

УДК: 616.127-002

**ВЛИЯНИЕ ТРАНСФЕР ФАКТОРА НА РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННОГО МИОКАРДИТА
(обзор литературы)**

Н.Ю. КИРКИНА, Т.В. ЧУЖАКИНА

Тульский государственный университет, пр. Ленина, 92, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. В обзоре рассматривается вопрос о возможности применения трансфер фактора, как саногенного, и его значения, для лечения и профилактики инфекционного миокардита. Уделяется внимание основным звеньям патогенеза инфекционного миокардита, а так же экологическим и социальным факторам, которые приводят к ослаблению иммунитета, что способствует его развитию. Рассматривается природа самого трансфер фактора и его влияние на иммунную систему человека, дозировка, результаты применения при туберкулезе легких, СПИДе, псориазе, аллергическом дерматите.

Ключевые слова: инфекционный миокардит, трансфер фактор, иммунитет, причина, инфекция, патогенез, лечение, саногенез.

**EFFECT OF TRANSFER FACTOR IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY AND IMMUNE PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF INFECTIOUS MYOCARDITIS
(literature review)**

N.YU. KIRKINA, T.V. TCHUZHAKINA

Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. The article is devoted to the question of possible application a transfer - factor and its value in treatment and prevention of infectious myocarditis. Attention is paid to the basic pathogenesis of infectious myocarditis, as well as natural and social reasons that lead to the weakening of the immune system, which contributes to its development. The nature of the transfer factor and its influence on immune system of the person is considered.

Key words: infectious myocarditis, transfer factor, immunity, reason, infection, pathogenesis, treatment.

Окружающая среда, экология больших городов, стрессы, которые мы регулярно испытываем в повседневной жизни – отрицательно отражается на иммунной системе человека. Экологическая обстановка на территории Тульской области в последние годы характеризуется как стабильно сложная, уровень загрязнения окружающей среды – высокий [35-39].

По степени суммарной техногенной нагрузки Тульская область уступает в Центральном федеральном округе только Московской области. Общее состояние природной среды и принятие мер по ее оздоровлению требует комплексного подхода со стороны органов государственной власти Тульской области.

В атмосферный воздух от всех источников загрязнения ежегодно выбрасывается более 150 тыс. тонн вредных веществ (в 2008 году – 160 тыс. тонн, в 2009 году – 156 тыс. тонн, в 2010 году – 167 тыс. тонн). Мониторинг загрязнения атмосферного воздуха в Тульской области проводится на 10 стационарных пунктах наблюдений (ПНЗ) за загрязнением окружающей среды (5 ПНЗ в г. Туле, 3 ПНЗ в г. Новомосковске, 2 ПНЗ на территории музея-усадьбы «Ясная Поляна») по следующим показателям: взвешенные вещества, диоксид серы, оксид углерода, диоксид и оксид азота, сероводород, фенол, аммиак, формальдегид, метанол, бензапирен, тяжелые металлы (свинец, никель, медь, железо, марганец, хром, цинк). Социальные факторы, которые так же оказывают сильное влияние на состояние иммунной системы.

Выделяют такие факторы риска здоровью, как социально-экономические условия, включающие стресс, раннее детство, работу, безработицу, социальную поддержку, химическую зависимость, питание, транспорт и социальную отчужденность [2].

Ю.П. Лисицын [3], утверждает, что здоровье и болезни опосредованы через социальные условия и социальные факторы, относя к таковым деятельность служб здравоохранения и образ жизни, причем образ жизни полагается им фактором наиболее значимым, оказывающим влияние на здоровье человека на 50%.

Успехи цивилизации, научно-технический прогресс, достижения медицины, к сожалению, не привели к снижению инфекционных и неинфекционных болезней среди населения планеты. Напротив, растет число онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных, эндокринных заболеваний, нервно-психических расстройств. Появилась группа новых, так называемых эмерджентных инфекций, в том

числе СПИД, парентеральные гепатиты и другие. Одной из причин такого положения является снижение коллективной резистентности населения планеты в результате глобального неблагоприятного воздействия на организм человека социальных (недостаточное и неполноценное питание), экологических (загрязнение атмосферы и окружающей среды техногенными факторами), медицинских (неоправданное применение некоторых лекарственных средств, наркотиков, алкоголя, стресс и др.) факторов. Все эти причины отрицательно влияют на иммунную систему, вызывают иммунодефициты [4, 18]

Функциональные системы организма человека, подвергаясь комплексу внешних воздействий, изменяют свой вектор развития. Диагностика эффектов таких воздействий общепринятыми диагностическими методами зачастую малоинформативна [26]. Идут поиски различных корректирующих механизмов [27, 29, 32].

Так, использование термовизионной диагностики позволило приблизиться к пониманию изменений биологических жидкостей, крови, как отражающих сущность изменений саногенного характера [33].

Структурные изменения форменных элементов крови осуществляются закономерно, подтверждая гармонические соотношения, как саногенетические [28, 34].

Установлены закономерности осуществления механизмов адаптации к внешним факторам синтоксической и кататоксической направленности [30]. Внедряются новые методы статистической обработки результатов наблюдения за состоянием здоровья человека [31].

На этом фоне участилась заболеваемость инфекционным миокардитом.

Миокардит – это поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также поражения, возникающие при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Понятие «*миокардит*» объединяет разные по этиологии и патогенезу воспалительные заболевания миокарда, как при изолированном его поражении (первичные миокардиты), так и при системных патологических процессах (вторичные миокардиты). В последних случаях миокардит составляет только часть органических поражений и является одним из многих синдромов заболевания (например, при диффузных заболеваниях соединительной ткани, ожоговой болезни или реакции отторжения трансплантата). Миокардит является самостоятельной нозологической единицей, если имеет место изолированное поражение миокарда [5].

Развитие миокардита отличается полиэтиологичностью. Причиной могут быть любые вирусные и бактериальные агенты, а также неинфекционные факторы. Инфекционные агенты могут вызывать повреждение кардиомиоцитов одним из четырех известных механизмов:

- прямое миокардиоцитолитическое действие вследствие миокардиальной инвазии и репликации возбудителя;
- клеточное повреждение циркулирующими токсинами при системной инфекции;
- неспецифическое клеточное повреждение вследствие генерализованного воспаления;
- клеточное повреждение вследствие продукции специфическими клетками или гуморальной иммунной системой факторов в ответ на воздействующий агент или вызванный неоантигенами [7].

Выделяемые инфекционными агентами токсины оказывают непосредственное воздействие на миокард, вызывая в нем значительные дистрофические изменения, нарушение процессов метаболизма, повреждение органелл кардиомиоцита, а также поддерживая течение воспалительного процесса. Кроме того, продуцируемые инфекционными агентами токсины способствуют развитию токсико-аллергического процесса в миокарде в связи с образованием к ним антител, что является важным фактором патогенеза миокардита.

В настоящее время в патогенезе миокардита ведущая роль отводится расстройствам клеточного и гуморального иммунитета и включению аутоиммунных реакций. В развитии миокардита участвуют *T*-лимфоциты-хелперы, цитотоксические *T*-лимфоциты и *B*-лимфоциты. Благодаря экспериментальным исследованиям на мышах, установлены 3 патогенетических фазы миокардита:

- фаза репликации вируса;
- фаза клеточного и гуморального иммунного ответа с развитием аутоиммунных реакций;
- фаза дистрофических и фибротических изменений с формированием дилатационной кардиомиопатии [8].

После каждой фазы может быть выздоровление или переход воспаления в следующую фазу, что определяется, с одной стороны, степенью обсеменения вирусами ткани миокарда и степенью разрушения кардиомиоцитов, с другой стороны – достаточностью и адекватностью иммунного ответа. Недостаточный иммунный ответ может приводить к длительной персистенции вируса в организме, избыточный или извращенный иммунный ответ – к развитию аутоиммунного миокардита [9].

В первую фазу (первые 5-7 дней) происходит проникновение и репликация вируса в клетках сердца. В разгар заболевания вирус реплицируется во многих тканях: в плазме, клетках эндотелия, *B*-лимфоцитах, клетках печени, селезенки. Для развития миокардита имеет значение не только кардио-

тропность, но и кардиовирулентность возбудителя, то есть генетическая способность вызывать заболевание миокарда. В настоящее время картированы участки нуклеиновых кислот, мутации или удаление которых ослабляют кардиовирулентность возбудителя. В этой фазе наблюдается прямое миокардиоцитолитическое действие вируса, что приводит к разрушению кардиомиоцитов вследствие некроза или апоптоза, изменение архитектоники клеток миокарда, нарушение координации сократительной деятельности миокарда.

В миокарде формируется воспалительный очаг, активируются натуральные киллеры, накапливаются макрофаги и лимфоциты, особенно *T*-хелперы и *T*-цитотоксические лимфоциты, инициируется апоптоз инфицированных клеток, что приводит к ограничению распространения вирусов и их элиминации. При адекватном иммунном ответе происходит освобождение от возбудителя в течение 5-7 дней [10-12]. Сродство ткани миокарда с кардиотропными вирусами может быть объяснено, например, наличием на их мембране специфических рецепторов, связывающихся с вирусами Коксаки аденовирусами (*CAR* – *Coxsackie Adenovirus Receptor*). Наиболее изученным является патогенез Коксаки В3-миокардита. Эстракардиальным (основным) резервуаром персистенции и репликации вируса Коксаки являются желудочно-респираторный тракт, которые служат входными воротами для вируса.

Далее вирусные частицы гематогенно проникают во многие органы, в том числе в миокард. Вирусопосредованный цитолиз осуществляется после взаимодействия со специфическими рецепторами на поверхности *кардиомиоцитов (CAR)*, эндоцитоза и репликации. Повреждение миокарда энтеровирусом приводит к изменению архитектоники сердечной мышцы, нарушению сократительной функции сердца, некрозу и индукции апоптоза в клетках, развитию иммунных, позже и аутоиммунных реакций [10, 13].

Вторая фаза развития миокардита характеризуется аутоиммунным повреждением миокарда. Развиваются чрезмерные иммунные реакции против клеток миокарда, при этом вирусы играют роль пускового фактора [14,15].

Развитие воспалительных изменений в миокарде на ранних сроках болезни связано с непосредственным прямым повреждающим действием вируса, в ответ на которое в дальнейшем происходит активация иммунных механизмов воспаления, аутоиммунных острых или хронических реакций с развитием ремоделирования миокарда. Аутоиммунный процесс является антиген-иницированным, после элиминации возбудителя или при его персистенции поддерживается вырабатываемыми аутоантигенами и антигенами кардиомиоцитов, вследствие чего продолжают иммунные повреждения. Известно, что антигены кардиотропных возбудителей содержат в своей структуре так называемые мимикрирующие антигенные детерминанты, то есть обладают перекрестной реактивностью с антигенами миокарда [16, 17].

Это подтверждается обнаружением антител к кардиомиозину, α -адренорецептору, адениннуклеотидтранслокатору и т.д. Аутоиммунные реакции приводят к увеличению продукции аутоантител к кардиомиоцитам, усилению клеточного иммунного ответа, циркуляции иммунных комплексов в крови и отложению их в миокарде. Следовательно, вероятность трансформации первичного вирусного миокардита в аутоиммунный вируснегативный определяется наличием факторов антигенной мимикрии у данных вирусов [16].

Третья фаза патогенеза, соответствующая поздним срокам заболевания, характеризуется развитием воспалительной кардиомиопатии. У части больных по мере развития заболевания с персистенцией вирусов в миокарде, нарушением *Fas*-опосредованного апоптоза лимфоцитов, продукцией ими аутоантител может происходить трансформация воспалительной – в *дилатационную кардиомиопатию (ДКМП)* [11].

Таким образом, одной из основных причин миокардита является плохое функционирование иммунной системы. Поэтому наряду с лечением миокардита, необходимо устранять сбои иммунной системы. Одним из основных способов поддержания нормального функционирования иммунной системы и восстановления иммунитета при иммунодефицитных состояниях является применение иммуномодуляторов.

К иммуномодуляторам относятся природные и синтетические вещества, способные оказывать стимулирующее или подавляющее действие на иммунную систему. Наиболее приемлемыми и адекватными для организма человека – природные, естественные, так называемые, эндогенные иммуномодуляторы, основу которых составляют вещества, принимающие участие в регуляции иммунных процессов в организме человека и животных.

К таким иммуномодуляторам относится препарат *Трансфер Фактор™ (ТФ)*, представляющий собой концентрат природных пептидов – ТФ, получаемых из молозива коров. Основной функцией этих пептидов в организме является обеспечение иммунной защиты от микробов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), раковых клеток и других антигенных веществ, способных привести к нарушению жизненно-важных процессов в организме [18]. ТФ является полипептидом. Пептиды — это природные или синтетические соединения. Их молекулы состоят из остатков аминокислот, соединенных полипептидными связями, иногда в них содержатся остатки углеводов. При проникновении в организм чужеродных антигенов – на их пути находятся клетки-фагоциты, захватывающие антигены, переваривающие, дробящие их и создающие частицу, которая несет наибольшую информацию о проникшем антигене. Она и называ-

ется ТФ, или фактор переноса или антигенный пептид. Далее фагоцит выбрасывает ТФ клеткам – натуральным киллерам, а они, получив информацию, уничтожают антиген. Так функционирует врожденная часть иммунитета. Об этом сохраняется память в иммунной системе.

Если врожденный иммунитет не справляется, то фагоциты забрасывают ТФ нейтральным *T*-лимфоцитам, которые обмениваются информацией с *B*-лимфоцитами и тогда решается вопрос о выработке антител, например, иммуноглобулинов о выработке цитокинов. [19]

Состав ТФ таков, что он содержит три фракции, которые, в свою очередь, выполняют различные функции и эти функции очень важны для обеспечения эффективной деятельности иммунитета:

- *индукторы* – они отвечают за обеспечение общей готовности иммунной системы, стимулируют *T*-клеточный иммунитет и приводят к усилению функции натуральных клеток-киллеров организма;
- *супрессоры* – регулируют и подавляют гиперактивный иммунный ответ организма, при этом предотвращая аутоиммунные реакции;
- *антигены* – они дают возможность иммунитету заблаговременно идентифицировать многие болезнетворные микроорганизмы;

ТФ оказывает непосредственно иммуномодулирующее действие, и обладает рядом функций, которые охватывают весь спектр проблем иммунной системы.

1. Первая и главная функция препарата заключается в усилении иммунного ответа организма в случаях его иммунодефицитного состояния. К этому состоянию относятся, главным образом, инфекционные заболевания.

2. Вторая функция – это подавление и оптимизация иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях. В этом случае иммунная система воспринимает ткани своего организма за чужеродные и начинает атаковать их, что непосредственно относится ко второй стадии инфекционного миокардита.

3. Третья функция – запоминание и распознавание различных вирусов и болезнетворных микробов посредством передачи иммунной информации между клетками организма, в результате чего формируется память иммунитета и, в случае атаки на организм, иммунная система извлекает из своей картотеки файл с записями о той или иной болезни, с которой ему приходилось справляться, и, имея данные о методе действия противника, с большим эффектом справляется с ним.

ТФ может использоваться для лечения больных и с другими заболеваниями, такими как туберкулез, ВИЧ и д.т. Возбудители этих болезней, являются этиологическими факторами приводящими к развитию ИМ.

За период с 2000 по 2003 г.г. в различных клиниках России проведены исследования, показавшие высокую клинико-иммунологическую эффективность использования препаратов ТФ и ТФ+ фирмы «4Life Research», США при лечении больных различными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, туберкулез, урогенитальный хламидиоз), при тяжелых бактериальных инфекциях (остеомиелит), при глистных инвазиях (описторхоз), а также при злокачественных опухолях (рак желудка), дерматозах (псориаз, атопический дерматит) и язвенной болезни 12-перстной кишки.

Результаты проведенных исследований, позволили оценить эффективность и безопасность препаратов из линии ТФ™, возможные сроки и дозы назначения, тенденции его применения не только при рассматриваемых заболеваниях, но и определить роль и место в комплексной терапии различных патологических состояний [18].

Использование ТФ в иммунореабилитирующей терапии ВИЧ-инфекции. *Синдром приобретенного иммунодефицита* (СПИД) – остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Патогенетическая терапия у больных ВИЧ направлена на модуляцию иммунитета, т.е. на восстановление нормального функционирования иммунной системы. Как показали результаты проведенных исследований терапия ТФ-плюс существенно улучшает иммунный статус у больных ВИЧ-инфекцией, и этот препарат может быть использован при проведении патогенетической терапии. Так, у 50% больных, получавших ТФ-плюс, снижался до нормы уровень *циркулирующих иммунных комплексов* (ЦИК). ВИЧ проявляет тропность к *T*-лимфоцитам и другим иммунокомпетентным клеткам, и инфицирует в основном *T*-хелперы, а не цитотоксические клетки, так как молекула *CD4*, маркер *T*-хелперов, является рецептором для ВИЧ. Достоверное повышение содержания *T*-хелперов (*CD4+*) у больных, получавших ТФ-плюс, несомненно, является важной составляющей в достижении основной цели терапии таких больных: максимального продления жизни больного и сохранения её качества.

В патогенетической терапии больных ВИЧ ТФ+ назначается по 1 капсуле 3 раза в день в течение двух недель. Решение вопроса о назначении повторных курсов ТФ-плюс осуществляется на основе оценки результатов исследования иммунного статуса у наблюдаемого больного [22, 23].

Применение ТФ в комплексной терапии больных с первично лекарственно-устойчивым туберкулезом. Первичная толерантность к специфической противотуберкулезной химиотерапии при туберкулезе легких обосновывает необходимость включения в комплексное лечение таких больных эффективных иммунокорректирующих средств, включая полифункциональные препараты, обладающие одновременным модифицирующим действием в отношении основных звеньев иммунной системы и факторов неспе-

цифической резистентности организма. В этом плане большой интерес представляла возможность применения новых универсальных иммунорегуляторных низкомолекулярных пептидов животного происхождения из группы «трансфер факторов» в форме биологически активных добавок к пище фирмы «4Life», США.

Первый опыт применения данных биологически активных добавок к пище при лечении 15 больных с первичным лекарственно-устойчивым туберкулезом (у 12 из них имелись деструкция с бактериовыделением), 3 были БК-негативными показал, что прием испытуемыми биологически активных добавок к пище сопровождался повышением первоначально низких количественных значений общих *T*-лимфоцитов ($CD3+$) до нижнего нормативного уровня, *T*-хелперов ($CD4+$) с $29,8 \pm 1,8\%$ до $33,2 \pm 1,9\%$, при этом относительное содержание *T*-супрессоров и цитотоксических клеток ($CD8+$) достоверно не изменялось ($21,9 \pm 1,5\%$ и $25,2 \pm 2,3\%$ в динамике соответственно). Такая направленность в количестве иммунорегуляторных *T*-клеток привела к значимому нарастанию исходно низкой средней величины количественного иммунорегуляторного индекса ($CD4+/CD8+$). Также регистрировалось нарастание до контрольных значений относительного содержания *NK*-клеток ($CD16+$). Показатели *B*-лимфоцитов ($CD72+$) в большинстве случаев статистически значимо не менялись, сохраняясь на незначительно повышенном уровне. Регистрировалось четкое, особенно по динамике индивидуальных значений, нарастание уровня повышенной чувствительности замедленного типа к туберкулину, по данным реакции торможения миграции лейкоцитов. При оценке гуморального звена иммунитета было отмечено, что в случае приема алиментарных иммунокорректоров стартового высокого содержания иммуноглобулинов классов *A*, *M*, *G* снижалось, причем наиболее значительно *IgG*.

Со стороны фагоцитарной системы в традиционном НСТ-тесте с нейтрофильными лейкоцитами было установлено повышение их бактерицидного резерва, о чем свидетельствовало нарастание до нижних границ нормы значений индексов стимуляции.

Клиническая оценка результатов применения препаратов «Трансфер фактор-плюс» и «Трансфер фактор» осуществлялась через 2 месяца после общеклинического, рентгенологического, бактериоскопического и иммунологического исследований. Анализ эффективности пептидных препаратов в комплексной терапии туберкулеза легких показал, что в результате 2-х месячной терапии достоверно и динамично нормализовались острофазовые показатели крови. При этом закрытие полостей деструкции выявлено у 7 из 12 больных. Во всех случаях полностью прекратилось бактериовыделение, одновременно было установлено гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов резервного ряда. Была рекомендована следующая схема приема ТФ при лечении туберкулеза:

1-й месяц – ТФ-Эдванс по 2 капсулы в день и ТФ-Плюс – по 3 капсулы.

Со 2-го месяца ТФ-Эдванс по 3-4 капсулы в день длительно. Далее ежемесячно 10-ти дневными курсами ТФ-Эдванс по 2 капсулы 2 раза в день. Со 2-го месяца также желательно подключить ТФ-кардио по 2 капсулы 2 раза в день [25].

Применение ТФ в комплексной терапии атопических состояний. Известно, что патогенетические механизмы развития аллергии лежат, прежде всего, в нарушении направленности дифференциации *T*-лимфоцитов, снижения активности *T*-супрессорных клеток и излишнем образовании *Jg E*. Активация тучных клеток и их дегрануляция является конечным этапом этой цепи. Поиск средств, влияющих на различные звенья атопических реакций, является актуальным и перспективным. Для этих целей, с нашей точки зрения, оптимально подходят клеточные цитокины, регулирующие активность супрессорных клеток.

Обнадеживающие результаты получены при использовании ТФ в дерматовенерологии, у больных псориазом и атопическим дерматитом, в патогенезе которых существенное значение имеют аутоиммунные и аллергические реакции. После назначения ТФ в комплексе с традиционной терапией уже через 7-10 дней значительно уменьшался зуд, шелушение и резко сокращалось количество высыпаний на коже, при продолжении приема препарата до 20 дней у всех пациентов наступала ремиссия [24].

Заключение. Иммунореабилитация при инфекционных и многих соматических заболеваниях становится одним из важнейших звеньев патогенетической терапии. Необходимость такого подхода вызвана приспособляемостью и частым внутриклеточным персистированием инфекционного агента, а также отсутствием в этой ситуации достаточно напряженного иммунного ответа со стороны макроорганизма. Кроме того, большая прослойка населения страдает вторичными иммунодефицитами, обусловленными неблагоприятным воздействием на организм социальных, экологических и других факторов [18].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ТФ целесообразно использовать в составе комплексной терапии при лечении инфекционного миокардита. Так как его основное действие – иммуномодулирующее, то он непосредственно будет оказывать влияние на ключевые звенья патогенеза миокардита. ТФ дает возможность организму самому справиться с причиной заболевания, работая непосредственно с иммунитетом, путем передачи информации о патогенах и активизируя иммунную систему для обнаружения и борьбы с причиной заболевания.

Литература

1. Постановление от 28 февраля 2012 г. № 83 об утверждении государственной программы Тульской области «Охрана окружающей среды Тульской области», 2011.
2. Marmot M.G. Social inequalities in mortality: the social environment / ed. by R.G. Wilkinson // Class and Health London; New York; Tavistock, 1986.
3. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 512 с.
4. Прохоров Б.Б., Горшкова И.В., Шмаков Д.И., Тарасова Е.В. Общественное здоровье и экономика / Под. ред. Б.Б. Прохоров. М.: МАКС Пресс, 2007.
5. Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. Т. 2. 512 с.
6. Гуревич М.А. Классификация миокардитов, 1996. URL: <http://medlec.org/lek2-5148.html> (дата обращения 15.06.2016).
7. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В., Орлов О.В., Скворцова Е.М. Миокардиты. 2009. 87 с.
8. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link // Cardiovasc. Res. 2003. V. 60. P. 5–10.
9. Антонова Т.В., Жевнерова Н.С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики // Журнал инфектологии. 2013. Т. 5, № 2.
10. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: новые подходы к решению актуальной проблемы // Українськ. ревматологіч. журнал. 2009. №1(35). С. 11–16.
11. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future // Circulation. 2006. V. 99. P. 1091–1100.
12. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. О двух вариантах вирусного повреждения миокарда // Кардиология. 2011. Т. 51, № 1. С. 109–111.
13. Takeda N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects (review) // Int. J. Mol. Med. 2003. V. 11, №1. P. 13–16.
14. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения): монография. Самара, 2010. 355 с.
15. Палеев Н.Р. Вирусная инфекция и миокардиальная патология // Вестник Российской АМН. 2006. № 9–10. С. 95–99.
16. Палеев Ф.Н. Аутоиммунные миокардиты: современные аспекты иммунопатогенеза // Вестник Российской АМН. 2002. № 12. С. 52–56.
17. Maisch V. Definition of inflammatory cardiomyopathi (myocarditis): on the way to consensus // Herz. 2000. V. 25, №3. P. 2000–2009.
18. Методические рекомендации министерства Здравоохранения и Социального развития РФ «Иммунореабилитация инфекционно-воспалительных и соматических заболеваний с использованием Трансфер Фактора». Москва, 2004.
19. Мотриченко Г.В. Факты о трансферфакторе. Москва, 2013.
20. Ефименко Н.В., Петрова В.А., Каширин В.А., Слатвинская Н.Н., Субботина О.М. Применение природного иммуномодулятора трансфер фактора в комплексной курортной терапии хронических вирусных гепатитов // Известия вузов. Северо-кавказский регион. Естественные науки. 2006.
21. Клинико-иммунологическая эффективность включения Трансфер фактора Плюс и Трансфер фактора в комплексное лечение больных с первичной лекарственно-устойчивой формой туберкулеза легких. Областной противотуберкулезный диспансер, г. Шымкент.
22. Гранитов В.М., Карбышева Н.В., Кожевникова Е.Ю., Белых С.И., Султанов Л.В. Активированный фактор переноса в патогенетической терапии ВИЧ инфекции // В сб. науч. практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Барнаул. 2003. С. 50–54.
23. Гранитов В.М., Карбышева Н.В., Султанов Л.В., МакКосланд К., Оганова Э. А. Использование активированного Трансфер-Фактора в лечении больных ВИЧ - инфекцией // Журнал ВИЧ, СПИД и родственные проблемы. Санкт-Петербург. 2002. Т.6, №1. С. 79–80.
24. Головина Е.В. Опыт применения Трансфер Фактора в лечении кожных заболеваний // В сб. науч. –практ. конф. с международным участием: Иммунореабилитация при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Барнаул. 2003. С. 46–49.
25. Есенгельдиева А.М., Турсунханова Р.К. Клинико иммунологическая эффективность включения «Трансфер Фактора Плюс» и «Трансфер Фактора» в комплексное лечение больных с первичной лекарственно-устойчивой формой туберкулеза легких. Областной противотуберкулезный диспансер, г. Шымкент
26. Хадарцев А.А., Тутельян В.А., Зилов В.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н., Карташова Н.М., Наумова Э.М., Фудин Н.А., Чуб С.Г., Якушина Г.Н., Олейникова М.М., Валентинов Б.Г., Митрофанов И.В.

Теория и практика восстановительной медицины: Монография. Т. 1 / Под ред. В.А. Тутельяна. Тула: Тульский полиграфист Москва: Российская академия медицинских наук, 2004. 248 с.

27. Сафоничева О.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: монография. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. 152 с.

28. Исаева Н.М., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии: Монография / Под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. Москва – Тверь – Тула: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136 с.

29. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №2. С. 10–16.

30. Ветрова Ю.В., Гуськова-Алексеева О.В., Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т.7, №3-4. С. 100–105.

31. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2011. №1. Публикация 3-2. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/00.html>.

32. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 6, №2. С. 34–37.

33. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 38–41.

34. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (4). С. 737–741.

35. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Ганюков С.П. Трансформация техногенных загрязнителей в атмосферном воздухе // Фундаментальные исследования. 2010. № 12. С. 158–154.

36. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Ганюков С.П., Платонов В.В., Хмелевцов В.С., Алиякберова Е.М. Исследование динамики процессов трансформации массовых техногенных загрязнителей в атмосферном воздухе и их влияние на здоровье населения // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2011. № 34(127). С. 34–41.

37. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Платонов В.В., Кашинцева Л.В., Ганюков С.П. Оценка риска здоровья населения при загрязнении атмосферного воздуха населенных мест техногенными выбросами и продуктами их трансформации // Экология промышленного производства. 2012. Т.80, №4. С. 37–42.

38. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Платонов В.В., Хмелевцов В.С., Седова О.А. Особенности образования сложных металлосодержащих аэрозольных комплексов в тропосфере крупных индустриально-городских образований // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2012. № 1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4184.pdf>.

39. Хрупачев А.Г., Хадарцев А.А., Хмелевцов В.С., Седова О.А. Анализ существующих теоретических моделей и экспериментальных методов оценки техногенного загрязнения атмосферного воздуха населенных мест, и обусловленного им популяционного риска // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2012. № 1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4185.pdf>.

References

1. Postanovlenie ot 28 fevralya 2012 g. N 83 ob utverzhdenii gosudarstvennoy programmy Tul'skoy oblasti «Okhrana okruzhayushchey sredy Tul'skoy oblasti» [Decree of February 28, 2012 N 83 on the approval of the state program of the Tula area "Environment Tula region"]; 2011. Russian.

2. Marmot MG. Social inequalities in mortality: the social environment. Ed. by Wilkinson R.G. Class and Health London; New York; Tavistock; 1986.

3. Lisitsyn YP. Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov [Public health and health care: a textbook for medical students]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian.

4. Prokhorov BB, Gorshkova IV, Shmakov DI, Tarasova EV. Obshchestvennoe zdorov'e i ekonomika [Public health and economy]. Pod red. Prokhorov BB. Moscow: MAKS Press; 2007. Russian.

5. Rukovodstvo pokardiologii [Guide to Cardiology]: Uchebnoe posobie v 3 t. Pod red. Storozhakova GI, Gorbachenkova AA. V. 2. Russian.

6. Gurevich MA. Klassifikatsiya miokarditov [Classification of myocarditis]; 1996. Russian. Available from: <http://medlec.org/lek2-5148.html>.

7. Skvortsov VV, Tumarenko AV, Odintsov VV, Orlov OV, Skvortsova EM. Miokardity [myocarditis]; 2009. Russian.
8. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc. Res.* 2003;60: 5–10.
9. Antonova TV, Zhevnerova NS. Virusnye miokardity: etiologiya i patogenez, problemy diagnostiki [Viral myocarditis: etiology and pathogenesis, diagnostic problems]. *Zhurnal infektologii.* 2013;5:2. Russian.
10. Kovalenko VN, Nesukay EG, Chernyuk SV. Miokardit: novye podkhody k resheniyu aktual'noy problemy [Myocarditis: new approaches to solving the urgent problem]. *Ukrains'k. revmatologich. zhurnal.* 2009;1(35):11-6. Russian.
11. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation.* 2006;99:1091-100.
12. Paleev NR, Paleev FN. O dvukh variantakh virusnogo povrezhdeniya miokarda [About two variants of viral myocardial damage]. *Kardiologiya.* 2011;51(1):109-11. Russian.
13. Takeda N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects (review). *Int. J. Mol. Med.* 2003;11(1):13-6.
14. Polyakov VP, Nikolaevskiy EN, Pichko AG. Nekoronarogennyye i infektsionnyye zabolovaniya serdtsa (sovremennyye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya) [Noncoronary and infectious heart disease (modern aspects of the clinic, diagnosis, treatment)]: monografiya. Samara; 2010. Russian.
15. Paleev NR. Virusnaya infektsiya i miokardial'naya patologiya [Viral infection and myocardial pathology]. *Vestnik Rossiyskoy AMN.* 2006;9-10:95-9. Russian.
16. Paleev F.N. Autoimmunnye miokardity: sovremennyye aspekty immunopatogeneza [Autoimmune myocarditis: modern aspects of immunopathogenesis]. *Vestnik Rossiyskoy AMN.* 2002;12:52-6. Russian.
17. Maisch B. Definition of inflammatory cardiomyopathi (myocarditis): on the way to consensus. *Herz.* 2000;25(3):2000-9.
18. Metodicheskie rekomendatsii ministerstva Zdravookhraneniya i Sotsial'nogo razvitiya RF «Immuno-reabilitatsiya infektsionno-vospalitel'nykh i somaticheskikh zabolovaniy s ispol'zovaniem Transfer Faktora» [Guidelines of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation «Immunorehabilitation infectious-inflammatory and systemic diseases with the use of Transfer Factor»]. Moscow; 2004. Russian.
19. Motrichenko GV. Fakty o transferfaktore [Facts about transfer factor]. Moscow; 2013. Russian.
20. Efimenko NV, Petrova VA, Kashirin VA, Slatvinskaya NN, Subbotina OM. Primenenie prirodnogo immunomodulyatora transfer faktora v kompleksnoy kurortnoy terapii khronicheskikh virusnykh gepatitov [The use of natural immunomodulator transfer factor in the complex spa treatment of chronic viral hepatitis]. *Izvestiya vuzov. Severo-kavkazskiy region. Estestvennyye nauki.* 2006. Russian.
21. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' vklyucheniya Transfer faktora Plyus i Transfer faktora v kompleksnoe lechenie bol'nykh s pervichnoy lekarstvenno-ustoychivoy formoy tuberkuleza legkikh []. *Oblastnoy protivotuberkuleznyy dispanser, g. Shymkent.* Russian.
22. Granitov VM, Karbysheva NV, Kozhevnikova EY, Belykh SI, Sultanov LV. Aktivirovannyy faktor perenosa v patogeneticheskoy terapii VICH infektsii [Activated factor in the transfer of pathogenetic therapy of HIV infections]. V sb. nauch. prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem: Immunoreabilitatsiya pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolovaniyakh. Barnaul. 2003;50-4. Russian.
23. Granitov VM, Karbysheva NV, Sultanov LV, MakKosland K, Oganova EA. Ispolzovanie aktivirovannogo Transfer-Faktora v lechenii bol'nykh VICH - infektsiei [The use of activated Transfer Factor in the treatment of patients with HIV]. *Zhurnal VICH, SPID i rodstvennyye problemy.* Sankt-Peterburg. 2002;6(1):79-80. Russian.
24. Golovina EV. Opyt primeneniya Transfer Faktora v lechenii kozhnykh zabolovaniy [Experience with Transfer Factor in the treatment of skin diseases]. V sb. nauch. –prakt. konf. s mezhdunarodnym uchastiem: Immunoreabilitatsiya pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolovaniyakh. Barnaul. 2003;46-9. Russian.
25. Esengel'dieva AM, Tursunkhanova RK. Kliniko immunologicheskaya effektivnost' vklyucheniya «Transfer Faktora Plyus» i «Transfer Faktora» v kompleksnoe lechenie bol'nykh s pervichnoy lekarstvenno-ustoychivoy formoy tuberkuleza legkikh [Clinical and immunological efficacy of inclusion "Transfer Factor Plus" and "Transfer Factor" in the complex treatment of patients with primary drug-resistant form of tuberculosis]. *Oblastnoy protivotuberkuleznyy dispanser, Shymkent.* Russian.
26. Khadartsev AA, Tutel'yan VA, Zilov VG, Es'kov VM, Kidalov VN, Kartashova NM, Naumova EM, Fudin NA, Chub SG, Yakushina GN, Oleynikova MM, Valentinov BG, Mitrofanov IV. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice of regenerative medicine]: Monografiya. Pod red. Tutel'yana VA. Tula: Tul'skiy poligrafist Moscow: Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk; 2004. Russian.
27. Safonicheva OG, Khadartsev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny [Theory and practice of regenerative medicine]. Tom 6. Manual'naya diagnostika i terapiya: Monografiya. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.
28. Isaeva NM, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Kod Fibonachchi i «zolotoe sechenie» v eksperimental'noy patofiziologii i elektromagnitobiologii [Code Fibonacci and «golden section» in Experimental

Pathophysiology and elektromagnitobiologii]: Monografiya. Pod red. Subbotinoy TI. i Yashina AA. Moscow – Tver' – Tula: OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

29. Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob'ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy [Effect of donor-acceptor transfer sano- passing electromagnetic radiation and pathogenic characteristics of biological object and the creation of new medical technologies]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):10-6. Russian.

30. Vetrova YV, Gus'kova-Alekseeva OV, Morozov VN, Khadartsev AA. Nespetsificheskie (sintoksi-cheskie i katatoksicheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nom vozdeystviyu kholodovogo razdrzhitelya [Non-specific (and sintoksi-cheskie katatoksicheskie) mechanisms of adaptation to prolonged exposure to cold stimulus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3-4):100-5. Russian.

31. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s is-pol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki [Review of analytical work with algebraic model of constructive logic]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2011;1. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/00.html>.

32. Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Bio Physical Chemical processes in the management of teaching systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;6(2):34-7. Russian.

33. Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and geophysical interpretation of life in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.

34. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and microwave radiation correction]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(4):737-41. Russian.

35. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Ganyukov SP. Transformatsiya tekhnogennykh zagryazniteley v atmosfernom vozdukh [The transformation of man-made pollutants in ambient air]. Fundamental'nye issledovaniya. 2010;12:158-4. Russian.

36. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Ganyukov SP, Platonov VV, Khmelevtsov VS, Aliyakberova EM. Issledovanie dinamiki protsessov transformatsii massovykh tekhnogennykh zagryazniteley v atmosfernom vozdukh i ikh vliyanie na zdorov'e naseleniya [Investigation of the dynamics of transformation processes of the mass of man-made pollutants in the atmosphere and their impact on public health]. Natsional'nye interesy: priority i bezopasnost'. 2011;34(127):34-41. Russian.

37. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Platonov VV, Kashintseva LV, Ganyukov SP. Otsenka riska zdorov'ya naseleniya pri zagryaznenii atmosfernogo vozdukhha naseleennykh mest tekhnogennymi vybrosami i produktami ikh transformatsii [Risk assessment of health by pollution of atmospheric air of populated areas and man-made emissions of the products of their transformation]. Ekologiya promyshlennogo proizvodstva. 2012;4(80):37-42. Russian.

38. Khrupachev AG, Khadartsev AA, Platonov VV, Khmelevtsov VS, Sedova OA. Osobennosti obrazovaniya slozhnykh metallosoderzhashchikh aerazol'nykh kompleksov v tropofere krupnykh industrial'no-gorodskikh obrazovaniy [Features of formation of complex metal complexes of aerosol in the troposphere large industrial and municipal formations]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2012;1. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4184.pdf>.

39. Khrupachev AG, Khadartsev AA, Khmelevtsov VS, Sedova OA. Analiz sushchestvuyushchikh teoreticheskikh modeley i eksperimental'nykh metodov otsenki tekhnogennogo zagryazneniya atmosfernogo vozdukhha naseleennykh mest, i obuslovlennogo im populyatsionnogo riska [Analysis of the existing theoretical models and experimental methods for assessing technogenic pollution of atmospheric air of populated areas, and population risk due to their]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2012;1. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4185.pdf>.

Библиографическая ссылка:

Киркина Н.Ю., Чужакина Т.В. Влияние трансфер фактора на развитие воспалительных и иммунных процессов в патогенезе инфекционного миокардита (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 8-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/8-6.pdf> (дата обращения: 22.06.2016).