ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

А.С. АГАБАЛЯН

Ереванский государственный медицинский университет, 375025

Проведен обзор литературных данных, посвященных проблемам стимуляции неспецифической резистентности организма. Обсуждаются механизмы действия и показания к применению используемых в настоящее время иммуномодуляторов. Показана высокая эффективность иммуномодуляторов различной природы при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями иммунного статуса и иммунодефицитах. Обсуждаются вопросы иммунокоррекции при иммунологической недостаточности. Особое внимание уделяется проблеме цитокинов.

Աշխատանքում անփոփոխված են գրականության տվյալները, որոնք նվիրված են օրգանիզմի ոչ սպեցիֆիկ դիմադրողականության խթանմանը: Բննարկվում են ներկայումս օգտագործվող իմունոմոդուլյատորների ազդեցության մեխանիզմը և կիրառման ցուցումները: Ցույց են տրված տարբեր բնույթի իմունոմոդուլյատորների բարձր արդյունավետությունը այն հիվանդությունների ժամանակ, որոնք ուղեկցվում են իմունոստատուսային և իմունոդեֆիցիտային խանգարումներով: Բննարկվում են իմունոկարգավորման հարցեր իմունոլոգիական անբավարարության ժամանակ: Զատուկ ուշադրություն է դարձվում ցիտոկինների պրոբլեմին:

A review of literature data, devoted to problems of stimulation of nonspecific resistance of organism, was carried out in the work. The mechanisms of functioning, directions for use of immunomodulators at present, are discussed. The high effectiveness of immunomodulators of different origins is shown in case of illnesses, accompanied by violations of immune status and immunocorrection. Also, the problems of immunocorrection of ill patients with immunological insufficiency are discussed. A special attention is paid to the problem of cytokines, one of the most important factors of natural protection of organism.

Иммуномодуляторы - резистентность организма - цитокины - иммунокоррекция

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что неспецифическая защитная реакция является ранним стереотипным ответом организма на нарушение гомеостаза и от степени ее интенсивности и завершенности зависит устойчивости к патогенным воздействиям.

Ряд причин и в первую очередь такие, как ослабление естественного отбора, широкое и во многих случаях неоправданное применение антибиотиков, загрязнение окружающей среды, привели к тому, что у большинства людей иммунная система слабо реагирует на внедрение инфекционных агентов. В результате существенно изменилось течение многих инфекционных заболеваний. Отмечены частые переходы инфекционных заболеваний в затяжные и хронические формы, наблюдается возросшее число заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Все чаще встречаются заболевания, которые ранее относились к редко встречающимся (плазмоз, герпес половых органов и др.). Возросли ситуации, в которых самые современные антибактериальные и противовирусные препараты оказываются

малоэффективными для полного прекращения инфекционного процесса, переводя его из острой формы в затяжную. Течение инфекционного процесса осложняется, а трудности терапии значительно усугубляются при поражении иммунной системы и механизмов неспецифической защиты. Эти нарушения могут быть обусловлены генетически (первичные иммунодефициты) или же возникают вторично под влиянием разнообразных факторов (вторичные иммунодефициты) [23, 26, 30, 36].

Иммунодепрессию различного характера и глубины вызывает уже сама инфекция: бактериальная (особенно гнойная), вирусная и протозойная. Обнаружена зависимость между вирулентностью штаммов бактерий и степенью выраженности индуцированной ими иммунодепрессии, являющейся важным фактором патогенности и основным условием формирования хронического инфекционного процесса. Иммунологическая недостаточность, как правило, сопровождается болезнями, связанными с нарушением питания, развитием злокачественных новообразований, хронической патологией печени, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, старением, стрессом и т.д. [17, 18, 20, 21, 25, 32]. Она проявляется также при гипербарической оксигенации, длительной гипертонии, бронхиальной астме, хронических бронхитах, выраженной интоксикации и т.д. [12, 14, 15, 38, 39].

В появлении иммунологической недостаточности особую роль играют иммунодепрессивные средства, которые одновременно с подавлением специфического ответа при аллотрансплантации и лечении аутоиммунных заболеваний вызывают подавление противоинфекционных механизмов, в результате чего формируется высокая восприимчивость к инфекции. Нужно отметить, что кроме классических иммунодепрессоров (антиметаболиты, алкилирующие агенты, глюкокортикостероиды, радиация и др.) аналогичной способностью в определенной степени обладают антигистаминные, противовоспалительные средства, антикоагулянты и другие химические соединения [24, 27, 28].

На этом фоне все большее значение приобретают препараты, стимулирующие работу иммунной системы, активирующие факторы естественной неспецифической резистентности организма, - так называемые иммуномодуляторы, или иммуностимуляторы, которые из разряда вспомогательных средств переходят в категорию существенно важных в системе профилактики и терапии инфекционных и других заболеваний [10, 19, 33, 35, 37].

Кроме стимуляции неспецифической резистентности, коррекции нарушений противоинфекционных механизмов и повышения эффективности антибактериальной терапии, иммуномодуляторы оказались весьма ценными для усиления специфической иммунотерапии и иммунопрофилактики, экстренной индукции неспецифической резистентности в эпидемически опасной ситуации, при появлении неидентифицированного возбудителя и т.д.

Было показано, что наряду с активацией моноклеарной фагоцитирующей системы, являющейся главным звеном в повышении неспецифической резистентности организма, различные стимуляторы в неодинаковой степени влияют на разные компоненты и этапы иммунного ответа [13,22]. Это создает возможность дифференцированного их применения. Однако селективная стимуляция различных звеньев иммунитета целесообразна при иммунодефицитах, некоторых аутоиммунных заболеваниях, инфекциях. Такая избирательность в действии иммуностимуляторов, с одной стороны, и определенная селективность в действии иммунодепрессоров - с другой, стала теоретической основой для разработки комбинаций препаратов обеих групп и режимов их использования с целью одновременного или последовательного выключения одних механизмов иммунитета и активации других, что и составляет основные направления иммунофармакологии.

Иммунный ответ, биологический смысл которого состоит в защите организма от генетически чужеродной информации (инфекционные агенты, трансплантированные чужеродные органы и ткани, опухолевые клетки и др.), представляет собой сложный многокомпонентный процесс. Многокомпонентность системы иммунитета создает принципиальную основу для попыток селективного вмешательства в те или другие этапы иммунитета. Стратегия вмешательства в деятельность иммунной системы в первую очередь зависит от того иммунологического дефекта, который нуждается в коррекции. С этой целью могут применяться как разнообразные лекарственные препараты, обладающие иммуностропной активностью, так и немедикаментозные

методы воздействия.

Существуют два основных варианта иммунотерапии и иммунопрофилактики: специфическая (вакцины и иммунные сыворотки) и неспецифическая, при которой используются иммуномодуляторы [11]. Иммуностимуляторы, принимая участие практически во всех иммунных реакциях, могут увеличивать образование антител, стимулировать фагоцитоз, усиливать цитопатическую активность лимфоцитов, подавлять гиперчувствительность замедленного типа, влиять на процессы реализации иммунологической памяти.

Известные иммуномодуляторы представлены широким кругом соединений природного и синтетического происхождения, которые подразделяются на три класса:

- эндогенные иммуномодуляторы - медиаторы иммунного ответа - цитокины (интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы активации макрофагов, фактор некроза опухолей, эритропоэтины, миелопептиды и т.д.);

- экзогенные иммуномодуляторы естественного происхождения, в том числе вирусы, бактерии, простейшие и выделенные из них компоненты (эндотоксины, одно- и двухспиральные рибонуклеиновые кислоты, продигозан, сальмозан, зимозан, липополисахариды и др.);

- синтетические высоко- и низкомолекулярные иммуномодуляторы, обладающие, кроме иммуномодулирующих, рядом других эффектов. В эту группу входят синтетические аналоги нуклеиновых кислот, поверхностно-активные вещества (адаптогены, минеральные соли, поликарбонаты, производные пирана, фосфорорганические соединения и т.п.).

Помимо иммуномодулирующего действия, некоторые соединения второго и третьего классов обладают способностью включать систему интерферона, что позволяет рассматривать их в качестве индукторов интерферона (дсРНК, эндотоксины бактерий, липополисахариды и др.) [4, 5, 8].

Иммуномодуляторы, отобранные для клинического использования, могут применяться как для лечения иммунодефицитных состояний, вызванных различными вирусными инфекциями, так и для предупреждения инфекционных заболеваний у лиц с врожденными иммунодефицитами. Основные препараты, механизм действия и показания к их применению представлены в таблице 1.

Таблица 1. Механизм действия иммуномодуляторов, используемых в клинической практике

Препарат	Основной механизм действия
Диуцифон Левамизол	Стимуляция, нормализация функций Т-лимфоцитов и фагоцитов
Инозиплекс Миелопептил	Стимуляция Т-лимфоцитов Стимуляция В-лимфоцитов
Дибазол Липополисахарид Метилурацил Пентоксил Пирогенал Продигозан Сальмозан	Усиление фагоцитоза и продукции антител, стимуляция лейкопоэза и киллерной активности и моноцитов крови
Интерлейкины -4,5,6	Дифференцировка В-лимфоцитов
Тактивин Тималин Тимозин Тимотропин	Нормализация функций различных популяций Т-лимфоцитов, стимуляция продукции интерлейкинов - 1,2,3 и киллерной активности клеток лимфатических узлов
Индукторы интерферона	Включение системы интерферона
Интерфероны	Плеотропные лимфокины (описано множество эффектов)

При использовании иммуномодуляторов наиболее важным является точное знание клеточных мишеней, на которые они направлены и селективно воздействуют. Так, известно, что бактериальные продукты (липополисахариды, сальмозан, продигиозан и др.) действуют на макрофаги, интерлейкины 4, 5, 6 - на рост и дифференцировку В-лимфоцитов, тимические пептиды (тимозин, тимопозтин, тималин, тактивин), левамизол, фитогемагглютинин, интерлейкины 1, 2, 3 - на различные субпопуляции Т-клеток и т.д.

Несмотря на широкий список иммуномодуляторов, большинство из них по ряду параметров (токсичность, малая эффективность, недостаточная изученность, стоимость) не могут быть использованы в медицинской практике. В то же время показано, что их применение обосновано и перспективно для профилактики и лечения широкого круга острых и хронических вирусных инфекций, особенно таких, против которых пока не разработаны или малоэффективны существующие средства специфической профилактики (респираторные и кишечные инфекции, вирусные гепатиты, герпес, СПИД). Диапазон противовирусной активности иммуномодуляторов приведен в табл. 2.

Таблица 2. Спектр противовирусной активности иммуномодуляторов

Заболевания	Иммуномодулирующие препараты
Герпетические заболевания	Левамизол, миелопептид, интерферон
Вирусные гепатиты	Дибазол, интерферон
Грипп, ОРЗ, пневмония	Дибазол, продигиозан, левамизол, интерферон
ВИЧ-инфекция	Тактивин, тималин, тимоген, интерферон
Гнойные инфекции	Диуцифон, метилурацил, пентоксил, пирогенал, продигиозан, нуклеинат натрия, дрожжевая РНК
Первичные и вторичные иммунодефициты	Тактивин, тимозин, тималин, тимотропин

Особую ценность эти препараты приобретают при длительно текущих вирусных инфекциях, приводящих к развитию вторичных иммунодефицитов. Последние развиваются вследствие вызванных вирусами дисфункций мононуклеарных фагоцитов, клеток миелопозитической системы и естественных киллеров, нарушения регуляции функций иммунокомпетентных клеток и т.д.

Кроме перечисленных выше иммуномодуляторов, нужно также отметить лекарственные средства: интраглобулин-Ф, сандоглобулин (аналоги ИГГ) - показаны для профилактики и лечения инфекций, при хроническом лимфолейкозе. Препарат пентаглобулин (ИГМ) используют для заместительной терапии и стимуляции фагоцитов. В настоящее время осуществлен синтез препаратов цитокинов - роферон, интерлейкины - 1, 2 и их комбинации (лейкинферон).

Для стимуляции противомикробного иммунитета используют препараты, разработанные на основе микробных гликопротеинов (гликопин) и рибосом (рибомунил). Они повышают фагоцитарную активность, стимулируют синтез эндогенного интерферона, интерлейкинов - 1, 2, продукцию ИГА и т.д. [1, 9, 16, 40].

В качестве иммуномодуляторов особый интерес представляют препараты низкомолекулярных нуклеиновых кислот: нуклеинат натрия, ларифан, ридостин кальциевый преципитат дсРНК. Препараты рибонуклеиновых кислот обладают способностью стимулировать первичный и вторичный иммунные ответы, активировать фагоцитоз и макрофагальную реакцию. Установлено, что Ca^{2+} - дсРНК индуцирует синтез эндогенного интерферона, ингибирует рост опухоли в экспериментальных условиях, подавляет размножение вируса ящура, ускоряет процесс заживления ран различного происхождения, обладает радиопротекторным действием, повышает активность факторов неспецифической защиты организма [2, 3, 6, 7, 29, 31, 39].

Способность индуцировать синтез гаммаферона (интерферон- γ) и подавлять рост злокачественной экспериментальной опухоли обнаружена у эндотоксина *B. thuringiensis*.

В заключение нужно сказать, что иммуномодуляторы используются в разных областях медицины с различной целью - для усиления неспецифической резистентности организма к инфекции и эффективности химиотерапевтических средств, для коррекции иммунодепрессивной терапии в онкологии и гематологии, лечения ряда аутоиммунных заболеваний. Значение иммуностимуляторов возрастает и в связи с необходимостью устранения побочных эффектов иммуносупрессоров при трансплантации органов и тканей и лечении лейкозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабян А.С., Аветисян И.В., Карагезян К.Р. Нейрохимия, 2, 207-209, 1998.
2. Агабян А.С., Агабян А.М., Давтян О.Я. и др. ДНАН Армении, 2, 166-169, 1998.
3. Агабян А.С., Давтян О.Я., Багдасарян А.А. и др. ДАН Арм.ССР, 1, 31-35, 1989.
4. Агабян А.С., Захарян Р.А., Маркарян А.П. ДНАН Армении, 1, 62-64, 1996.
5. Агабян А.С., Захарян Р.А., Месропян И.П. Журн.клин.эксп.мед., 6, 559-562, 1985.
6. Агабян А.С., Рухкян Л.А., Захарян Р.А. ДАН Арм.ССР, 2, 93-96, 1989.
7. Агабян А.С., Туманян М.А., Захарян Р.А. ДНАН Армении, 4, 363-366, 1998.
8. Агабян А.С., Казарян П.А. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины, 24-35, Ереван, 1998.
9. Агабян А.С., Казарян А.В. В кн.: Вирусные инфекции. Эпидемиология и профилактика, 261-262, Санкт-Петербург, 1999.
10. Агабян А.С., Назаров Л.У., Акопян Э.Б. и др. ДАН Армении, 3, 173-177, 1993.
11. Алехин Е.К. Антибиотики, 3, 74-79, 1982.
12. Варгин В.Р., Семенов Б.Ф. В кн.: Иммунология инфекционного процесса, 178-192, М., 1993.
13. Веревкина К.Н., Диниленко Е.Д., Костамаха А.Н. и др. Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол., 5, 69-72, 1988.
14. Земсков А.М. Иммунология, 4, 83-84, 1984.
15. Йегер Л. В кн.: Иммунная система человека, 131-138, М., Медицина, 1996.
16. Казарян Г.С. Ежегодник Академии хирургических наук, 4, 63-68, 1998.
17. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. В кн.: Стимуляторы иммунитета, 15-45, М., Медицина, 1987.
18. Литвинов В.И., Авербах М.М., Марков А.Н. и др. В кн.: Актуальные вопросы иммунологии, 1, 120-122, М., 1981.
19. Островский А.Б. Тер. архив, 2, 37-40, 1986.
20. Петров Р.М. В кн.: Иммунология, 134-152, М., Медицина, 1987.
21. Покровский В.Н., Литвинов В.И., Герцерт В.Я. и др. В кн.: Иммунология инфекционного процесса, 256-259, М., 1993.
22. Провоторов В.М., Земсков А.М., Никитин А.В. и др. Иммунология, 1, 75-79, 1984.
23. Ройт А. В кн.: Основы иммунологии, 93-112, М., Мир, 1991.
24. Самсонов В.А., Чистякова И.А. Вест. дерматол. и венерол., 1, 46-48, 1991.
25. Сапин М.Р., Этинчен Л.Е. В кн.: Иммунная система человека, 153-174, М., Медицина, 1996.
26. Серебрянский Ю.В., Афанасьев С.С., Денисов Л.Л. и др. Военн. мед. журнал, 3, 41-51, 1999.
27. Ткач С.М., Бычкова Н.Г., Блаженко И.Л. Врач. дело, 9, 58-62, 1989.
28. Утешев Б.С. Пат. физиол., 3, 71-78, 1981.
29. Фазина В.А., Разворотнев В.А. Антибиотики и химиотерапия, 7, 527-530, 1988.
30. Щелкунов С.Н. Вест.Росс. АМН, 3, 24-29, 1998.

31. *Agabalyan A.S., Zakharyan R.A., Akopyan J.I., et al.* In: International small conference "Brain and immune system", 2, Yerevan, 1997.
32. *Bocci V.* Immunomodulation: New Frontiers and advances Proc. of asymp. On Recent advances on immunomodulators, 131-154, New York, 1984.
33. *Bribanti S., Yarson J., Foli M. Stal.,* Gastroenterology, 1077, 812-817, 1994.
34. *Davtyan O.Y., Bagdassarjan A.A., Agabalyan A.S. et al.* 3-rd Biennial congress to the European council coloproctology, 44-45, Berlin, 1990.
35. *Hubbett H.R., Kvalnes-Krick K., Carter W.* Cancer. Res., 45, 2481-2486, 1985.
36. *Lieberman A.P., Pitha P.M., Shin H.S. et al.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 86, 6348-6352, 1989.
37. *Sedman P.C., Ramsden C.W., Brennan T.G. et al.* Br. Journ. Surg., 75, 976-981, 1988.
38. *Serrou B., Rey A., Cupissol D. et al.* In: New immunomodulating agents and biological modifiers, 5, 62-72, 1982.
39. *Tufano M.A., Cipollero de L' Ero G.* Immunopharmacol. Immunotoxicol, 14, 769-782, 1992.
40. *Zavalyalov V.P., Navolotskaya E.V., Abramov V.M. et al.* FEBS lett., 278, 187-189, 1991.

Поступила 2 IV. 1999

Биолог. журн. Армении, 1-2 (53), 2001

УДК 577.212.175.3

ЭКСПРЕССИЯ ГЕТЕРОЛОГИЧНЫХ ГЕНОВ В КЛЕТКАХ *ESCHERICHIA COLI*

В.Е. КАРАПЕТЯН

Институт биохимии НАН РА, 375014, Ереван

Использование технологии получения рекомбинантной ДНК сделало возможным получение бактериальных штаммов, продуцирующих различные биологически активные белки и пептиды. Экспрессия эукариотических генов в штаммах *Escherichia coli*, помимо решения некоторых фундаментальных задач молекулярной биологии, позволяет решать и некоторые прикладные задачи медицины и других областей деятельности человека. В клетках микроорганизмов используются два основных пути экспрессии чужеродных генов: прямая экспрессия и экспрессия гибридных генов. Первый способ используется для получения экспрессии белков, которые стабильны в клетках бактерий и менее чувствительны к протеолитической деградациии. Второй путь используется для экспрессии пептидов. Ген экспрессируемого эукариотического пептида соединяется с геном бактериального белка и регуляторным элементом бактерии. Бактериальный белок в таком случае называется белком носителем, или буферным белком. Гибридный белок устойчив в клетках микроорганизмов и может нарабатываться в больших количествах.

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի ստացման տեխնոլոգիայի կիրառումը հնարավոր է դարձրել տարբեր կենսաբանական ակտիվ սպիտակուցներ և պեպտիդներ արտադրող բակտերիալ շտամների ստացումը: Էուկարիոտիկ գեների արտահայտումը *Escherichia coli* բջիջներում թույլ է տալիս մոլեկուլային կենսաբանության մի շարք հիմնադրային խնդիրներին զուգահեռ լուծել նաև կիրառական հարցեր կապված բժշկության և ժողովրդական տնտեսության այլ ոլորտների հետ: Մանրէների բջիջներում օգտագործվում են օտարածին գեների արտահայտման 2 հիմնական