

Иммуноткоррекция

Иммуноткоррекция (иммуномодуляция) предполагает использование фармакологических средств для изменения функциональной активности иммунной системы. Они могут увеличивать (иммунотстимуляция) и снижать (иммуносупрессия) уровень иммунного ответа. Специфическая иммуноткоррекция ограничивается действием одного антигена, а неспецифическая - вызывает более общие изменения в иммунном ответе и приводит к изменению реактивности организма ко многим различным антигенам. Для понимания действия иммуномодуляторов необходимо знание клеточных компонентов иммунной системы и механизма их взаимодействия, поскольку введение иммуномодуляторов вызывает изменения в их активности.

Основные компоненты иммунной системы: Т- и В-лимфоциты, моноциты/макрофаги, гранулоциты и основные продукты секреции являются мишенями для иммуномодуляции. Иммуномодуляторы подразделяются на три группы:

физиологические вещества (например, цитокины), препараты, полученные из микробов (например, вакцина БЦЖ) и синтетические. Хотя механизмы действия представителей разных групп могут отличаться и зачастую не совсем понятны, в основном, они направлены на иммунологическую активацию клеток и связаны с дисбалансом цитоплазматических нуклеотидов, таких, как циклический аденозин монофосфат: циклический гуанозин монофосфат (цАМФ : цГМФ). Препараты, увеличивающие уровень цАМФ за счет активации рецепторов мембран лимфоцитов (глюкокортикоиды и простагландины), являются иммуносупрессорами. Такие препараты, как тимопозитин и интерлейкин-1, увеличивающие уровень цГМФ, обладают иммуностимулирующим эффектом.

6.1. ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

6.1.1. ГОРМОНЫ ТИМУСА

В настоящее время описана биологическая активность основных гормонов тимуса (ГТ), которые стимулируют Т-клеточную активность за счет увеличения цГМФ. Лечебный эффект препаратов ГТ и их фрагментов при ряде иммунодефицитных состояний не вызывает сомнений. Предполагается, что роль ГТ в развитии Т-лимфоцитов состоит в подготовке претимоцитов к миграции в тимус, а с другой стороны в "дозревании" Т-клеток, мигрирующих из тимуса в периферические органы иммунной системы. К этой группе препаратов относятся тимозин V, альфа1-тимозин, тимопозитин и сывороточный тимический фактор (тимулин). Один гормон (гуморальный тимический фактор) увеличивает уровень цАМФ в лимфоцитах и таким образом может оказывать иммуносупрессивное действие.

С терапевтической целью ГТ вводят для стабилизации нормального уровня Т-клеток пациентам с дефицитом зрелых Т-лимфоцитов. При этом, ГТ не оказывают влияния на количество и функциональную активность Т-клеток у здоровых животных. Использование ГТ для лечения людей с некоторыми иммунодефицитами (например, гипоплазия тимуса) оказалось успешным. В ветеринарии был также установлен эффект от применения ГТ для коррекции Т-клеточных дефицитов у собак. Способы получения и физико-химические характеристики всех основных тимусных факторов (особенно Т-активина), методы иммунологического тестирования их активности и результаты клинического применения изложены в работах В.Я.Ариона с соавторами (1981, 1983, 1989) и других исследователей.

6.1.2. ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

Опиоидные пептиды, синтезируемые гипофизом (эндорфины) и надпочечниками (энкефалины), также оказывают стимулирующее действие на функции лимфоцитов. Взаимодействие поверхностных рецепторов лимфоцитов с этими пептидами приводит к модулированию внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов и таким образом увеличивает пролиферацию Т- и В-клеток. Кроме того, они могут поддерживать уровень иммунного ответа, способствуя Т- и В-клеточной кооперации. Имеются данные о том, что эндорфины и энкефалины совместно с адренокорти-котропными гормонами облегчают стрессовую реакцию организма.

Тимусные факторы и опиоидные пептиды являются истинными иммуностимулирующим и гормонами, поскольку они образуются в одном месте и влияют на активность клеток периферических лимфоидных органов. В дополнение к этим системным гормонам, иммунокомпетентными клетками синтезируются локальные медиаторы иммунной реактивности (цитокины). Лимфокины и монокины, секретируемые стимулированными лимфоцитами и макрофагами, оказывают сильное влияние на активность других клеток в том же местном окружении. Кроме того, локально секретируемые простагландины, обладают потенциальной способностью изменять иммунный ответ. Образование и секреция этих медиаторов находится под контролем таких гормонов, как тимозин и эндорфины. Эти же гормоны контролируют межклеточную кооперацию и антигенную стимуляцию.

6.1.3. ИНТЕРФЕРОН И ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

Действие интерферона далеко не исчерпывается его противовирусной активностью и антибластомным эффектом. Хорошо известно его иммуномодулирующее действие. Интерферон модулирует активность клеток иммунной системы путем активации макрофагов, стимуляции В-клеток и повышения защитных свойств естественных киллерных и цитотоксических

Т-клеток. *In vitro*, а при определенных условиях и *in vivo*, интерферон ингибирует бластогенез лимфоцитов и может вызывать иммуносупрессивный эффект. Проявление того или иного иммуностимулирующего эффекта в существенной мере зависит от дозовых и временных параметров применения препарата, вида антигена и некоторых характеристик самого интерферона. IFN α - активирует NK- и В-клетки, обладает антивирусной активностью; IFN β - активирует NK-клетки и также обладает антивирусной активностью; IFN γ - активирует моноциты, макрофаги, фибробласты, Т-супрессоры, В-клетки, экспрессию молекул МНС класса II, ингибирует общий рост клеток и слабо ингибирует вирусную репликацию.

Интерлейкины являются неспецифическими препаратами и имеют по сравнению с интерфероном большие потенциальные возможности использования в качестве терапевтических препаратов для коррекции Т-клеточных дефицитов. Они являются медиаторами иммунного ответа и необходимы для дифференцировки, активации и регуляции активности Т-, В-лимфоцитов и других клеток иммунной системы. Компоненты системы IL координированно вовлечены в регуляцию иммунного ответа и интегрированы в цито-киновую сеть. Существует тесная функциональная взаимосвязь системы IL с нервной и эндокринной системами. IL-1- активирует Т-, В-, NK-клетки, полиморфонуклеары, клетки эндотелия, хондроциты, остеокласты, фибробласты, тиреоциты, Р-клетки, гепатоциты; IL-2- усиливает рост Т-, В-, NK-клеток; IL-3- активирует гемопоэтические, тучные клетки, полипоэтин; IL-4- усиливает рост Т- и В-клеток, связан с IgE-ответом; IL-5- усиливает дифференцировку эозинофилов и В-клеток; IL-6- усиливает конечную дифференцировку В-клеток; IL-7 - активирует дифференциацию стволовых лимфоидных клеток костного мозга, Т-, В-клетки и тромбоциты; IL-8- хемоаттрактант для нейтрофилов, Т-лимфоцитов и моноцитов; IL-9- активирует Т-клетки; IL-10- активирует Т-клетки и тимоциты, ингибирует Т-хелперы типа 1.

6.1.4. ЛЕВАМИЗОЛ И ИЗОПРИНОЗИН

Левамизол является производным имидазола и принадлежит к группе фенилмидотиазолов. Его иммуномодулирующие свойства связаны с изменениями пролиферации, миграции и секреторной функции лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. Левамизол стимулирует процесс созревания предшественников Т-лимфоцитов в зрелые Т-лимфоциты, увеличивает продукцию цитокинов и повышает количество Т-хелперов относительно Т-супрессоров. Он не оказывает прямого влияния на образование антител, но усиливает клеточный иммунный ответ у пациентов с иммуносупрессией. Подобно ГТ, левамизол не оказывает воздействия на здоровых животных. Изопринозин (метизопринол) является антивирусным препаратом, обладающим иммуномодулирующими свойствами. Он увеличивает цГМФ в

лимфоцитах и макрофагах, и результатом его воздействия является изменение пролиферации лимфоцитов, усиление активности естественных киллеров, супрессорных и цитотоксических Т-клеток. Кроме того, изопринозин увеличивает продукцию цитокинов и вызывает изменения в разнообразии функций макрофагов. Отмечено также прямое действие изопринозина на продукцию интерлейкина-2. Препарат успешно применяется в медицине; в ветеринарии работы с ним пока не проводятся.

6.1.5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ И ВАКЦИНА БЦЖ

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) содержатся в оболочке грамотрицательных бактерий и обладают иммуномодулирующими свойствами, влияющими на повышение или снижение иммунного ответа. ЛПС воздействуют на клеточные мембраны лимфоцитов и макрофагов, что приводит к изменениям в балансе цитоплазматических нуклеотидов. Действие ЛПС *in vitro* зависит от присутствия моноцитов, что свидетельствует о необходимости интерлейкина-1 в клеточном ответе на ЛПС. Мурамилдипептид (МДП) является другим продуктом клеточной оболочки бактерий и как ЛПС может быть стимулятором или депрессантом иммунного ответа.

Вакцина БЦЖ готовится из живого, аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis* и является неспецифическим иммуностимулятором моноцитарно-фагоцитарной системы за счет активации Т-клеток, естественных киллеров и синтеза лимфокинов. Препарат используется для лечения людей, страдающих новообразованиями, например, меланомой.

6.1.6. ПРЕПАРАТЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ

Гетерологичная РНК и Na-РНК повышают антиинфекционную резистентность животных за счет повышения фагоцитарной активности и изменения свойств лимфоцитов. Препарат Na-РНК обладает интерферогенной активностью, стимулирует образование антител при совместном введении с антигеном, увеличивает превентивную активность сыворотки и иммунологическую эффективность вакцин.

Неспецифическими стимуляторами иммунной системы организма являются синтетические двухцепочечные полинуклеотиды - полиИЦ, полиГЦ, полиАУ. Иммуномодулирующие свойства полиИЦ связаны с повышением синтеза интерферона лимфоцитами, увеличением активности Т-хелперов и изменением антительной активности. Кроме того, полинуклеотиды стимулируют макрофаги, ингибируют рост опухолей и усиливают различные проявления клеточного иммунитета (бласттрансформацию на антиген *in vitro*, кожные реакции ГЧЗТ и др.) у животных и человека.

Кроме описанных выше препаратов, обладающих иммуностимулирующими свойствами, в настоящее время в медицине используются иммуностимуляторы, полученные из костного мозга (миелопид), синтетические (ликопид или ГМДП- усовершенствованный аналог МДП) и другие. В ветеринарной практике рядом фирм выпускаются коммерческие иммуномодулирующие препараты типа иммунофан, "Риботан" и др., применять которые необходимо согласно прилагаемых инструкций. При этом, необходимо иметь в виду характеристики используемого препарата, источник получения и методы контроля.

6.2. ИММУНОСУПРЕССАНТЫ

Исторически, глюкокортикоиды использовались как лекарственные препараты, угнетающие иммунные функции у пациентов с заболеваниями иммунной системы. Получение цитотоксических антираковых препаратов, способных вызывать иммуносупрессию, дает возможность дополнительного выбора терапевтических средств для лечения пациентов с аутоиммунными болезнями. Цитотоксические препараты подразделяются на два типа: клеточно-циклические препараты, которые уничтожают быстроделющиеся клетки (антиметаболиты) и неклеточно-циклические препараты, являющиеся токсическими для всех клеток (алкилирующие агенты). Большинство из этих препаратов используется в терапии рака и трансплантации органов, однако, некоторые из них используются самостоятельно или в сочетании с глюкокортикоидами для лечения аутоиммунных или других иммунологических нарушений.

Глюкокортикоиды составляют одну из основных групп иммуносупрессоров клеточного и гуморального иммунитета с довольно глубоко изученным механизмом этого действия. Иммунодепрессивный эффект глюкокортикостероидов осуществляется не через деструкцию и лизис лимфоцитов, как это имеет место при использовании цитотоксических препаратов. Скорее всего, он связан с изменением миграции лейкоцитов, изменениями функциональной способности лейкоцитов как клеток-эффекторов и ингибиции продукции или высвобождения растворимых медиаторов воспаления. функциональные изменения в лимфоцитах, связанные с применением глюкокортикоидов, включают снижение дифференциации и пролиферации, уменьшение количества поверхностных рецепторов, подавление продукции интерлейкина-2, осуществляемой Т-клетками, снижение хелперной и увеличение супрессорной активности.

Циклоспорин является препаратом, полученным из грибов, и обладает высокой степенью специфичности к определенным субпопуляциям Т-клеток. Он блокирует продукцию интерлейкина-1 Т-клетками, ингибирует распознавание и продукцию ИЛ-2 Т-хелперами, ограничивает размножение цитотоксических Т-клеток, препятствует пролиферации Т-хелперов,

необходимых для активации В-клеток и поддерживает экспансию Т-супрессоров. Циклоспорин является потенциальным антагонистом для многих функций Т-клеток, ассоциированных с патогенезом болезней иммунной системы. Препарат успешно используется в медицине после трансплантации органов и для лечения некоторых Т-клеточных новообразований. Имеются данные по его использованию в лечении аутоиммунных болезней.

Алкилирующие препараты (хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, бузулфан) являются неклоточно-циклическими иммунодепрессантами, используемые для лечения болезней иммунной системы. Их основное действие включает ионизацию лекарственной молекулы, которая затем химически алкилирует составные части нуклеиновых кислот, например гуанин. Это действие вызывает повреждение хромосом и гибель клеток.

Антиметаболиты (метотрексат, азотроприн, 6-меркапто-пурин и др.) действуют подобно алкилирующим препаратам, блокируя синтез нуклеиновых кислот. Использование этих препаратов при заболеваниях иммунной системы основано на том принципе, что антиметаболиты разрушают лимфоциты, пролиферирующие в ответ на антигенный стимул, таким образом отменяя иммунный ответ. Азотиоприн -наиболее распространенный препарат этой группы, обладающий цитотоксическим эффектом на Т- и В-клетки и блокирующий пролиферацию предшественников моноцитов.