

## ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

### ВЛИЯНИЕ ПРОТЕФЛАЗИДА НА ЭКСПРЕССИЮ TLRs МОНОНУКЛЕАРНЫМИ ЛЕЙКОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, КЛЕТКАМИ СЛИЗИСТЫХ И КОЖИ У БОЛЬНЫХ ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМОЙ И КОЛЬЦЕВИДНОЙ ЦЕНТРОБЕЖНОЙ ЭРИТЕМОЙ ДАРЬЕ

Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова, С. А. Сходова<sup>1</sup>

В статье приведены данные обследования 23 больных эритемами, из которых 19 больных герпес-ассоциированной формой многоформной экссудативной эритемы (ГАМЭ) и 4 больных эритемой кольцевидной центробежной Дарье. У больных в начале исследования и через 2 недели после терапии препаратом протефлазид проводилось определение уровней экспрессии TLRs в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК), в клетках кожи и клетками эпителия зева. Оценку экспрессии TLRs на МЛПК и в клетках кожи осуществляли методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител (Caltag Laboratories, США; Nycult biotech, Нидерланды) против соответствующих антигенов. Больным также определяли содержание субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные маркеры CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD21+, CD23+, CD72+, CD25+, HLA-DR в периферической крови методом проточной цитометрии. После лечения протефлазидом у больных ГАМЭ и эритемой кольцевидной центробежной Дарье наблюдали нормализацию Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета в виде повышения общего числа лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD21+, CD72+. При исследовании уровней экспрессии TLRs после иммунотерапии наблюдается повышение числа TLR 2,3,4,7,8,9 на МЛПК, особенно выраженное в отношении TLR2, в эпителии слизистой зева и коже — повышение экспрессии TLR3,7,9.

**Ключевые слова:** многоформная эритема; кольцевидная центробежная эритема Дарье; протефлазид; Толл-подобные рецепторы

#### ВВЕДЕНИЕ

Эритема кольцевидная центробежная Дарье (ЭКЦ) занимает особое место в структуре эритем, являясь редким заболеванием. В зависимости от этиологического фактора выделяют 2 формы МЭЭ - инфекционно-аллергическую, которая встречается более чем у 50 % больных и токсико-аллергическую [13, 17]. Выявлено уже достаточно этиологических факторов для этой формы эритемы, в том числе во многих исследованиях доказана связь активности вируса простого герпеса с дебютом заболевания и с последующими рецидивами [4]. Ряд исследований указывает на наличие связи между МЭЭ и инфекцией, вызванной вирусом ветряной оспы, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [10, 11, 12, 14]. Кольцевидные кожные высыпания были описаны у пациентов с инфекционным мононуклеозом и хронической ВЭБ-инфекцией [7, 13, 15]. Таким образом, на современном

этапе остается не до конца решенным вопрос этиологической значимости различных инфекционных агентов, при доказанной ведущей роли вирусных инфекций в развитии МЭЭ. Поэтому актуальными являются задачи, связанные с изучением патогенеза ЭКЦ и МЭЭ для подбора адекватной терапии. Около 100 лет многие авторы пытались анализировать возможные причины заболевания. В большинстве случаев триггерные факторы оставались неидентифицированными. В ряде работ описано возникновение центробежной эритемы Дарье на фоне герпесвирусных инфекций, в том числе вызванных вирусом ветряной оспы [9, 13, 16]. Актуальность проблеме придает неуклонный рост заболеваемости простым герпесом в мире и высокая частота ассоциации МЭЭ с герпетической инфекцией [3, 4]. Несмотря на то, что изучению иммунологической резистентности у больных МЭЭ было посвящено несколько трудов, до настоящего времени исследования функционирования звеньев врожденного и адаптивного иммунитета у больных ЭКЦ не проводилось, также как не изучались особенности экспрессии TLRs в клетках крови тканей больных с этими нозологиями до и после терапии [5].

<sup>1</sup> ФГБУ “Научно-исследовательский Институт Вакцин и Сывороток им. И. И. Мечникова” РАМН, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а.

Таблица 1. Уровень экспрессии TLRs в клетках крови у больных эритемами до и после терапии ( $M \pm m$ )

Группы	Число больных	Доля клеток с экспрессией, %					
		TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	TLR7	TLR8
1. Базисная терапия + протекфлазид <sup>#</sup>	12	31,8 ± 8,4*	32,3 ± 4*	56,4 ± 6,1*	60,1 ± 6,7*	72,4 ± 7,2*	84,2 ± 3,7*
2. Базисная терапия <sup>#</sup>	11	15,9 ± 5,9**	26,5 ± 6,0**	44,3 ± 7,8**	45,6 ± 7,7**	47,6 ± 8,2**	80,9 ± 3,5**
3. До лечения <sup>#</sup>	23	14,1 ± 5,5	21,3 ± 5,3	48,7 ± 7,6	48,5 ± 7,5	58,3 ± 8,9	71,8 ± 5,3
4. Здоровые лица	15	4,8 ± 0,6	4,2 ± 0,3	15,4 ± 3,4	11,2 ± 1,3	н/и	н/и

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  — достоверность различий между показателями 1 и 3, 1 и 4 группами, \*\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между показателями 1 и 2 групп. н/и — не исследовали. # — Больные многоформной экссудативной эритемой (19) и эритемой Дарье (4).

Целью исследования явилось изучение особенностей экспрессии TLRs МЛПК, в эпителиальных клетках слизистых и кожи, а также спектр популяций лимфоцитов у больных многоформной экссудативной эритемой и эритемой кольцевидной центробежной Дарье и влияние иммунотерапии препаратом протекфлазид на динамику этих показателей.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошло 23 больных эритемами, 13 мужчин и 10 женщин в возрасте от 14 до 42 лет, из которых 19 больных ГАМЭ и 4 больных ЭКЦ. В группе больных ГАМЭ преобладали лица мужского пола (10 человек), преимущественно молодого и среднего возраста. У 12 больных диагностирована рецидивирующая герпетическая инфекция в виде простого герпеса с локализацией в области лица, у двух больных отмечали рецидивы генитального герпеса, у 3-х больных отмечали ассоциацию генитального и лабиального герпеса. Сопутствующую патологию наблюдали в виде хронического тонзиллита у 4 больных, ОРВИ с частотой более 3-х в год наблюдались у 3-х больных, онихомироз стоп у одного больного, гипертоническую болезнь у одного больного, фиброзно-кистозную мастопатию у одной больной. Среди больных ЭКЦ у одного больного наблюдали рецидивы простого лабиального герпеса с частотой рецидивов более 4-х в год. ОРВИ с частотой более 3-х в год наблюдали у одного больного. Группу здоровых лиц составили 15 здоровых доноров, 9 мужчин и 6 женщин в возрасте от 17 до 50 лет.

Больным в начале исследования и через 2 недели после терапии, а также в группе здоровых лиц определяли уровни экспрессии TLRs на МЛПК, в коже, клетках эпителия зева и уретры методом проточной цито-

метрии с применением моноклональных антител (Caltag Laboratories, США). Содержание субпопуляций лимфоцитов в крови проводили с использованием моноклональных антител методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACS Calibur (Becton Dickinson, США). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel (Microsoft Corporation, США) и StatSoft 7.0 (Windows 2007) с применением параметрических и непараметрических методов сравнения. Данные представлены как  $M \pm m$ . Различия рассматривались как значимые при  $p < 0,05$ .

Характеристика препарата: протекфлазид<sup>®</sup> — комплексное соединение протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме. В государственном реестре лекарственных средств РФ (по состоянию на 4 октября 2012 года), часть I, номер регистрационного удостоверения: ЛСР-001432/07, дата регистрации 09.07.2007. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Экофарм НПК ООО. Форма выпуска — экстракт для приема внутрь и местного применения жидкий, производитель (все стадии включая выпускающий контроль качества)-Фитофарм ОАО, Украина. Фармако-терапевтическая группа — противовирусное средство растительного происхождения. Состав: флавоноидные гликозиды, выделенные из диких злаковых *Deschampsia caespitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L. Препарат протекфлазид проявил свою эффективность в комплексной и монотерапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией, сочетанной бактериально-вирусной инфекцией ЛОР-органов, урогенитального тракта, папилломавирусной инфекцией [4]. В нашем исследовании препарат вводился внутрь по схеме: 1-я неделя — по 7 капель 2 раза в су-

Таблица 2. Уровень экспрессии TLRs в клетках эпителия зева у больных эритемами в ходе иммунотерапии ( $M \pm m$ )

Больные многоформной эритемой ( $n = 5$ )		Доля клеток с экспрессией, %					
		TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	TLR7	TLR8
Базисная терапия + протекфлазид <sup>#</sup>	5	8,9 ± 3,9	19,7 ± 6,9	32,9 ± 4,2*	23,9 ± 6,1*	57,7 ± 7,3*	73,9 ± 6,2
До лечения	5	4,9 ± 1,4	11,7 ± 4,1	18,9 ± 6	5,8 ± 1,3	37,8 ± 9,3	58,5 ± 8,7

**Примечание.** Достоверность разности между показателями до и после лечения: \*  $p < 0,05$ .  $n$  — число больных.

Таблица 3. Уровень экспрессии TLRs в клетках кожи из очагов высыпаний у больных эритемой кольцевидной центрорбежной Дарье до и после терапии ( $M \pm m$ )

Больные эритемой кольцевидной центрорбежной Дарье	Доля клеток с экспрессией, %					
	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	TLR7	TLR8
1. Базисная терапия + протепфлазид <sup>#</sup> ( $n = 2$ )	9,7 ± 1,9***	9,8 ± 3,4**	11,7 ± 4,4***	11,7 ± 2,6***	40 ± 2,5***	83,1 ± 4,2***
2. Базисная терапия ( $n = 2$ )	7,9 ± 2,2*	4,6 ± 0,8**	8,4 ± 3,2*	5,7 ± 3,3*	20,5 ± 3,8*	71,2 ± 3,9*
3. До лечения ( $n = 4$ )	2,9 ± 1,3	3,9 ± 1,3	7,5 ± 2,5	6,4 ± 1,5	25,9 ± 3,1	78,0 ± 8,1

**Примечание.** \*  $p < 0,05$  — достоверность различий между показателями по сравнению с 3 группой, \*\*  $p < 0,01$  - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп,  $n$  — число больных.

тки; 2–3-я недели — по 15 капель 2 раза в сутки; 4-я неделя — по 12 капель 2 раза в сутки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При лабораторном исследовании секрета слюнных желез у больных ГАМЭ идентификация вирусов семейства Herpesviridae методом ДНК-диагностики отмечена: ВПГ1-у 12 больных, ассоциация ВПГ1 и ВПГ2-у 1, ВЭБ-у 3, ВГЧ-6 типа у 4 больных, в урогенитальном тракте вирус ВПГ2 идентифицирован у 4 больных, ассоциация ВПГ1 и ВПГ2 наблюдалась у 2 больных. У больных ЭКЦ методом ДНК-диагностики идентифицировали ВЭБ и ВГЧ-6 типа в секрете слюнных желез у 3 больных, у одного — ВЭБ и ВПГ1, в сыворотке крови методом ИФА специфические антитела класса IgM к капсидному антигену ВЭБ (VCA), высокие титры антител класса IgG к капсидному белку, раннему антигену (EA) и ядерному антигену (EBNA). Все больные перед началом исследования были рандомизированы на 2 группы в зависимости от типа проводимой терапии. В первую группу вошли 12 больных (10 — ГАМЭ и 2 больных с ЭКЦ), для проведения иммунотерапии препаратом протепфлазид на фоне базисной терапии. Вторая группа включала 14 больных с ГАМЭ и 2 больных с ЭКЦ, которые получали только базисную терапию.

Показано, что у большинства обследуемых больных наблюдались высокие уровни экспрессии всех TLRs в мононуклеарах крови. При этом уровни экспрессии TLR4,9 были выше, чем значения у здоровых лиц в 4 раза ( $21,3 \pm 5,3$  и  $48,5 \pm 7,5$  % соответственно), в то время как TLR2,3 — в 3 раза ( $14,1 \pm 5,5$  и  $48,7 \pm 7,6$  % соответственно). У больных с легким течением заболевания наблюдали низкие значения TLR3 (до 10,4 %). При длительности заболевания менее 6 месяцев отмечаются низкие значения TLR2 (до 0,05 %) и TLR4 (до 0,1 %) на фоне повышенной экспрессии TLR3 (до 96,7 %) и TLR9 (до 97,8 %). Протепфлазид вызывает повышение экспрессии TLR2,3,4,7,8,9 особенно выраженное в отношении TLR2 (до  $31,8 \pm 8,4$  %) (табл. 1).

В эпителии слизистой зева у больных ГАМЭ в период рецидива заболевания отмечены относительно низкие уровни экспрессии TLR2,9 ( $4,9 \pm 1,4$  и  $5,8 \pm 1,3$  %) и высокие уровни экспрессии TLR7

( $37,8 \pm 9,3$  %) и TLR8 ( $58,5 \pm 8,7$  %). Терапия протепфлазидом вызывает повышение экспрессии эпителиальными клетками зева TLR3 с  $18,9 \pm 6,0$  до  $32,9 \pm 4,2$  %, TLR9 с  $5,8 \pm 1,3$  до  $23,9 \pm 6,1$  %, TLR7 с  $37,8 \pm 9,3$  до  $57,7 \pm 7,3$  % (табл. 2).

При исследовании биоптатов кожи выявлена высокая экспрессия TLR7,8 из очагов ( $25,9 \pm 3,1$  и  $78,0 \pm 8,1$  % соответственно). Экспрессия TLR3 и TLR9 была значительно ниже и составила  $7,5 \pm 2,5$  и  $6,4 \pm 1,5$  % соответственно. Иммунотерапия в большей степени, чем базисная терапия повысила в коже уровень экспрессии TLR2 (в 3,3 и 2,5 раза соответственно). Экспрессия TLR7 в коже больных, получавших протепфлазид, через 1 месяц после терапии достоверно повысилась в 1,7 раза, TLR9 почти в 2 раза (табл. 3). Учитывая, что рецепторы TLR9 распознают CpG мотивы бактериальной ДНК и CpGDNA (метилированные) гликопротеины вирусной оболочки, повышение TLR9 в ходе иммунотерапии может свидетельствовать о включении внутриклеточных рецепторных механизмов и усилении иммунного ответа на бактериальные и вирусные инфекции.

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов до лечения в целом по группе отмечали снижение общего числа лимфоцитов до  $27,0 \pm 1,3$  % и  $1468,3 \pm 189,1 \cdot 10^6$  кл/мкл, процентного содержания общих Т-лимфоцитов CD3+ ( $54,3 \pm 4,1$  %), CD4+ ( $36,9 \pm 3,1$  %). Лимфоциты с маркером CD95+ были исходно значительно снижены ( $26,5 \pm 3,5$  %). В периферической крови больных на лимфоцитах уровень активационных молекул (CD25+), являющихся рецепторами к IL-2, был снижен и составил  $5,7 \pm 1,5$  %. Анализ субпопуляций лимфоцитов в группе больных, получавших иммунотерапию протепфлазидом (группа 1), через 14 дней после окончания терапии выявил повышение всех популяций лимфоцитов: общего числа лимфоцитов до  $32,9 \pm 1,2$  % и  $1867,5 \pm 244,2 \cdot 10^6$  кл/мкл, CD3+ до  $60,8 \pm 3,4$  % и  $1704,7 \pm 267,6 \cdot 10^6$  кл/мкл, процентное содержание субпопуляций В-лимфоцитов CD72+ повысилось до  $15,7 \pm 1,3$  %. После терапии протепфлазидом также отмечали нормализацию содержания субпопуляций CD4+ и CD21+. После иммунотерапии уровень лим-

фоцитов с маркером CD25+ был повышен до  $7,3 \pm 1,1$  %, приближаясь к нормальным значениям. В группе пациентов, получавших базисную терапию, наблюдали повышение процентного содержания субпопуляций лимфоцитов с маркером CD8+ до  $41,9 \pm 5,6$  %.

После терапии протектазидом у больных ГАМЭ и ЭКЦ наблюдали нормализацию Т- и В-клеточного звена иммунитета в виде повышения общего числа лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD21+, CD72+. При исследовании уровней экспрессии TLRs в клетках пациентов с эритемой после иммунотерапии наблюдали повышение экспрессии TLR2,3,4,7,8,9 в клетках крови, особенно выраженное в отношении TLR2. В эпителии слизистой зева и коже наблюдали повышение экспрессии TLR3,7,9. Известно, что TLR2 распознает различные компоненты *S. aureus*, включая пептидогликан и липопептиды [1]. Дисфункция в TLR2 сигналах является причиной персистенции стафилококковой инфекции у пациентов с аллергодерматозами в результате нарушения индукции антимикробных пептидов (бета-дефензин 2). Однако гиперэкспрессия рецепторов TLR2,4 может привести к перевесу провоспалительных цитокинов и инициации развития хронического воспаления и аутоиммунных заболеваний [2, 8]. Терапия протектазидом вызывает повышение в слизистой зева и в коже пациентов с эритемами происходит повышение экспрессии TLR3,9,7. TLR9 вовлечен в распознавание неметилированных CpG-мотивов бактериальной ДНК. TLR3(4q35) распознают двухцепочечную РНК и молекулярные структуры вирусов [1, 2, 6]. Активация экспрессии TLR9, вероятно, способствует снижению активности персистирующей герпесвирусной инфекции, вызванной ВПГ1,2, ВЭБ и другой вирусной инфекции и приводит к ограничению ее распространения.

Таким образом, у обследованных больных ГАМЭ и ЭКЦ с выявленной герпесвирусной инфекцией в роли триггерного фактора выявлено повышение уровней экспрессии TLR2,4,3,9,7 на МЛПК. При этом в клетках эпителия зева у больных ГАМЭ в период рецидива на фоне низких уровней экспрессии TLR2,9 наблюдали повышенную экспрессию TLR8 и в меньшей степени TLR7. В коже больных ЭКЦ наблюдали гиперэкспрессию TLR8. Повышение экспрессии TLR3,9 в МЛПК может быть обусловлено наличием у больных ГАМЭ и ЭКЦ вирусных инфекций, так как вирусы являются лигандами, связывающими эти рецепторы. Высокие уровни экспрессии TLR7,8 на фоне низких уровней TLR2,9 в эпителии могут указывать на проявление компенсаторного механизма в ответ на вирусную нагрузку или являться маркером развития хронического воспалительного процесса в слизистой. В то же время в коже гиперэкспрессия TLR7,8 на фоне сниженных TLR2,4 может не только являться маркером хронизации воспалительного процесса, но и быть признаком развития реакции гиперчувствительности за-

медленного типа. Терапия протектазидом приводит к нормализацию Т- и В-клеточного звена иммунитета, повышению экспрессии TLR3,7,9 на МЛПК, в эпителии слизистых зева и коже. В коже в ходе иммунотерапии происходит повышение TLR3,9,7.

## ВЫВОДЫ

1. Гиперэкспрессия TLR3,7,9 МЛПК у больных ГАМЭ и ЭКЦ может отражать активность вирусного процесса, а повышение экспрессии TLR3,9 в эпителии слизистых и в коже после применения протектазида указывает на усиление противовирусной защиты.

2. В результате терапии протектазидом наблюдали нормализацию Т- и В-клеточного звена иммунитета, а динамика показателей клеточного иммунитета и экспрессии TLRs совпадала с клинической эффективностью и динамикой маркеров активации герпесвирусных инфекций. Таким образом, включение в терапию больных ГАМЭ и ЭКЦ иммуномодулятора протектазид способствует активации механизмов врожденного иммунитета против ДНК- и РНК-содержащих вирусов, способствуя устранению возможного триггерного фактора развития основного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. К. Ахматова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 25 – 29 (2006).
2. Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский, *Врожденный иммунитет противоопухолевый и противои инфекционный*, Москва (2008).
3. В. А. Исаков, Е. И. Архипов, Д. В. Исаков, *Герпесвирусные инфекции человека*, Санкт-Петербург (2012).
4. Л. А. Панченко, Е. А. Куликова, *Герпес. Диагностика. Средства лечения и профилактики. Методические рекомендации*, Харьков (2004).
5. В. Халдина, *Дис. канд. мед. наук*, Москва (2005).
6. M. M. Brinmann, E. Spooner, K. Hjebe, et al., *J. Cell Biol.*, **177**(2), 265 – 275 (2007).
7. W. J. Burnett, J. M. Laing, L. Aurelian, *Arch. Dermatol.*, **144**(7), 902 – 907 (2008).
8. J. Fang, D. Fang, P. B. Silver, F. Wen, et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, **51**(6), 3092 – 9 (2010).
9. K. Sugita, K. Kabashima, Y. Tokura, *EJD*, **18**(2), 1212 – 7 (2008).
10. H. W. Lee, D. K. Lee, D. Y. Rhee, et al., *Br. J. Dermatol.*, **153**(6), 1241 – 3 (2005).
11. H. Nakai, K. Sugata, et al., *Pediatr. Dermatol.*, **28**(1), 23 – 5 (2011).
12. P. G. Özdemir, M. Yazicioğlu, H. Aylanç, et al., *Allergol Immunopathol.*, **39**(2), 116 – 8 (2011).
13. M. Seishima, Z. Oyama, M. Yamamura, *Dermatology*, **203**, 299 – 302 (2001).
14. O. Sokumbi, DA Wetter, *Int. J. Dermatol.*, **51**(8), 889 – 902 (2012).
15. O. Takeuchi, S. Akira, *Immunol. Rev.*, **220**(1), 214 – 224 (2007).
16. V. Zavar, A. Chuh, S. Sankalecha, *J. Dermatol. Case Rep.*, **28**, 3(3), 44 – 46 (2009).
17. K. Wolff, L. A. Goldsmith, et al., *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (2008).

## EFFECT OF PROTEFLAZID ON TLRs EXPRESSION BY MONONUCLEAR OF PERIPHERAL BLOOD AND EPITHELIAL CELLS OF MUCOUS MEMBRANES AND SKIN IN PATIENTS WITH HERPES-ASSOCIATED ERYTHEMA MULTIFORME AND ERYTHEMA ANNULARE CENTRIFUGUM

E. V. Sorokina, N. K. Akhmatova, and S. A. Skhodova

Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Malyy Kazennyy per. 5a, Moscow, 105064, Russia

The article reports survey data on 23 patients with erythemas, including 19 patients with herpes-associated erythema multiforme (HAEM) and 4 patients with Darier's erythema annulare centrifugum (DEAC). Patients in the initial state (baseline) and after two weeks of therapy with proteflazid were characterized by measuring the levels of Toll-like receptor (TLR) expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and in epithelial cells of the throat and the skin. The TLR expression in PBMC and skin was assessed by flow cytometry with monoclonal antibodies (ICA) (Caltag Laboratories, USA; Hycult Biotech, Netherlands) against relevant antigens. In addition, patients were also characterized by the content of subpopulations of lymphocytes expressing surface markers CD3, CD4, CD8, CD16, CD21, CD23, CD72, CD25, and HLA-DR in the peripheral blood, which was measured by flow cytometry. The therapy with proteflazid in patients with both HAEM and DEAC led to normalization of the level of both T-cell and B-cell immunity, which was manifested by an increase in the total number of lymphocytes, CD3+, CD4+, CD21+, and CD72+. Measurements of the dynamics of TLR expression in the course of immunotherapy showed an increase in the number of TLR 2, 3, 4, 7, 8, and 9 in PBMC (which was especially pronounced for TLR2) and in epithelium of the pharyngeal mucosa and skin (increased expression of TLR3, 7, and 9).

**Keywords:** erythema multiforme; erythema annulare centrifugum; proteflazid; Toll-like receptors



**RAAS Satellite Meeting 2014**  
11-12 July  
Spier Wine Estate, Cape Town  
South Africa



**2nd Announcement & call for Abstracts**

**IMPORTANT DATES:**  
Closing date for abstracts: 14 April 2014  
Notice of acceptance by: 30 April 2014

### ***Emerging trends in the pharmacology of drugs for hypertension and heart failure with a special focus on the RAAS***

#### **Topics:**

- Metabolic aspects of ischemia and heart failure
- Novel interventions for heart failure
- Hypertension: Molecular mechanisms and interventions
- Therapeutic interventions involving AT2 receptors
- Targeting aldosterone in hypertension and heart failure
- Therapeutic interventions involving ACE2 and angiotensin (1-7)
- Clinical aspects of the RAAS

#### **Speakers:**

Jan Danser (Erasmus MC), Neil Davies (University of Cape Town), Jo de Mey (University of Southern Denmark), Faadiel Essop (University of Stellenbosch), Gavin Norton (University of Witwatersrand), Sandrine Lecour (University of Cape Town), Lionel Opie (University of Cape Town), Brian Rayner (University of Cape Town), Kathy Rodgers (University of Southern California), Robson Santos (Federal University of Minas Gerais), Karen Sliwa (University of Cape Town), Colin Sumners (University of Florida), Muscha Steckelings (University of Southern Denmark), Rhian Touyz (University of Glasgow), Rob Widdop (Monash University), Angela Woodiwiss (University of Witwatersrand)

This meeting is endorsed by:



For further information contact the RAAS Meeting Office 2014 • Tel: +27 (0)21 7120571

• Fax: +27 (0)866 82 8882 • email: raas2014@eventmanagementsolutions.co.za website: <http://raassatellite2014.org>