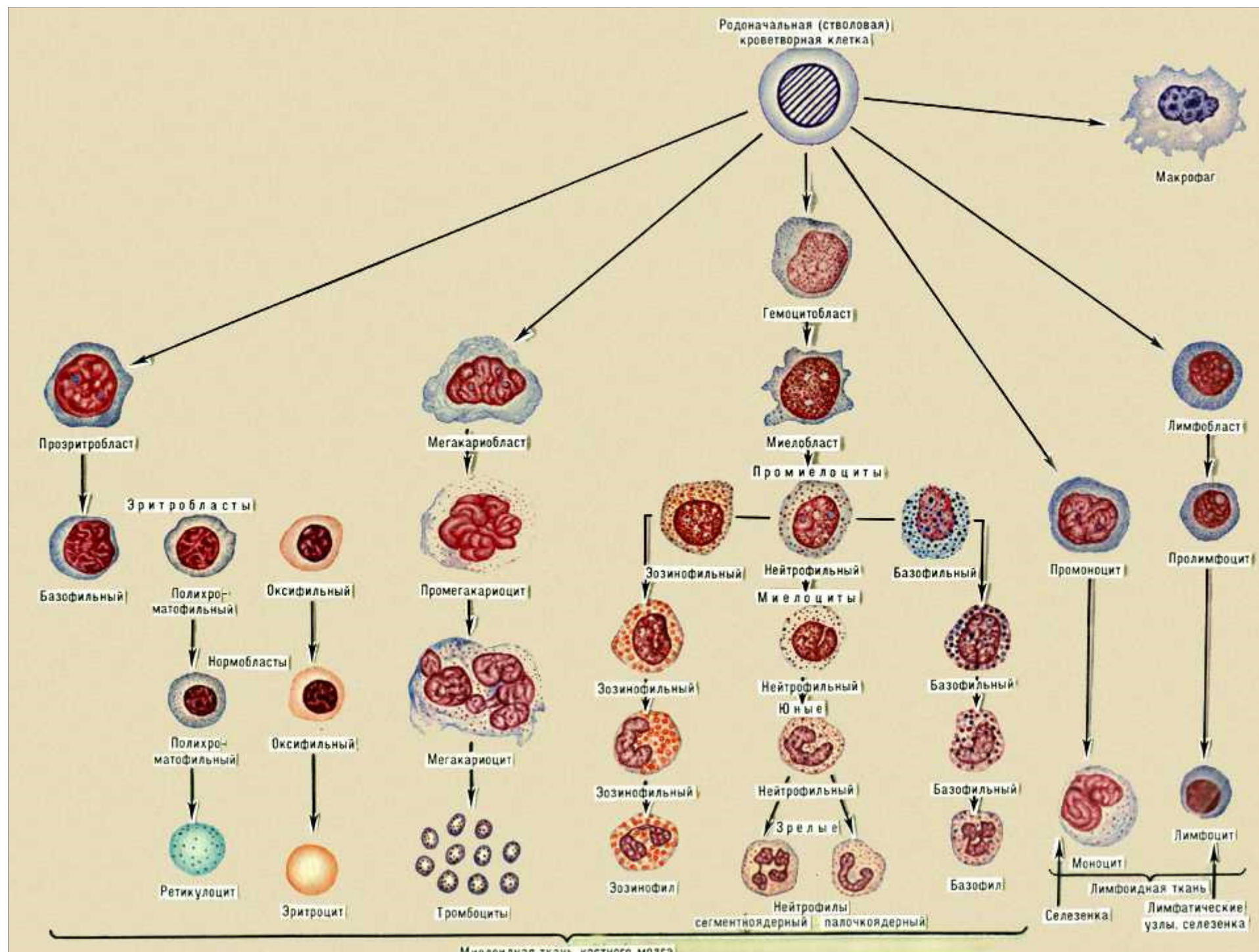
Результаты научных исследований (приоритеты)

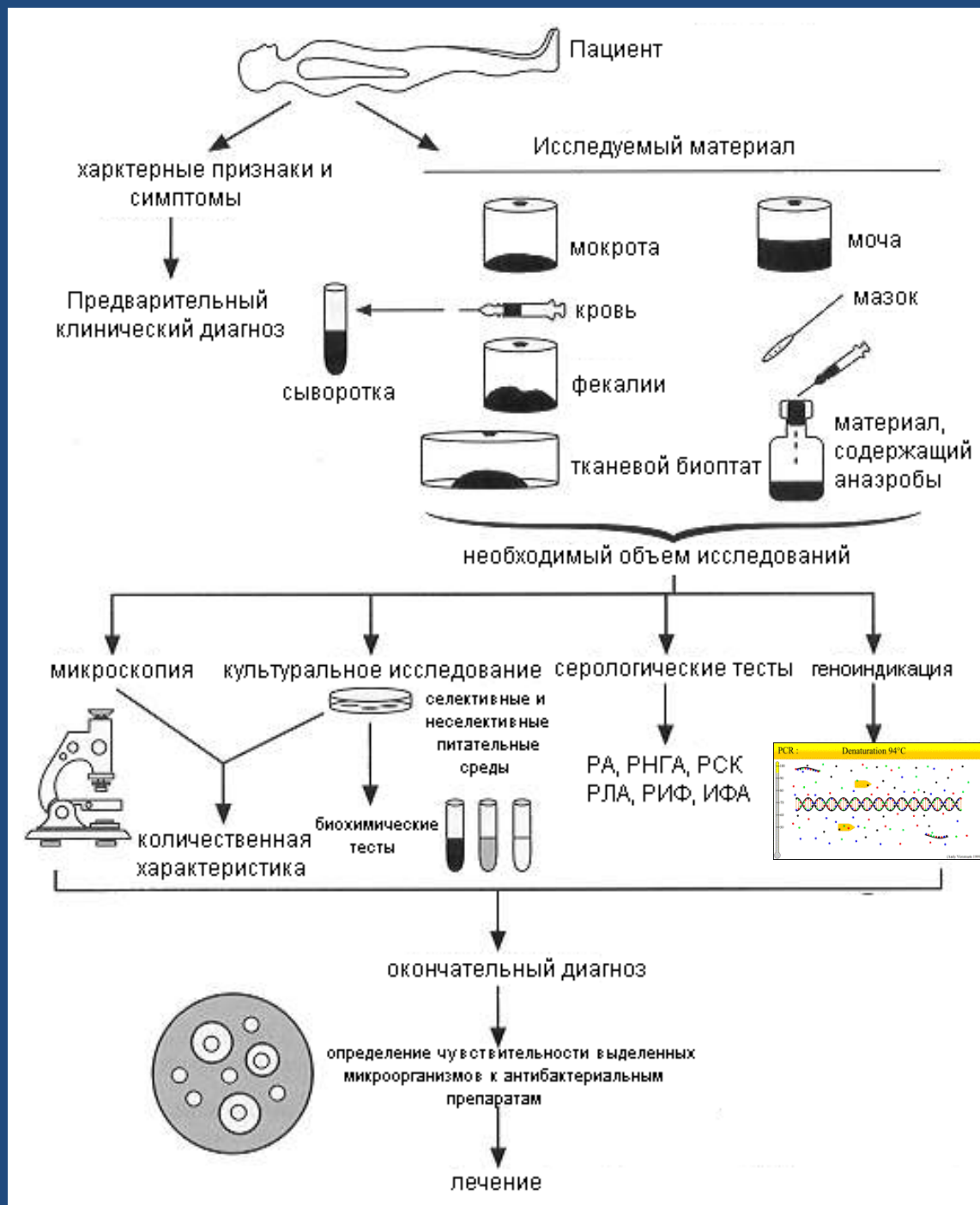
- показал обратимость гидролиза и впервые осуществил ферментативный синтез белков из пептонов;
- разработал метод извлечения основного мышечного белка — миозина, и детально изучил его;
- исследовал белки печени, почек и мозга; предложил разделение белковых фракций на глобулиновую, строминовую и нуклеиновую;
- предложил первую научную классификацию белков мозга.

Максимов Александр Александрович [4.2.1874 - 4.12.1928] - выдающийся российский учёный, гистолог и эмбриолог.

- А.А.Максимов родился в Санкт-Петербурге, где в 1896 году с отличием окончил Военно-медицинскую академию. С 1903 по 1922 гг. А.А.Максимов занимал пост профессора кафедры гистологии Военно-медицинской академии.
- В 1922 г. эмигрировал в США, где с 1922 по 1928 годы являлся профессором кафедры анатомии медицинского факультета Чикагского университета.







Прямая протеомная идентификация микроорганизмов

Метод позволяет проводить *прямой масс-спектрометрический анализ* *белковой фракции микробной клетки* (прямое белковое профилирование) и получать уникальные масс-спектры с высокой точностью и разрешением, характеризующие исследуемый объект по типу “отпечатков пальцев”.



Достоинства метода:

- ❖ Высокая аналитическая чувствительность - достаточно 10^{-15} – 10^{-18} вещества
- ❖ Быстрая и простая пробоподготовка: 10 – 15 минут
- ❖ Высокая скорость измерения: 1 минута на образец
- ❖ Возможность автоматизации и роботизации всех стадий исследования
- ❖ Возможность идентификации более 3000 бактерий и грибов



Мультиплексная (мультипраймерная) ПЦР

- Дает возможность индикации геномной ДНК разных микроорганизмов одновременно в одной пробе биологического материала
- Особенно перспективной при диагностике является мультипраймерная модификация ПЦР, позволяющая за один анализ из одной пробы определять несколько типов возбудителей.



Приборы для Real-time PCR :



CFX96 Touch



DTprime



Rotor-Gene Q

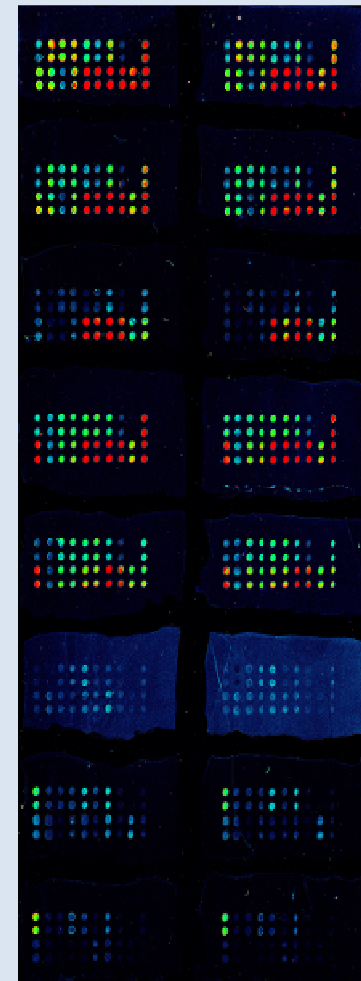
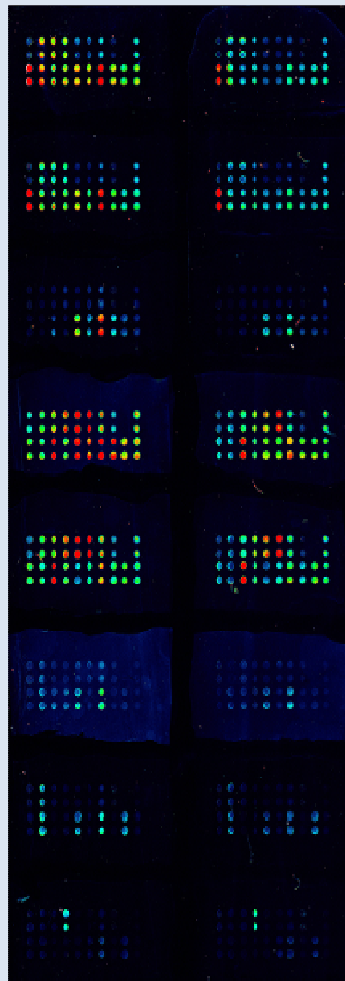
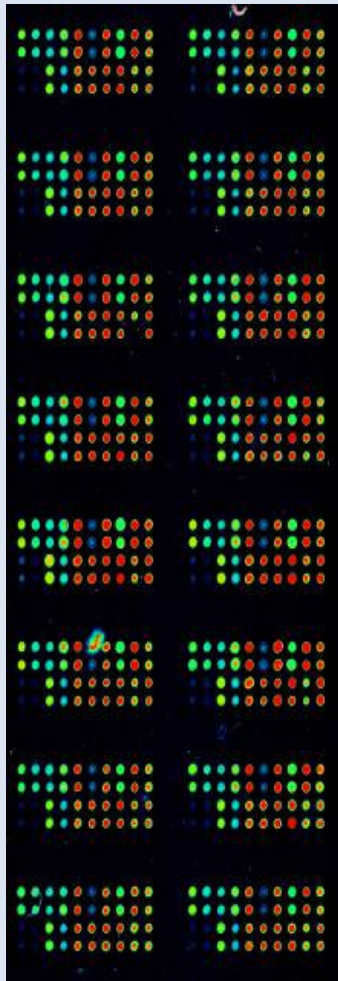


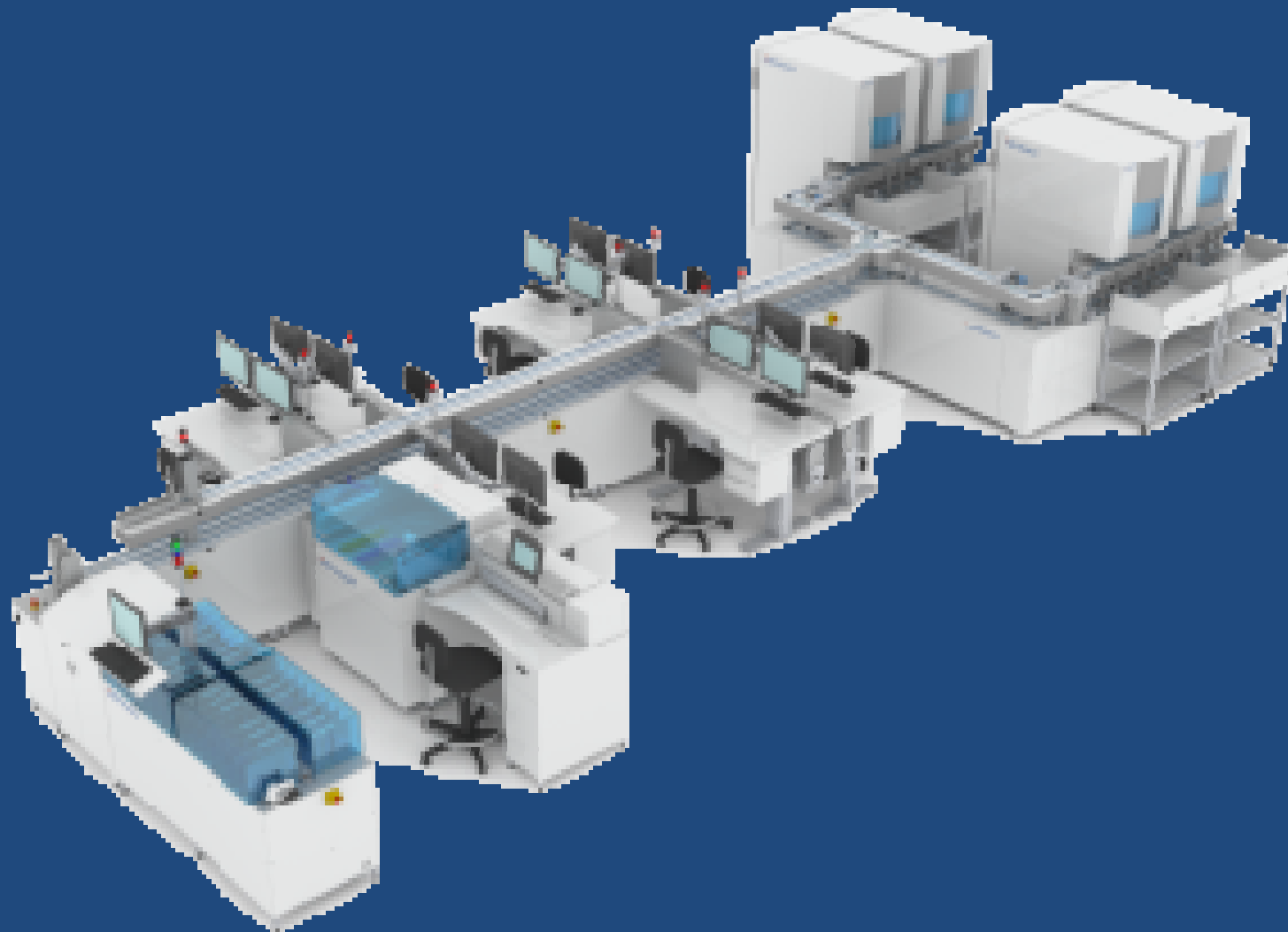
Mx3000

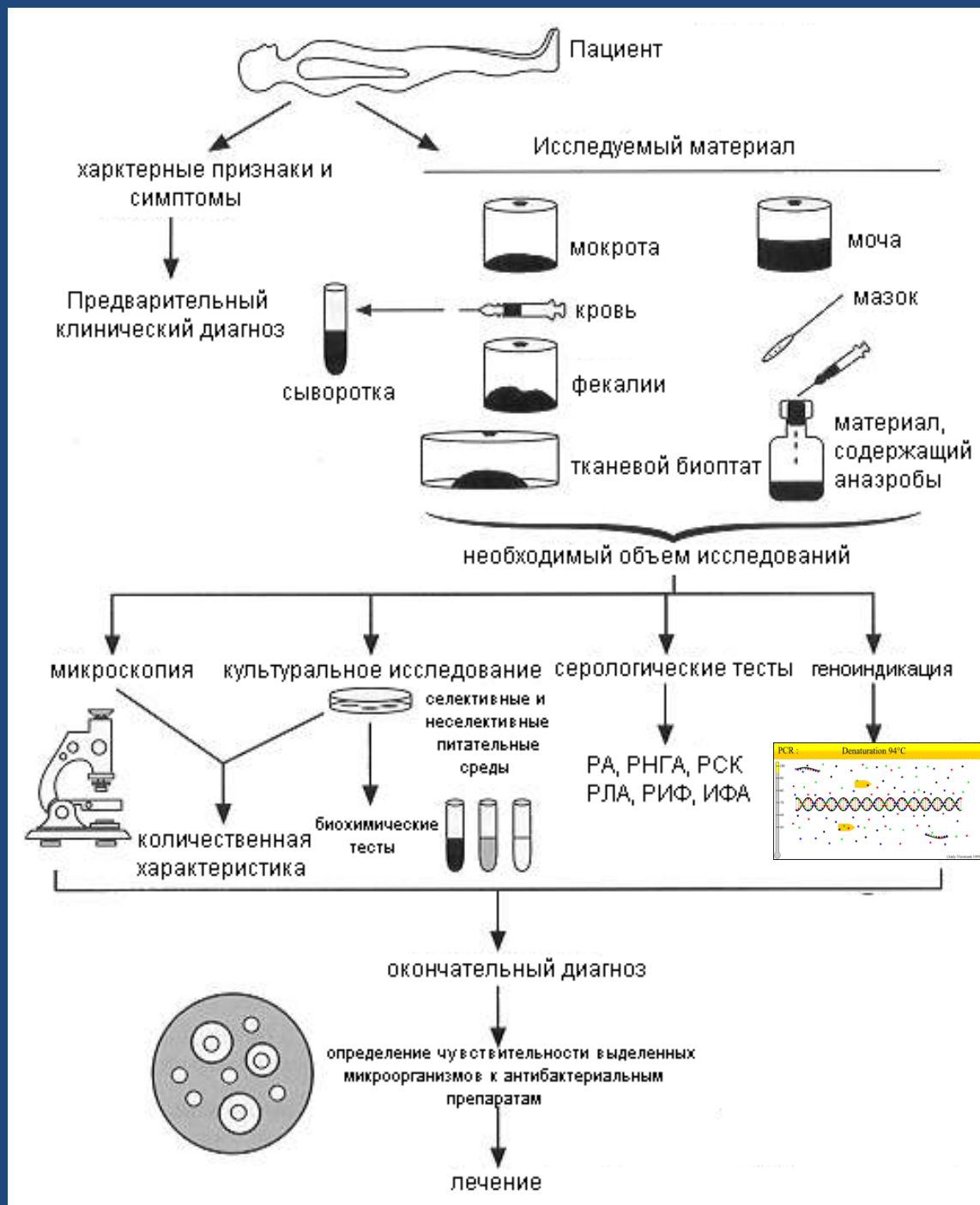


StepOnePlus

Биочипы







Проблемные вопросы при серологической диагностике инфекционных заболеваний

- Активный процесс или анамнестическая инфекция?
- Реинфекция или рецидив?
- Контроль излеченности?
- Целесообразность вакцинации?
- Эффективность поствакцинального иммунитета?
- Нейроинфекция?
- Врожденная инфицированность?

Повышение информативности серологической диагностики:

- получение искусственных аналогов микробных антигенов и их использование в диагностических препаратах
- раздельное выявление классов и подклассов специфических иммуноглобулинов (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- изменение трактовки результатов серологического тестирования

– Lys – Ala – His – Gly – Lys – Lys – Val – Leu

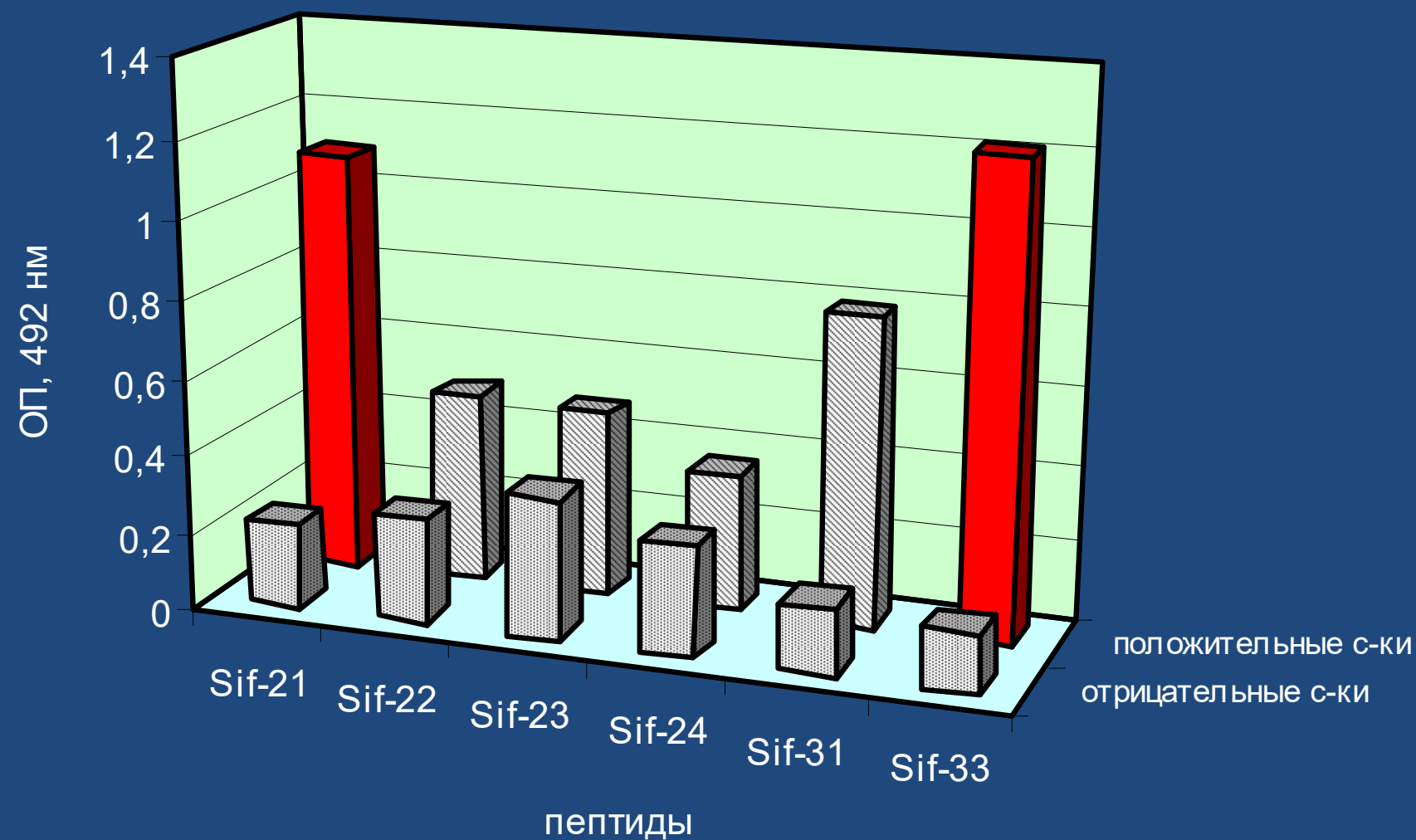
Amino acid sequence
of polypeptide chain

PRIMARY STRUCTURE

Последовательности аминокислот в естественном липопротеине *T.pallidum* 17 кДа

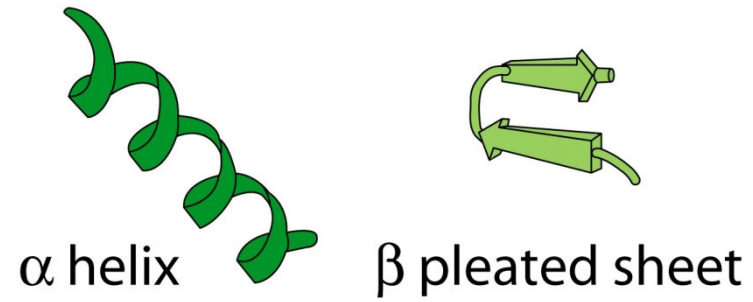
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
m	k	g	s	v	r	a	l	c	a	f	l	g	v	g	a	l	g	s	a
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
l	c	v	s	c	t	t	v	c	p	h	a	g	k	a	k	a	e	k	v
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
e	c	a	l	k	g	g	i	f	r	g	t	l	p	a	a	d	c	p	g
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
i	d	t	t	v	t	f	n	a	d	g	t	a	q	k	v	e	l	a	l
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
e	k	k	s	a	p	s	p	l	t	y	r	g	t	w	m	v	r	e	d
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
g	i	v	e	l	s	l	v	s	s	e	q	s	k	a	p	h	e	k	e
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
l	y	e	l	i	d	s	n	s	v	r	y	m	g	a	p	g	a	g	k
141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156				
p	s	k	e	m	a	p	f	y	v	i	k	k	t	k	k				

Сравнительная характеристика иммунореактивности пептидов *T.pallidum* из области 17 кД

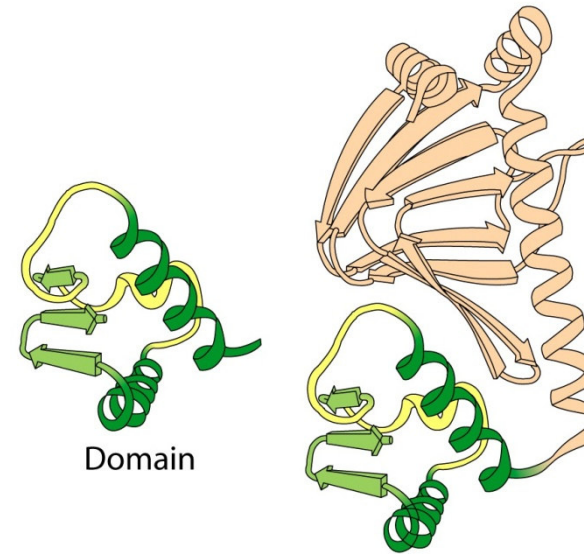


Эпитопное картирование трепонемного антигена 17 кД

пептиды	Последовательность аминокислот (десятки)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	Общая последовательность 156 аминокислот															
Sif-22 (26-46)																
Sif-33 (34-93)																
Sif-31 (52-93)																
Sif-24 (102-121)																
Sif-23 (126-156)																
Sif-21 (138-156)																

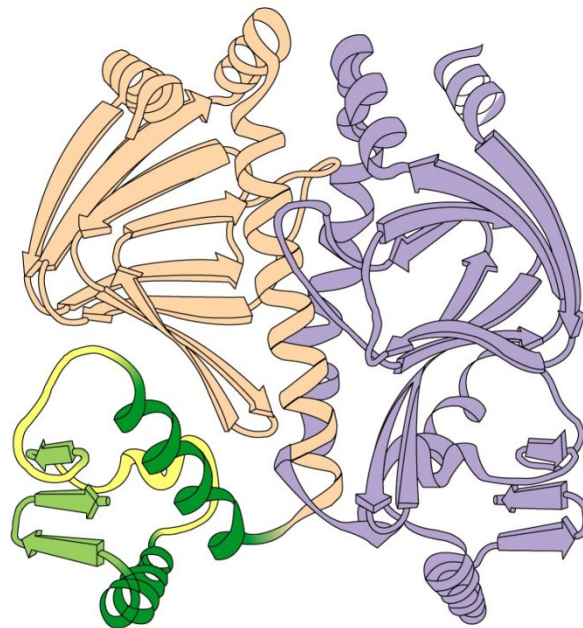


SECONDARY STRUCTURE



Monomeric polypeptide molecule

TERTIARY STRUCTURE



Dimeric protein molecule

QUATERNARY STRUCTURE

Повышение информативности серологической диагностики:

- получение искусственных аналогов микробных антигенов и их использование в диагностических препаратах
- раздельное выявление классов и подклассов специфических иммуноглобулинов (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- изменение трактовки результатов серологического тестирования

Биологические свойства подклассов иммуноглобулинов человека

Биологические свойства	Подклассы IgG			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Содержание в сыворотке, мг/мл	7,1	3,0	0,80	0,40
Содержание в сыворотке, %	58-71	19-31	5-10	3-6
Экспрессия на В-лимфоцитах, %	40	48	8	1
% плазмочитов-продуцентов	64	26	8	1
Частота миелом-продуцентов, %	60-70	15-20	4-8	2-6
Связывание C1q	++	+	+++	-
Связывание с FcγR-I	+++	+	+++	+
Связывание с FcγR-II	++	+	++	+
Связывание с FcγR-III	++	+	++	+
Связывание с РФ	+	+	-	+
Связывание с белком А	++	++	-	++
Связывание с белком G	++	++	++	++
Перенос через плаценту	++	+	++	++
Время полужизни в крови	12-21	12-21	7-8	11-21
Блокир. активность при аллергии	-	-	-	+
Функциональная валентность	2	2	2	1

Наиболее информативные показатели:

X9 - Уровни IgG1-антител к антигену 41 кД (ед. ОП);

X2 - Количество серологических маркеров в ИФА (всего 16);

X7 - Уровни IgG1-антител к антигену 17 кД (ед. ОП);

X4 - Динамика комплекса серологических реакций (при исследовании парных сывороток крови с интервалом 3 мес.);

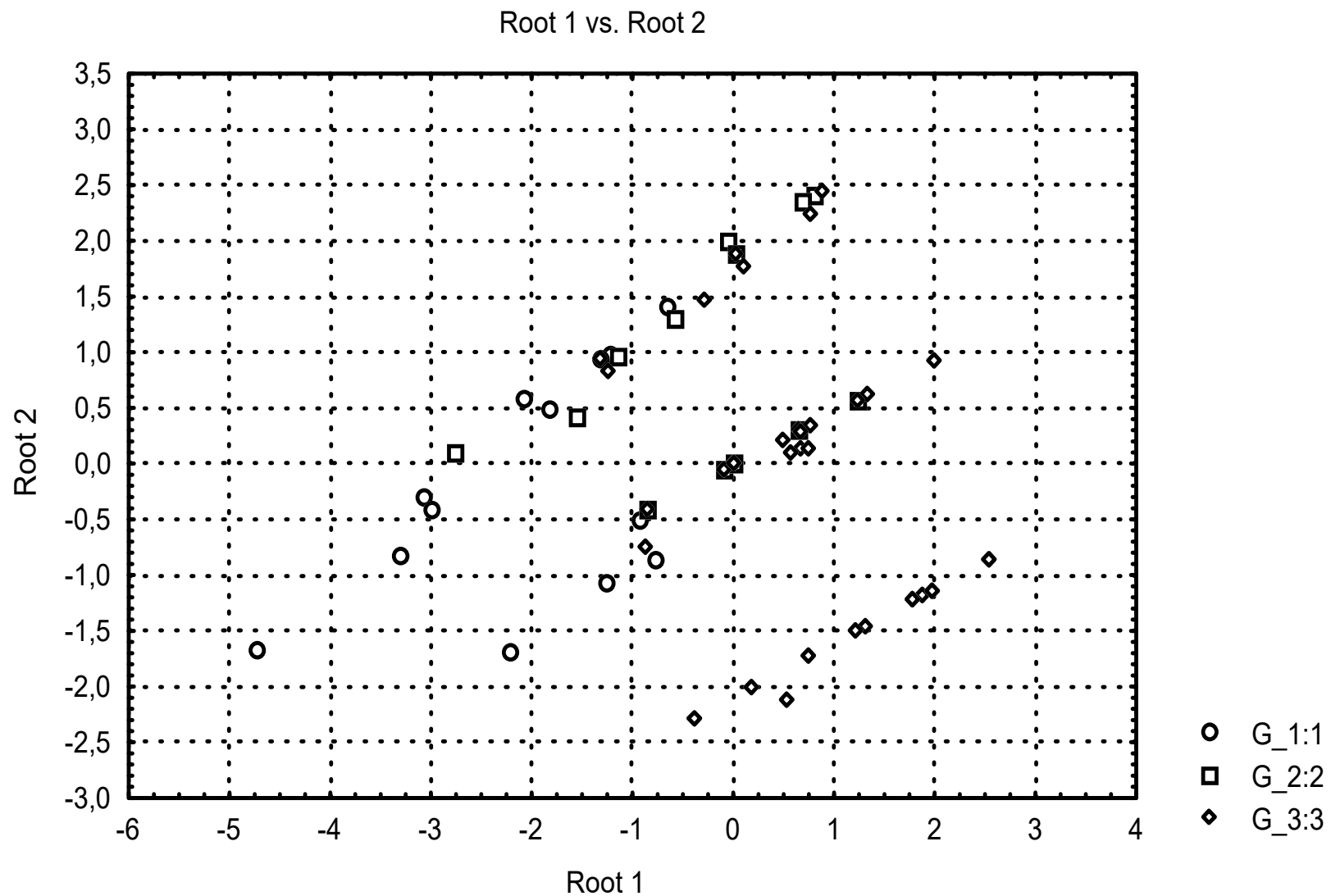
X10 - Уровни IgG3-антител к антигену 41 кД (ед. ОП).

Формулы линейно-дискриминантных функций,
рассчитываемые для дифференциальной диагностики:

$$F_1 = -0,67x_9 - 0,32x_2 + 0,5x_7 - 0,43x_4 - 0,33x_{10};$$

$$F_2 = -0,47x_9 + 1,05x_2 + 0,24x_7 - 0,21x_4 - 0,29x_{10}.$$

Решение диагностической задачи:



Оценка результатов



отрицательный
контроль



положительный
контроль



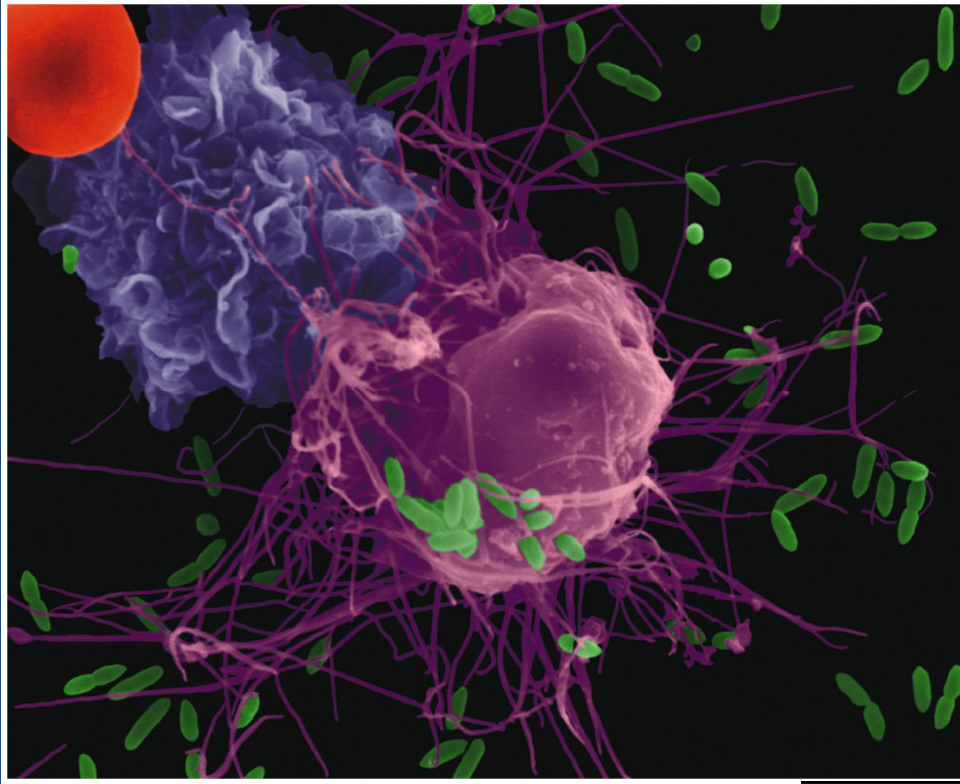
положительный
результат



сомнительный
результат



отрицательный
результат



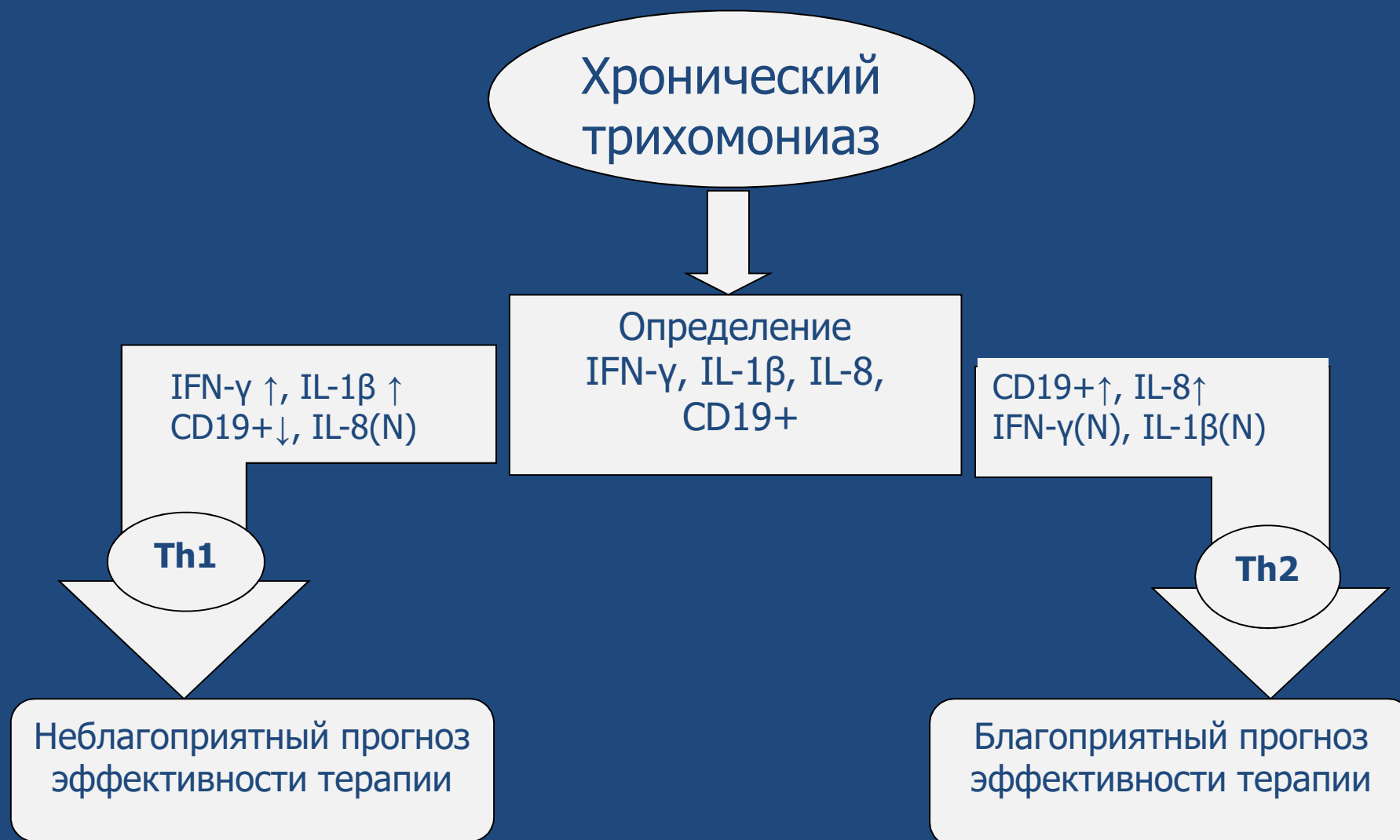
Критерии прогноза течения хронического гепатита С



Алгоритм иммунологического обследования при сифилисе



Влияние факторов иммунитета на эффективность лечения хронического трихомониаза



Прогноз при инфекционных заболеваниях
определяется активацией иммунной
системы в направлении наиболее
эффективного пути (Th1/Th2) элиминации
этиологического агента

Nobel Prize 2011 and Shaw Prize 2011 (medicine)

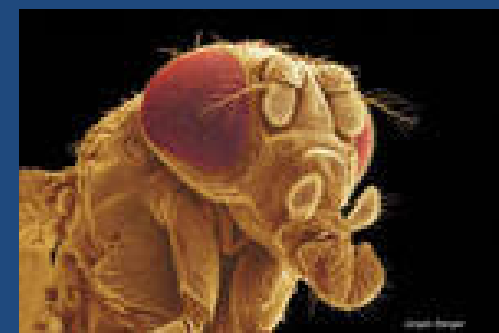


Charles Janeway — идея о существовании PRR

Bruce A. Beutler — экспериментальное подтверждение
PRR* мыши

Jules A. Hoffmann — экспериментальное подтверждение
PRR дрозофил

Ruslan Medzhitov — экспериментальное подтверждение
PRR человека





 **ESCMID** EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

J.A. Hoffmann

ESCMID

CMID

European Congress of
Clinical Microbiology
and Infectious Diseases

Antimicrobial Defenses in Insects : First Investigations

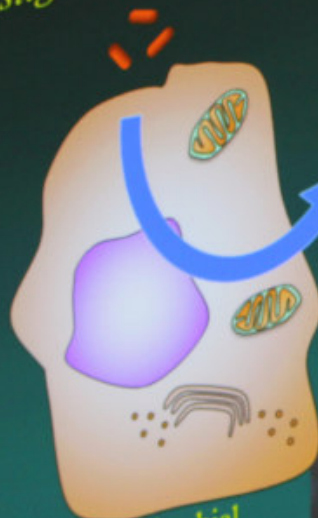
Metchnikoff



Phagocytosis
« Cellular Immunity »
Metchnikoff, 1880



Antimicrobial
substances in the blood
« Humoral Immunity »
Paillot 1920-1935
Glaser

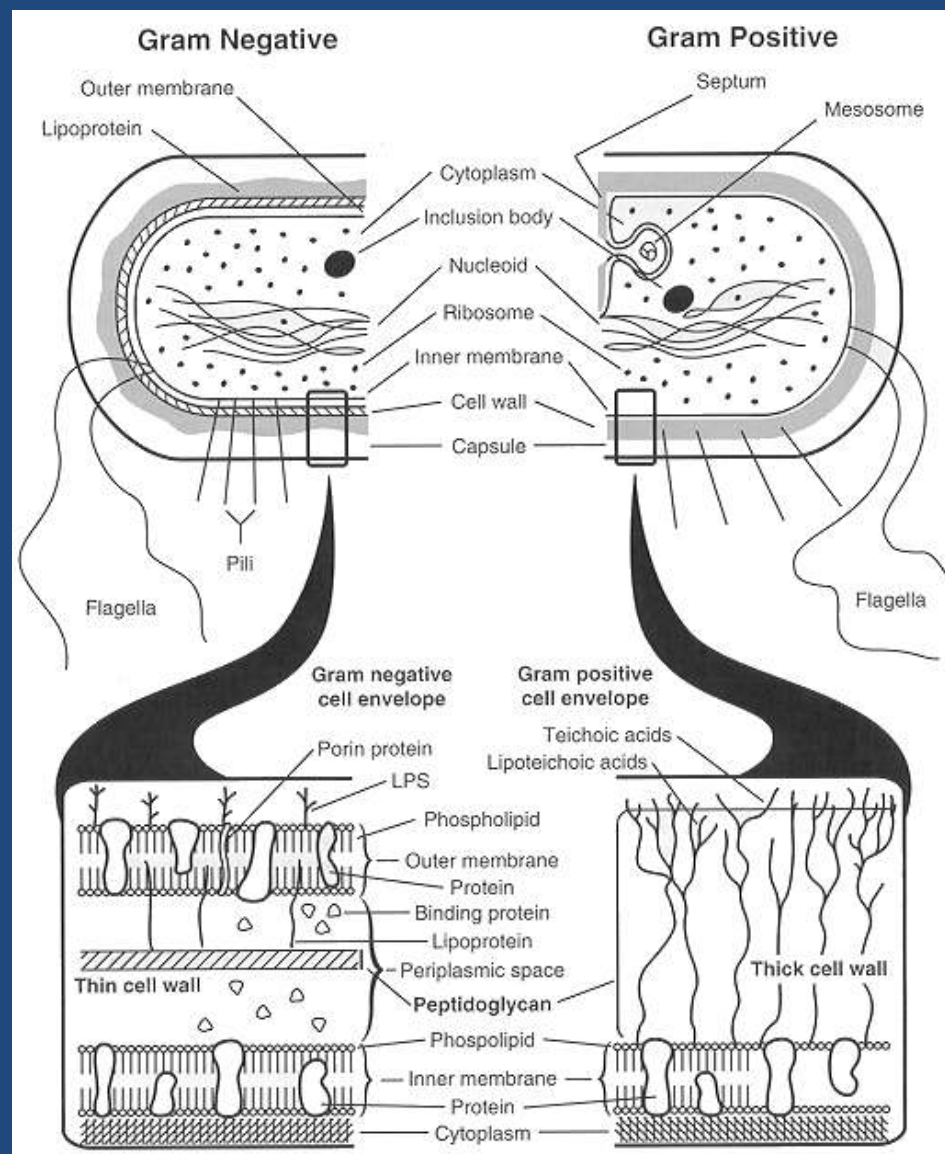


Paillot



ESCMID
EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

Строение бактериальной клеточной стенки



Свойства патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП)

- Синтезируются только микроорганизмами, их синтез отсутствует в клетках макроорганизма.
- Являются наиболее общими для микроорганизмов структурами.
- Структуры в составе ПАМП, распознаваемые ПРР (а значит и врожденной иммунной системой), являются важными для выживания и патогенности микроорганизмов – отличаются консервативностью и неподверженностью мутациям.

Lipoproteins

Lipoarabinomannan

LPS (*Leptospira*)

LPS (*P. gingivalis*)

PGN (Gram-positive)

Zymosan (Yeast)

GPI anchor (*T. cruzi*)

LPS (Gram-negative)

Taxol (Plant)

F protein (RS virus)

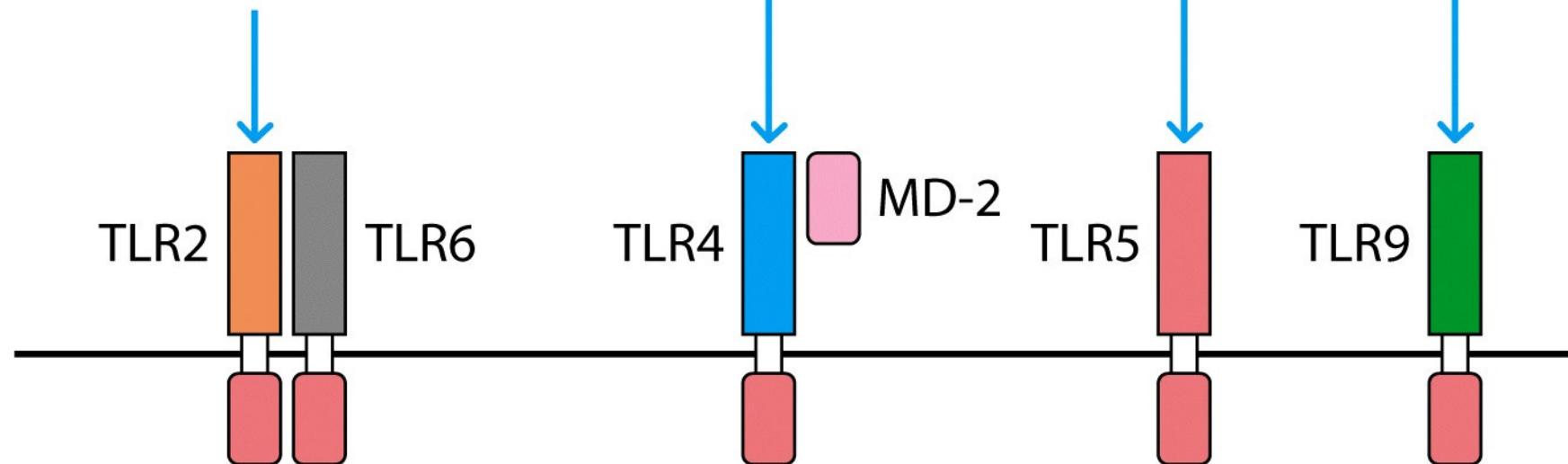
hsp60 (Host)

Fibronectin (Host)

Flagellin



CpG DNA

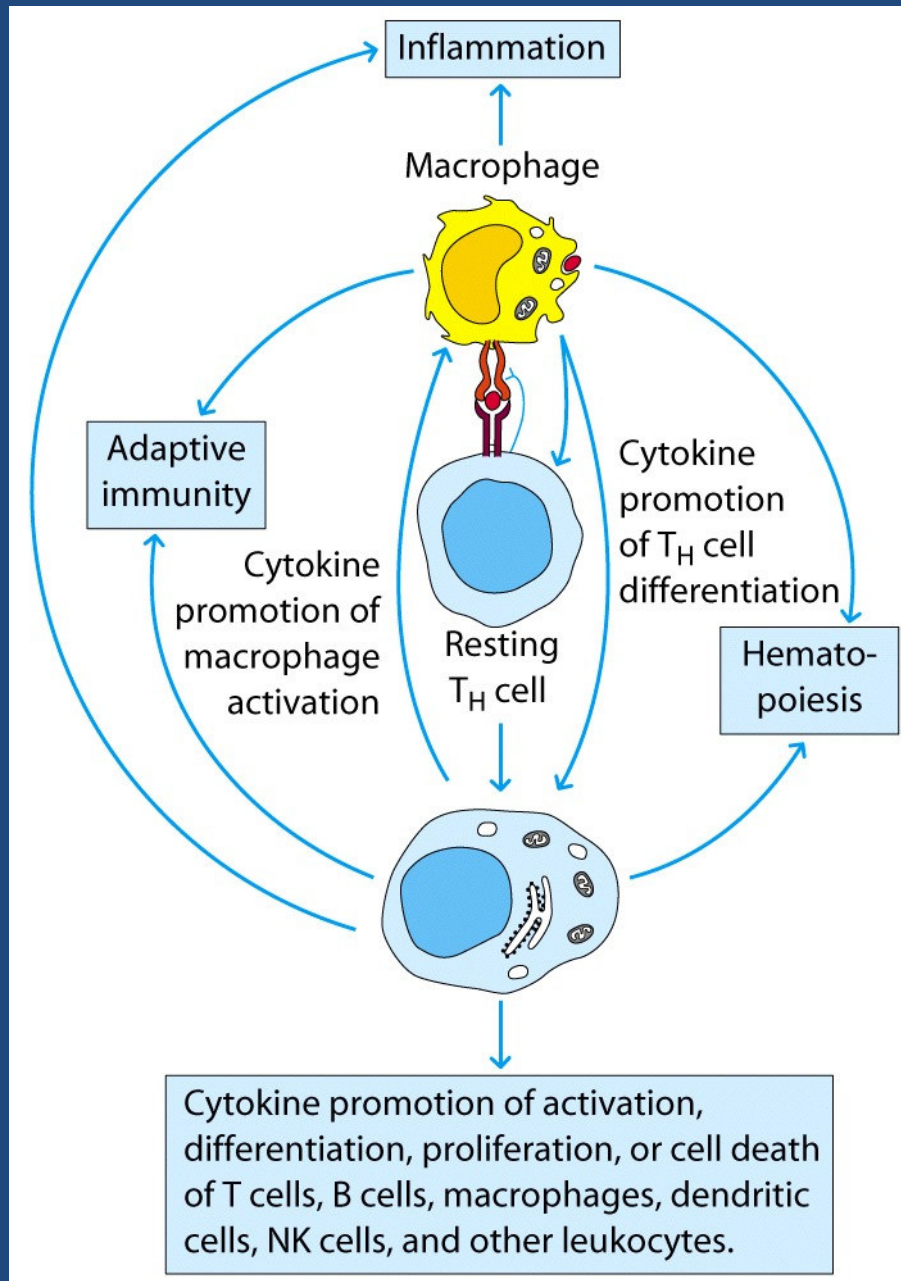


Специфичность сигнальных рецепторов врожденного иммунитета

PRR	Лиганды	Тип патогена
TLR-1	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	- грам-[+], - грам-[-]
TLR-2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	- грам-[+], - грам-[-], - грибы, - вирусы
TLR-3	Двунитчатая РНК	вирусы
TLR-4	ЛПС грам-отрицательных бактерий, HSP60, полимерные маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	- грам-[+], - грам-[-], - вирусы
TLR-5	Флагеллин	грам-[+]
TLR-6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	- грам-[+], - грибы
TLR-7	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	вирусы
TLR-8	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	вирусы
TLR-9	Неметилированная CpG ДНК	- грам-[+], - грам-[-]
TLR-10	Неизвестны	
TLR-11	Уропатогенные бактерии	
NOD1	Пептидогликаны (GM-Tri _{dap})	грам-[+]
NOD2	Пептидогликаны (ГМДП)	грам-[-]

Специфичность распознавания ПАМП различными TLR

ПАМП	Патоген	Рецептор
Триацетилированные липопептиды (липогликаны липоманнан и липоарабиноманнан), фосфатидилинозитолдиманнозид и липопротеин 19 кД)	Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium leprae	TLR1/TLR2
Диацетилированные липопептиды		TLR2/TLR6
Липополисахарид	Leptospira interrogans, Porphyromonas gingivalis, Helicobacter pylori	TLR2
Белки вирусной оболочки	цитомегаловирус, вирус кори, вирус герпеса HSV-1	
Гликозилфосфатидилинозитол	простейшие (Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Leishmania major, Plasmodium falciparum)	
Липопротеины, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	Грам-положительные бактерии (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae)	TLR1/TLR2, TLR2/TLR6
Зимозан	грибы (дрожжи)	
Гликолипиды	Treponema pallidum	
Модулин	Staphylococcus epidermidis	
Двухцепочечная РНК	вирусы и бактерии	TLR3
Липополисахарид	Грам-отрицательные бактерии	TLR4
F(fusion)-протеин вирусной оболочки	RSV	
Гликозилфосфатидилинозитол	простейшие (Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Leishmania major и Plasmodium falciparum)	
Бактериальный флагеллин	Legionella pneumophila, Salmonella typhimurium	TLR5
Одноцепочечная РНК	вирус HCV	TLR7
	Mycobacterium tuberculosis, вирусы HCV, HIV-1, RSV	TLR8
СрG ДНК	вирусы герпеса HSV-1 и HSV-2, HIV, простейшие (Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii, Leishmania major и Plasmodium falciparum)	TLR9
REP-последовательности ДНК	Salmonella typhimurium, Escherichia coli, Salmonella enterica, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis	



→ **PRR** { pattern-recognition receptor

• **Эндоцитозные**

- # Скавенджеры
- # Маннозные
- # Глюкановые

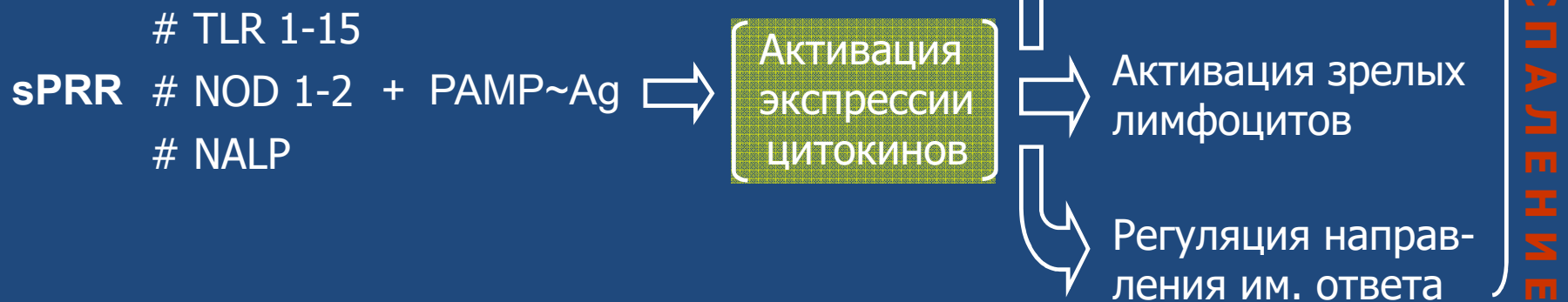
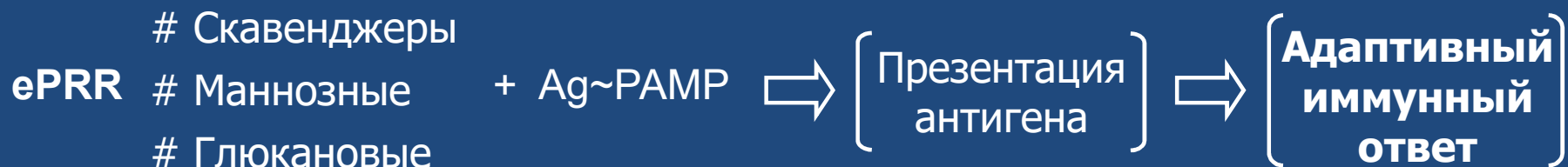
• **Сигнальные**

- # TLR 1-14
- # NOD 1-2
- # NALP

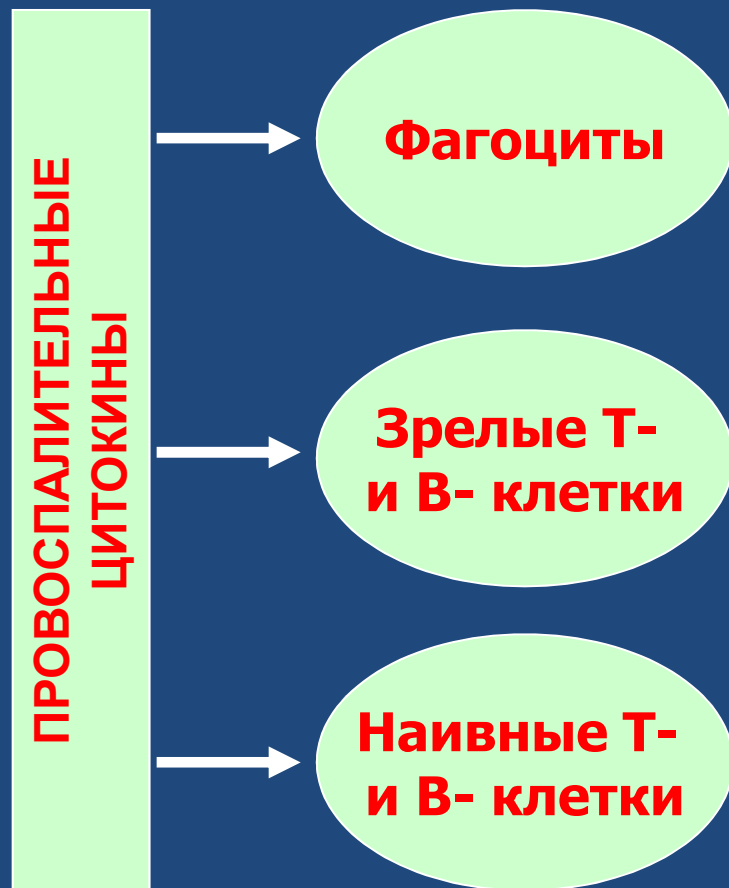
PAMP { pathogen-associated molecular pattern

- Липополисахарид – грам[–]
- Липотейхоевые кислоты – грам[+]
- Пептидогликан – грам[–] и грам[+]
- Бактериальная ДНК
- Двуспиральная РНК (вирусы)
- Глюканы (грибы)
- Маннаны

Рецепторы врожденного иммунитета:

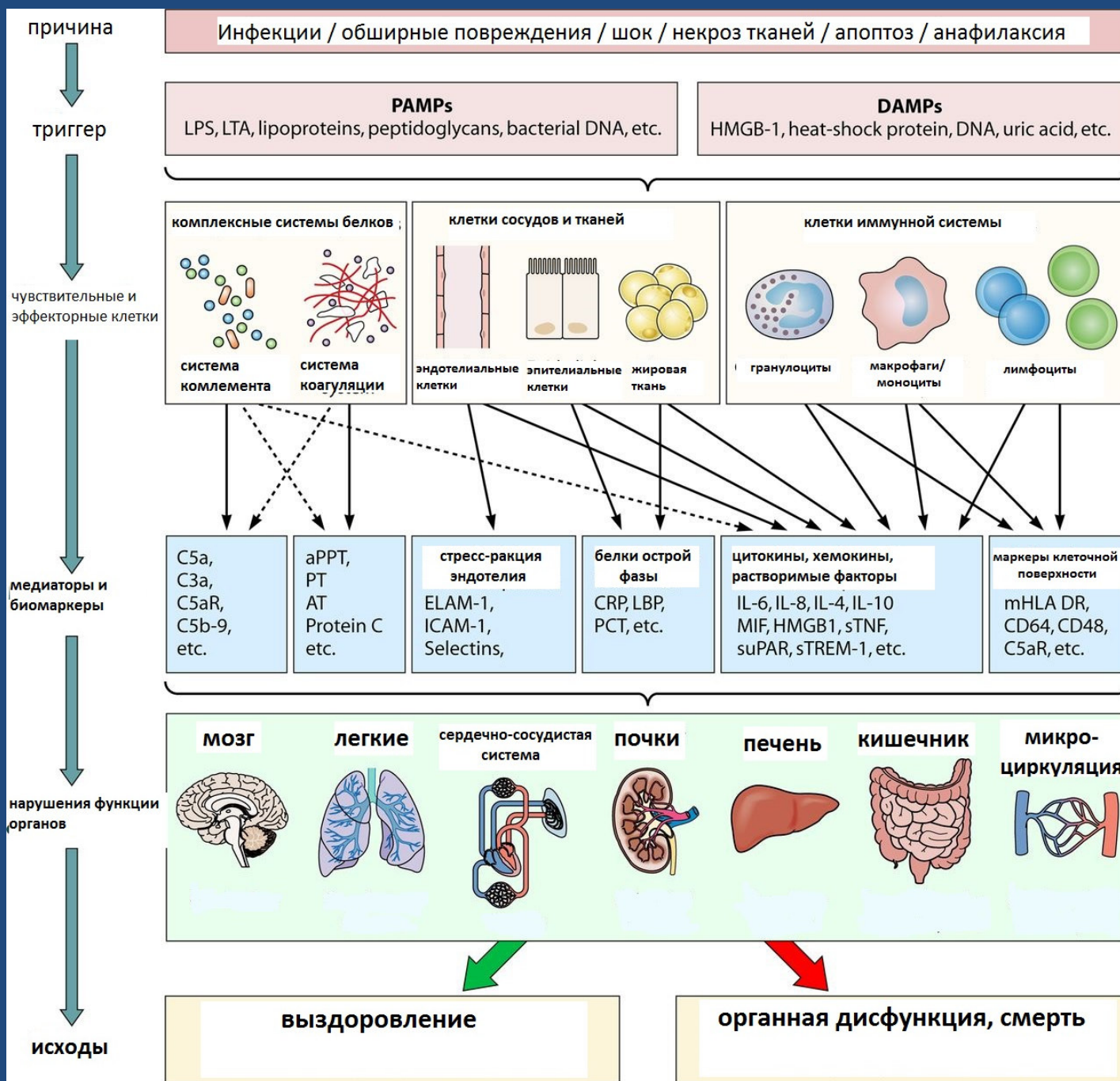


Биологические эффекты цитокинов



Эффект цитокинов реализуется в трех направлениях:

- **Фагоциты** – активация фагоцитоза, презентация антигена, продукция свободных радикалов
- **Зрелые Т- и В-клетки** – усиление функций (увеличение продукции Ig, активация киллеров)
- **Наивные Т- и В-клетки** – активация и подготовка к иммунному ответу



Биомаркеры сепсиса

- цитокины, хемокины
- клеточные
- рецепторные
- гемокоагуляционные
- ассоциированные с повреждением эндотелия
- вызывающие вазодилатацию
- органной дисфункции
- белки острой фазы

«ИДЕАЛЬНЫЙ МАРКЕР» СЕПСИСА

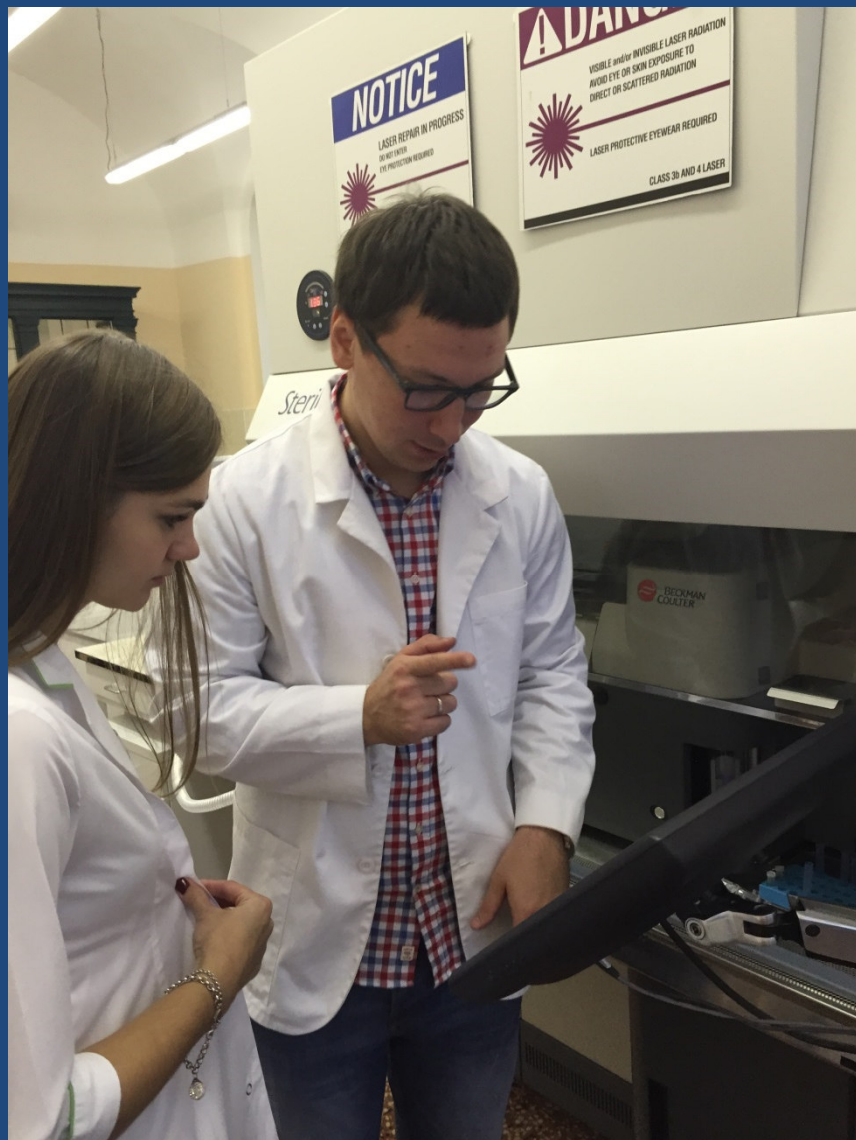
ДОЛЖЕН ОБЛАДАТЬ СЛЕДУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ:

- 1. ВЫСОКОЙ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ К РАЗВИТИЮ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (ЭКСПРЕССИЯ ДОЛЖНА СТРОГО КОРРЕЛИРОВАТЬ С РАЗВИТИЕМ ПРОЦЕССА)**
- 2. ВОЗМОЖНОСТЬ МОНИТОРИНГА ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.**
- 3. ПОЯВЛЕНИЕ ДОЛЖНО ПРЕДШЕСТВОВАТЬ КЛИНИЧЕСКОМУ ДИАГНОЗУ (ПРОЯВЛЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ).**

Иммунологические маркеры сепсиса (Ch.Pierrakos, J.-L.Vincen. 2010; D. Gude, 2012)

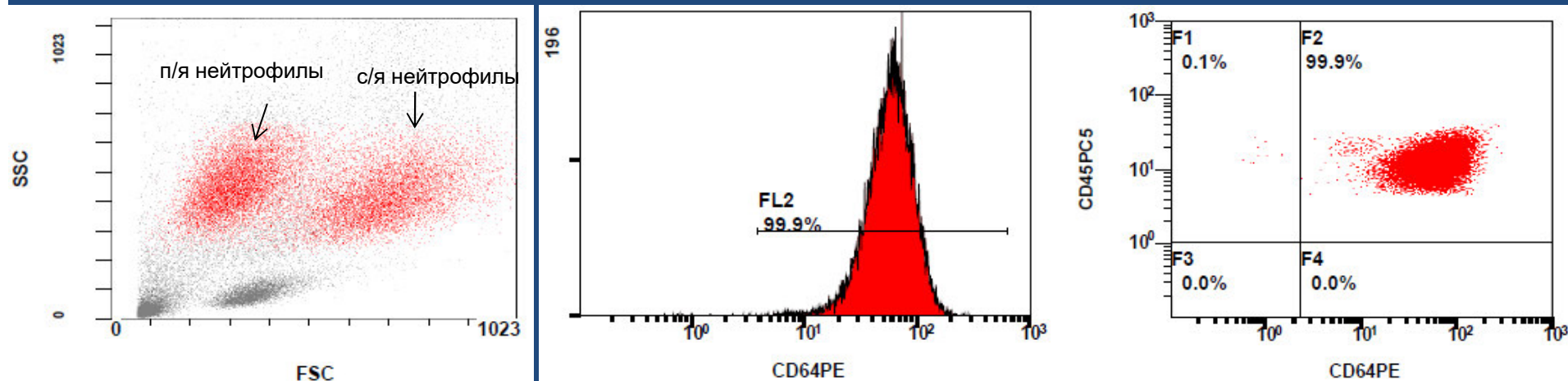
Показатель	Информативность показателя	Чувствительность, специфичность
ЦИТОКИНЫ		
Интерлейкин -4	Коррелирует с развитием сепсиса.	
Интерлейкин -6	Прогноз исхода.	Чувствительность, специфичность <90 %
Интерлейкин -8	Коррелирует с развитием сепсиса.	Чувствительность, специфичность >90 %
Интерлейкин -10	Коррелирует с развитием сепсиса.	Чувствительность>90%, специфичность <90 %
ФНО-α	Коррелирует с развитием сепсиса. Прогноз исхода.	
Антагонист рецептора интерлейкина-1	Коррелирует с развитием сепсиса.	Чувствительность, специфичность <90 %
CD – МАРКЕРЫ		
CD11b	Коррелирует с развитием сепсиса.	
CD14 (клеточный и растворимый)	Коррелирует с развитием сепсиса. Прогноз исхода.	
CD64	Ранняя диагностика сепсиса. Коррелирует с развитием сепсиса. Этиология сепсиса (отличие от лихорадки аутоиммунного генеза; вирусная от бактериальной).	
HLA-DR (клеточный)	Коррелирует с развитием сепсиса. Прогноз исхода. Коррекция терапии.	Чувствительность, специфичность <90 %
КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ		
Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1(TREM-1) растворимый и клеточный	Ранняя диагностика сепсиса. Коррелирует с развитием сепсиса.	Чувствительность, специфичность >90 %



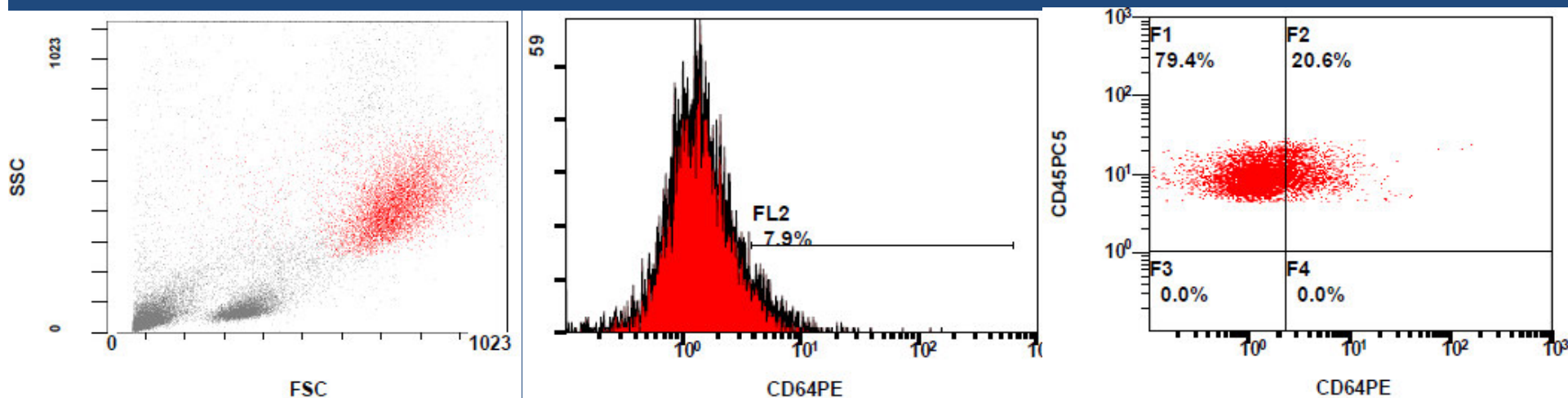


ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА ПО ИНТЕНСИВНОСТИ ЭКСПРЕССИИ АНТИГЕНА CD64 НА АКТИВИРОВАННЫХ НЕЙТРОФИЛАХ (CD14/CD64/CD45)

Яркая степень экспрессии CD64 - характерный признак сепсиса

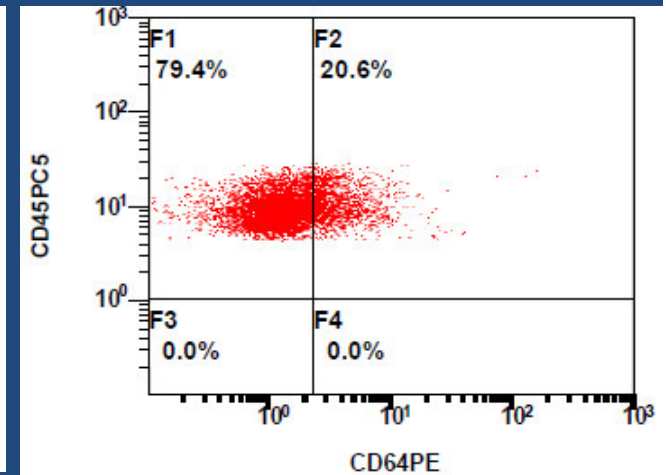
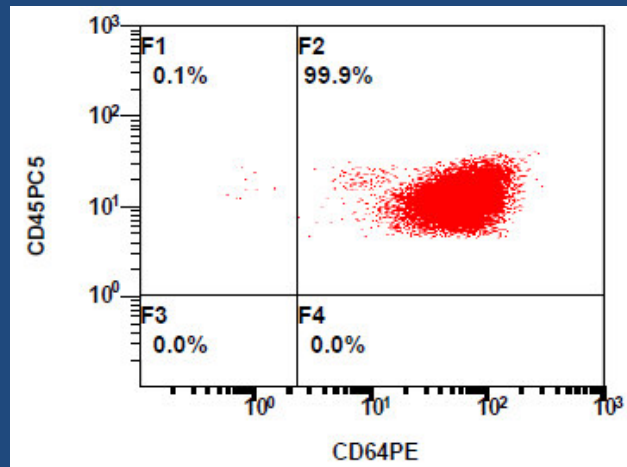


Слабая степень экспрессии CD64 через 2 нед. после выхода больного из сепсиса

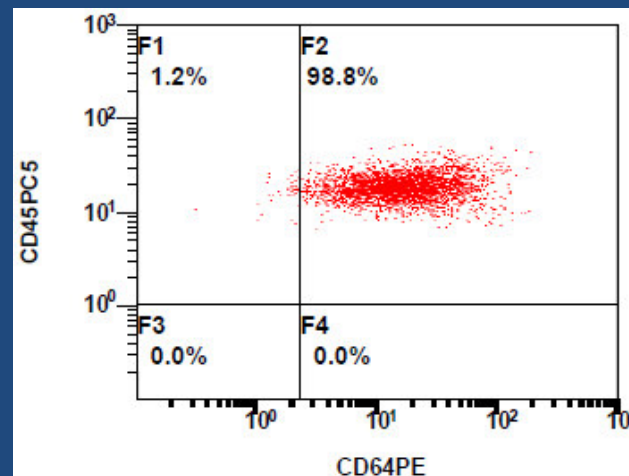
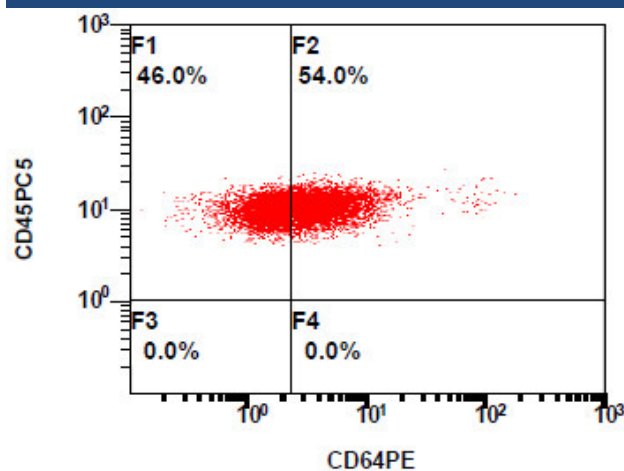


Оценка интенсивности экспрессии антигена CD64 активированными нейтрофилами у больных с различными стадиями сепсиса

Больной Ш. с послеоперационным сепсисом



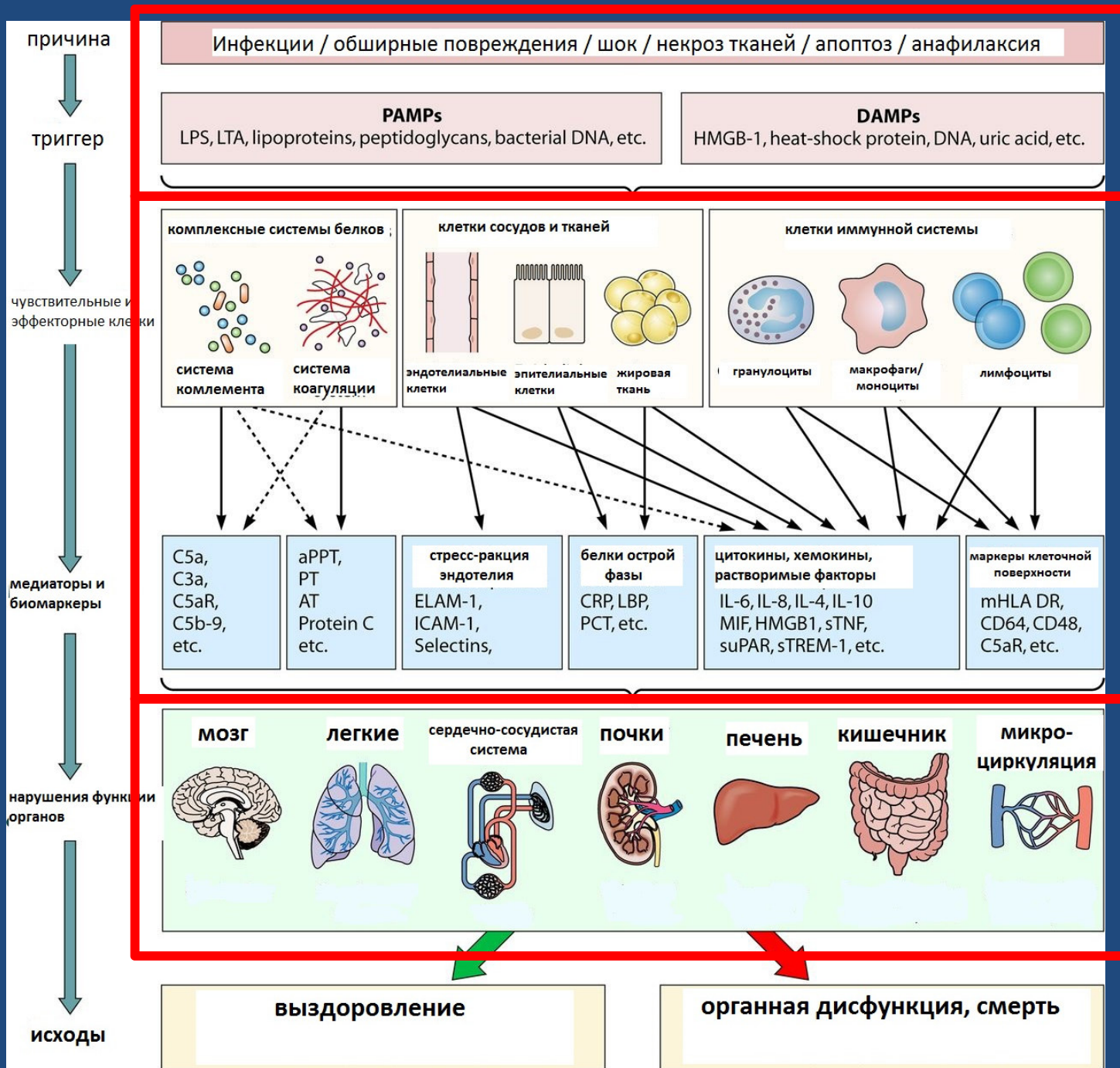
Больной М. с тяжелым сепсисом (пневмония+панкардит)



За 3,5 нед. до сепсиса

Во время сепсиса

Через 2 нед. после сепсиса



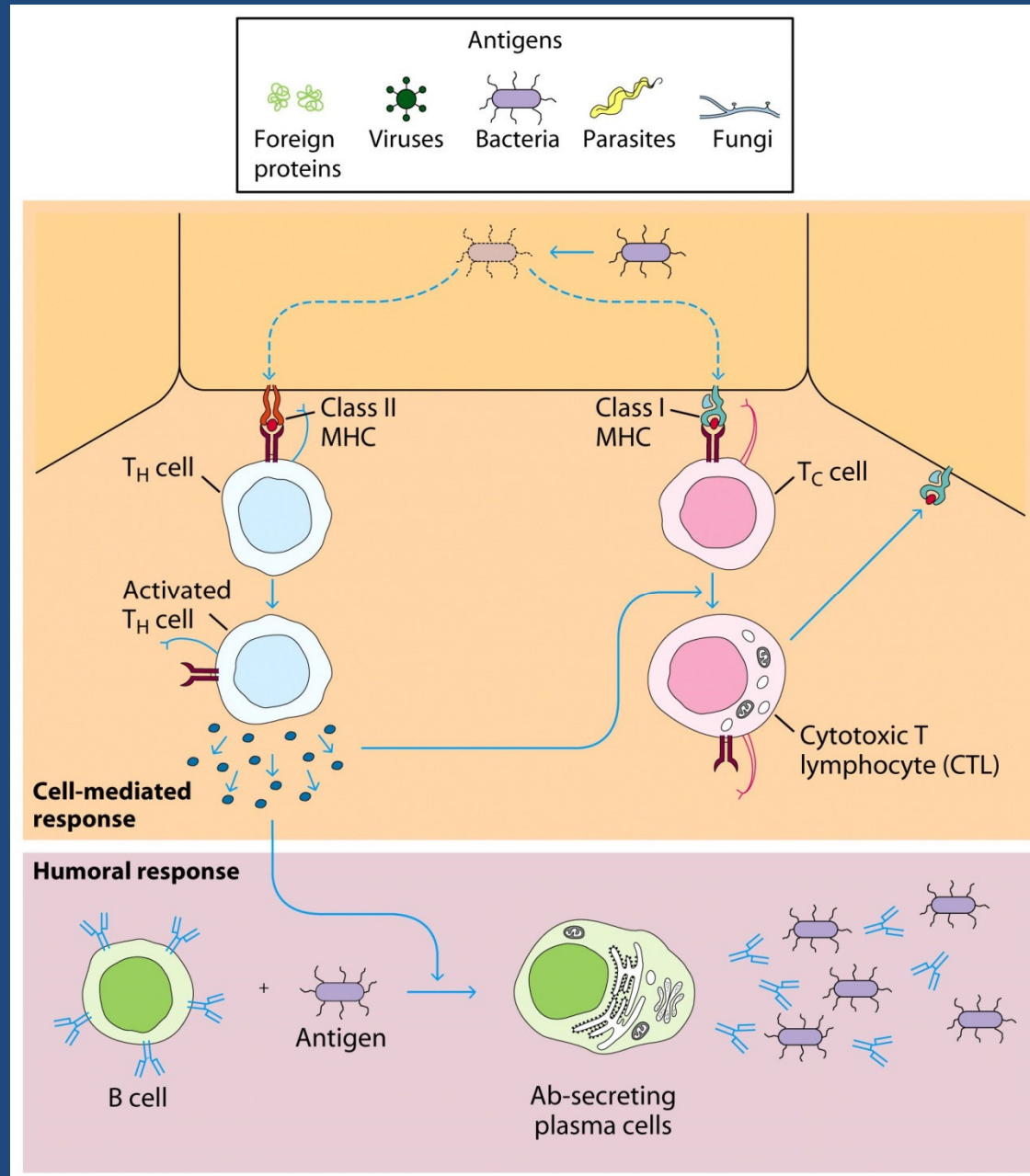
1

2

3

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ





Генетический полиморфизм рецепторов TLR-семейства

Ген	Полиморфизм гена	Полиморфизм белка	Фенотипическая ассоциация
TLR1	1805G/T	серин-602/изолейцин	Туберкулез, лепра
	944C/T	пролин-315/лейцин	
	743A/G	аспарагин-248/серин	
	914A/T	гистидин-305/лейцин	
TLR2	2408G/A	аргинин-753/глутамин	септический шок, туберкулез, менингит, лепра, остеомиелит
	2180C/T	аргинин-677/триптофан	туберкулез, менингит, лепра (особенно лепроматозная)
	2021C/A	пролин-631/гистидин	системная менингококкемия
	597T/C	аспарагин-199/аспарагин	туберкулез (особенно милиарный)
TLR6		пролин-680/гистидин	Туберкулез
	745T/C	серин-249/пролин	
	752T/A	лейцин-251/стоп-кодон	
	2069A/C	аспарагин-690/треонин	
	460/461Del AATAA	?	
TLR4	896A/G	аспарагин-299/глицин	Грам-негативные инфекции, в том числе сепсис и септический шок, вирус RSV
	1196C/T	треонин-399/изолейцин	
TLR5	1174C/T	аргинин-392/стоп-кодон	пневмония
TLR7	32A/T	?	хроническая HCV-инфекция
	2403G/A	?	

Новое направление в иммунотерапии: агонисты и антагонисты PRR

Тип препарата	PRR	Клиника
Агонисты-МБАФ		
ГМДП (пептидогликан)	NOD2	зарегистрированный ИмСт
GM-TriDap (пептидогликан)	NOD1	клинические испытания
Poly IC-Poly Arg (вир. РНК)	TLR-3	адъювант
MPLA (липополисахарид)	TLR-4	адъювант, ИмСт
CpG ODN (бакт. ДНК)	TLR-9	астма, онкология, адъювант
Химические агонисты		
CRX-675, Ribi529	TLR-4	адъювант, ИмСт
Имиквимод, изатарибин	TLR-7	зарегистр. противовирусные
ANA773	TLR-7	противовирусный
Антагонисты		
Налоксон/налтрексон	TLR-4	нейропатическая боль
Eritoran (E5564, Eisai)	TLR-4	кардиовоспаление, сепсис
Modif. CpG ODN	TLR-9	энцефаломиелит (РС)

Ассоциация полиморфизмов генов цитокинов с инфекциями и их исходом

Ген	Полиморфизмы и гаплотипы	Патоген	Фенотипическая ассоциация
IFNG	+874A/T CA-повторы	HBV	хроническая инфекция
	+874A/T	M. tuberculosis	туберкулез
	-764G/C	HCV	спонтанный клиренс
TNF	-238G/A -857C/T	HBV	хронический гепатит В
	-308G/-238G	HBV	хроническая инфекция
	-308G/A	H. pylori	гастрит и рак желудка
	CA-повторы	HPV18	рак шейки матки
IL10	-1082G/A, -819T/C, -592A/C	HCV	хронический гепатит С и цирроз
	-592 C/A +734 G/T +3367 G/A	RSV и другие возбудители	пневмония, осложненная сепсисом
	-592A/C	M. tuberculosis	туберкулез
	-174G/C	разные возбудители	хроническое воспаление и тяжелый сепсис
IL6	-174G/C	разные возбудители	сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, генерализованное воспаление
	-236G	HIV и KSHV	саркома Капоши
	+4272C/T	вирус кори	корь

Учебная лаборатория (молекулярно-генетическая)



Учебная лаборатория (молекулярно-генетическая)



Достижение устойчивого вирусологического ответа в зависимости от генотипа больного ХВГС при исследовании вариантов полиморфизма интерлейкина 28В, %

Генотип пациента		Количество больных, достигших УВО, % от количества пациентов с данным генотипом	Количество больных, достигших УВО, % от общего количества исследованных пациентов (n=200)
rs8099917	TG	30	12
	TT	80	48
rs12979860	CT	42	24
	CC	100	42

