

УДК 616.276.27.4

Маслянюк Р.П., професор, **Падовський А.І.**, доцент,
Грибак Я.І., лаборант[©]

*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З.Гжицького*

ІМУНОМОДУЛЯЦІЯ РЕАКЦІЙ ІМУНІТЕТУ, СУЧАСНИЙ СТАН, ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

У статті представлено огляд сучасних даних про класифікацію імуномодуляторів, механізм їх дії та клінічне значення для організму людини і тварин.

Ключові слова: імунна система, імуномодулятори, імунодепресанти, застосування імуномодуляторів.

Питання імуномодуляції реакцій імунітету в організмі людини і тварин розвивалися одночасно з нагромадженням знань у галузі імунології. У процесі розвитку фундаментальної імунології розроблювані імуномодулятори використовувалися як ефективний інструмент розкриття «інтимних» механізмів імуногенезу. Одночасно по мірі нагромадження знань про механізми їх дії найбільш ефективні впроваджували у практичну медицину. Важлива роль у визначенні ефективності таких препаратів належить системам оцінки їх дії на імуокомпетентні клітини та їх функціональну активність, розробка яких також базувалася на успіхах імунології.

На ранніх етапах розвитку імунології, що входила в цей час у розряд мікробіологічних дисциплін, найбільше уваги приділялося пошуку та розробці препаратів, які посилюють продукцію антитіл проти інфекційних збудників різного походження. Було створено ряд ад'ювантів, які значно посилювали продукцію антитіл [5,10,19], розроблено мінеральні сорбенти (наприклад гідроокис алюмінію), що знайшли застосування, в якості ад'ювантів при проведенні масових вакцинопрофілактик [26].

Істотний вклад у розвиток проблеми імуномодуляції внесли дослідження імунодепресивних властивостей величезної кількості різних препаратів: антиметаболітів пуринових агентів, антибіотиків, стероїдів [11,34,43], а також упровадження таких препаратів, як: імуран, мілеран, кортизол, циклофосфамід [23,25].

Слід відзначити, що в 60-х роках минулого століття було отримано багато актуальних і плідних розробок для розвитку імунології. Було створено панель мишей високоінбредних ліній, охарактеризованих за антигенами гістосумісності, завдяки яким стало можливим встановлення основних генетичних законів сумісності пересаджуваних тканин. Було розкрито основні закономірності дії іонізуючої радіації на антимікробний і трансплантаційний імунітет [24,25].

© Маслянюк Р.П., Падовський А.І., Грибак Я.І., 2012

Ці відкриття та розробки виявили значний вплив на розвиток проблеми імуномодуляції. Зокрема, вони дали можливість перейти від визначення титрів антитіл у крові експериментальних тварин до кількісного визначення клітин, які виробляють ці антитіла, оцінювати дію препарату не лише на гуморальний імунітет, але й на клітинні фактори імунітету. Таким чином, з'явилася можливість кількісно оцінювати дію препаратів на функціональну активність основних клітинних популяцій, які ініціюють імунну відповідь – Т- і В-лімфоцити, фагоцити в генетично контрольованих умовах досліду, визначити дію імунодепресантів на основі функції стовбурових клітин – процеси їх міграції, проліферації та диференціації [3,30]. Це дозволило не лише характеризувати створені препарати за основними параметрами імунітету, але й показало, що більшість вивчених препаратів, що пригнічують реакції трансплантаційного імунітету (імуран, метотраксан, мілеран і ін.) є цитостатиками широкого профілю, що блокують ключові етапи біосинтезу нуклеїнових кислот і білків та пошкоджують більшість швидко проліферуючі тканини (кістковий мозок, лімфоїдна система, епітелій кишечника та ін.). Все це разом висувало особливі вимоги до розробки доз і схем призначення імунодепресантів, пошуку найбільш ефективних їх поєднань, вивченню основних параметрів і ін. Кількісна оцінка багатьох із цих параметрів стала можливою завдяки розробкам Р.В.Петрова і співав.[25] модельної системи для одночасного обліку мітостатичної та лімфотоксичної дії імунодепресантів [23,25] на рівні центральних клітин імунітету (лімфоцити) та кровотворення (стовбурові кровотворні клітини), дії імунодепресантів на розвиток реакції трансплантат проти господаря [16,17]. В такій системі дія апробованого препарату оцінювалася за двома показниками: за його інгібуючою дією на проліферацію стовбурових клітин (мітостатична дія) та за його дією на гомотрансплантаційну активність ефекторних Т-лімфоцитів, які відмінюють їх інактивуєчу дію на утворення ендogenous колоній (істинна імунодепресія).

Розробка нових підходів до оцінки імуномодельючої ефективності нових препаратів позитивно визначалася на подальшому розвитку клінічної імунології при створенні нових методів оцінки стану імунної системи тварин і людини в нормі та при захворюваннях, а також для призначення імуномодельючих засобів, контролю проведеною терапією та ін.

Починаючи з 70-х років виникло та ще більше зміцніло розуміння необхідності вирішення двох основних, які тісно пов'язані між собою, завдань, крім препаратів і засобів імуносупресуючого типу, що застосовуються для пригнічення реакцій трансплантаційного імунітету, лікування аутоімунних захворювань, в арсеналі лікарських засобів важливо мати широкий спектр препаратів, які стимулюють реакції імунітету. В цьому плані було сформульовано принципово нові підходи до проблеми імуносупресії та імуностимуляції [21,22], відповідно до розроблених положень «ідеальними» імуномодуляторами є ті, які сприяють функціональній активності імунокомпетентних клітин, міграції, проліферації, диференціації, кооперації або блокують їх (імуносупресія).

Вказані підходи до проблеми імуномодуляції базуються на досягненнях фундаментальних основ імунології, успіху у вивченні механізмів функціонування імунної системи та в регуляції імунологічних реакцій [24].

Успіхи та досягнення функціональної імунології відкрили нові можливості її практичного застосування у різних галузях гуманної та ветеринарної медицини.

У наступні роки у зв'язку з сучасним станом експериментальної та клінічної імунології методичними рекомендаціями [25] запропоновані методики щодо оцінки імунотоксичної активності [34], алергічної дії фармакологічних засобів [11], показано значення для оцінки імунного статусу організму визначення клітинних і гуморальних факторів місцевого та мукозального імунітету [32].

Останнім часом з'явилися тенденції до розробки нових імуностимулюючих препаратів. У зв'язку з їх створенням виникли нові шляхи лікування імунозалежних патологій та алергій. До числа найбільш значних тенденцій можуть бути визначені наступні:

1. Виділення та очищення біологічно активних молекул ендogenous походження –продуктів імунної системи, що володіють імуномодулюючими властивостями. Прикладом таких імуномодуляторів можуть бути препарати, отримані з продуктів центральних органів імунітету (тимусу, кісткового мозку тварин) [2,4,13]. Препарати що характеризуються стимулюючою дією на Т- і В- лімфоцити, в тому числі цитокіни. [15,41].

2. Створення ефективних препаратів методами хімічного синтезу, що забезпечують створення імуномодуляторів відомого складу, побудови, з максимальним їх позбавленням баластних домішок. Прикладом таких імуномодуляторів нового покоління може служити поліоксидоній, який широко застосовується у клінічній медицині останніх років з високим ефектом [9,12-14].

Протягом останніх років значного розвитку досягли при дослідженні та застосуванні імуномодуляторів, виділених з різних трав, особливо лікарських, морських водоростей, грибів, тварин та інших біологічно активних субстанцій [6,7,18,2,23,31,33].

3. Створення генно-інженерним та імунобіологічним методами препаратів і їх композицій, які вважаються одним з найбільш перспективних напрямків у створенні імуномодулюючих засобів. Однак, слід відзначити, що незважаючи на інтенсивний розвиток досліджень, спрямованих на створення нових сучасних імуномодуляторів, в широкій клінічній практиці лише невелика їх кількість реалізується [34,40]. Тому стоїть питання розробки більш ефективних препаратів, зокрема для регуляції порушених функцій імунної системи, вивчення механізмів дії та вдосконалення їх індивідуального та поєднаного застосування та ін.

Проблеми індивідуальної чутливості до дії імуномодуляторів виникли на базі спостережень про різну видову чутливість тварин до окремих

імунодепресантів [81]. Зокрема, відомо, що у лабораторних тварин порівняно з людиною, реакції імунітету більшою мірою пригнічуються кортикостероїдами.

Різна чутливість організму різних генотипів до імуномодулюючої дії препаратів вивчена при застосуванні не лише імунодепресантів, але й препаратів які стимулюють імунітет, наприклад, до дії різних мітогенів (ФГА, КонА, ЛПС) [18,20,23].

При вивченні препаратів на клітинний імунітет (ГСТ) також спостерігали широкий спектр їх імуномодулюючої дії – від стимуляції до пригнічення на мишах різних ліній [23]. Подібна індивідуальна дія імунопрепаратів зареєстрована також у людей [20,31]. Відмічена кореляційна залежність між ефективністю дії окремих імуномодуляторів (нуклеїнату натрію) і групами крові [40].

Вважається, що індивідуальна чутливість до дії імуномодуляторів знаходиться під генетичним контролем, який може розвиватися через дію численних факторів – експресією на різних імунокомпетентних клітинах за допомогою спеціальних рецепторних структур.

В цілому облік індивідуальної чутливості до дії імуномодулятора важливий в усіх випадках експериментального та клінічного застосування імунодепресантів та імуностимуляторів (при корекції різних форм порушення імуного статусу, фармакологічному контролі функціонування пересаджених органів і тканин, терапії різних імунозалежних станів, використання імуностимуляторів у складі форсифікованих вакцин).

Розробка проблеми фенотипової корекції генного контролю імунітету особливо важлива у випадках поєданого застосування імуномодуляторів і антигенного матеріалу, зокрема для натупних розробок проблем вакцинопрофілактики.

Подальші розробки проблеми переводу слабо реагуючих особин в сильно реагуючі знайшли візображення в обґрунтуванні концепції фенотипової корекції генного контролю імунітету, отриманні експериментальних доказів можливості її фенотипового забезпечення та пошуку оптимальних форм її проведення [19,30,44].

Встановлена [33,34,40] можливість конюгувати грипозні антигени з імуномодуляторами може бути проілюстрована на такому прикладі. Було показано, що при роздільному введенні мишам різних ліній грипозних антигенів (гемаглютинін і нейрамінідаза) та поліоксидонію, високий імунний ефект був відмічений лише у тварин, які вихідно сильно реагували на грипозні антигени без стимуляції поліоксидонієм і у тварин чутливих до дії поліоксидонію. У випадку генетично зумовленої низької реактивності тварин на грипозні антигени та її низької чутливості до дії імуномодулятора ефект стимуляції імунної відповіді реєструвався. Однак імунна відповідь у таких тварин була нижчою, ніж у їх аналогів чутливих до поліоксидонію. На відміну від цього при вакцинації мишей грипозними антигенами у формі конюгату з поліоксидонієм імунна відповідь була високою у всіх ліній мишей, незалежно від їх здатності відповідати на конкретні імуногени та чутливості до дії

імуномодулятора, тобто мав місце ефект фенотипічної корекції генного контролю імунітету [6,18].

Проблема фенотипової корекції генного контролю імунітету є одним з найважливіших завдань, спрямованих на створення нових ефективних імунотропних препаратів і регуляцію з їх допомогою імунологічних реакцій, і тому вимагає подальших ефективних розробок.

Відомості про численних і апробованих імуномодуляторів розкидані по різних виданнях у світі, опубліковані довідкові посібники містять дані лише про невелику кількість таких препаратів, які дозволені до застосування в клінічній медицині і не можуть повністю вирішити дану проблему.

На завершення слід зупинитися на деяких термінологічних питаннях сучасного стану імуномодуляції.

Характеризуючи в цілому імуномодулюючі засоби потрібно відмітити, що на даний час поняття «імуномодулятор» є досить відносним. У першу чергу тому, що окремі антигенні та рецепторні структури імунокомпетентних клітин, а також секретуючі ними цитокіни, можуть експресуватися та секретуватися також іншими клітинними системами, що не відносяться до імунної. Тому, а також через недостатнє очищення, окремі імуномодулятори, що переважно діють на систему імунітету, можуть в цей же час діяти і на інші клітини організму. Власне внаслідок їх недосконалості ряд імуномодулюючих препаратів часто володіють побічною дією. Для окремих препаратів, навіть дозволених до клінічного застосування, характерні численні протипокази. Це зумовлює гостру необхідність в удосконаленні імуномодуляторів, пошуку та створенні нових імунотропних засобів, які не проявляють побічних ефектів.

Імуномодулятори поділяються на препарати ендogenous і екзогенного походження. Обидва їх види можуть включати хімічні синтезовані засоби, повністю або частково відтворюючи склад відповідних молекул, або у випадку екзогенних імуномодуляторів, синтетичні, що не мають відповідних природних аналогів.

Відповідно до результатів дії на імунну систему імуномодулятори можуть проявляти лише імуностимулюючу (імуностимулятори) або лише імуносупресивну (імунодепресори) дію. Такі препарати можуть бути віднесені лише до категорії імунокорегуючих засобів, або імунокоректорів. Вважають, що імунокоректори – це імуномодулятори «точкової» дії. Розглянуті нами групові підрозділи імуномодуляторів не суперечать повідомленням, які опубліковані раніше[23,31].

Література

1. Алексеев Л.П. Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммуноморфологии / Л.П.Алексеев, А.Г.Долбин // Тр. 2-го нац. конгресса Рос. асоц. алергологов и клинич. иммунологов. – М., 1998. – С. 325.
2. Арион В.Я. Химия и биология иммунорегуляторов / В.Я.Арион, Н.В.Санина. – Рига, 1985. – С. 39–52.
3. Арион Ц.А. Клеточные основы иммунного ответа и иммуносупрессия / Ц.А.Арион, Д.Л.Арустанов, Р.М.Хаитов. – Ташкент, 1976.

4. Васильченко В.Н. Гормональные препараты тимуса / В.Н.Васильченко // Мол. биология. – 1986. – Вып. 121. – С. 42–48.
5. Воробьев А.А., Адьюванты / А.А.Воробьев, А.А.Васильев. – М., 1969.
6. Галошапов Н.М. Новый иммуномодулятор Диуцифон (Научно-клинически данные) / Галошапов Н.М. – Новгород, 1991. – С. 53.
7. Деагин В.И. Создание нового поколения пептидных лекарственных препаратов для стимуляции и супрессии иммунитета и гемопоэза: дис. д-ра. биол. наук. – М., 2000.
8. Довідник для студентів ветеринарної медицини. – Львів, 2010. – 91 с.
9. Кравців Р.Й. Імуномодулятори в тваринництві: роль і клінічне застосування. / Р.Й.Кравців, Р.П.Маслянюк, Ю.Р.Кравців // Наук.вісник ЛНАВМ. – 2004. – Т.6, № 3. – С.18–29.
10. Лесков В.П. Иммуномодуляторы / В.П.Леськов // Аллергия, астма, клин. иммунол. – 1999. – №4. – С.12–25.
11. Любимов Б.Н. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств / Б.Н.Любимов, Т.П.Коваленко. – М., 2000. – С.25–32.
12. Маслянюк Р.П. Аутоімунні процеси в організмі тварин / Р.П.Маслянюк, Ю.Р.Кравців // Наук. вісник ЛНАВМ. – 2001. – Т. 3. – С.4–10.
13. Маслянюк Р.П. Роль тимусу і печінки в імунних реакціях організму / Р.П.Маслянюк, Ю.Р.Кравців // Наук. вісник ЛНАВМ. – 2001. – Т. 3. – С.30–36.
14. Маслянюк Р.П. Дія імуномодулятора КАФІ на імунну систему вагітних тварин і їх телят / Маслянюк Р.П., О.І.Гелевич // Сільський господар. – 2004. – №11–12. – С.19.
15. Маслянюк Р.П. Роль імунокомпетентних клітин у розвитку імунної відповіді в організмі тварин / Р.П.Маслянюк., А.В.Венгрин // Біологія тварин. – 2005. – Т.7. – С.82–89.
16. Маслянюк Р.П. Роль иммунных реакций при онкологических новообразованиях / Р.П.Маслянюк, В.Ф. Шекель // Матер. Междунар. научн. конф. – Витебск. – 2006. – С.42–45.
17. Маслянюк Р.П. Взаємодія імунокомпетентних клітин з клітинами пухлин / Р.П. Маслянюк, В.Ф.Шекель // Біологія тварин. – 2005. – Т.7. – С.53–59.
18. Маслянюк Р.П. Імуноотропні препарати при інфекційних хворобах тварин / Р.П.Маслянюк, Б.М.Куртяк, Л.Я.Божик // Наук. вісник ЛНУВМтаБТ. – 2010. – Т.12 (44). – С.146–152.
19. Машковський М.Д. Препараты, корригирующие процессы иммунитета (иммуномодуляторы, иммунопротекторы) / М.Д.Машковський // Лекарст. средства. Пособие для врачей – М., 1993. – С.192–209.
20. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства нового поколения, используемые для иммунореабилитации / А.А.Михайлова // Inst. Immunohabil. – 1996. – №2. – Р. 27–31.
21. Никитенко А.М. Роль иммуномодуляторов в коррекции иммунобиологической реактивности и в профилактике гемобластозов животных / Автореф. дис. д-ра вет. наук. – Казань, 1990. – 42 с.

22. Петров Р.В. Радиационная иммунология и трансплантация / Р.В.Петров, Ю.М.Зарецкая. – М., 1970.
23. Петров Р.В. Иммунодепрессоры / Р.В.Петров, В.М.Нанько. – М., 1971. – 161 с.
24. Петров Р.В. Контроль и регуляция иммунного ответа / Р.В.Петров, Р.М.Хайтов, В.М.Нанько. – М., 1981.
25. Петров Р.В. Оценка иммунного статуса человека / Р.В.Петров, Ю.М.Лопухин, А.Н.Чередеев // Метод. рекомендации. – М., 1984.
26. Петров Р.В. Искусственные антигены и вакцины / Р.В.Петров, Р.М.Хайтов // М., 1998.
27. Пинегин Б.В. Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии / Б.В.Пинегин, А.В.Никрасов, Р.М.Хайтов // Труды 4-го конгресса РААКИ. – М., 2001. – Т.1. – С.334–348.
28. Северин С.З. Современные проблемы аллергологии иммунологии и иммунофармакологии / С.З.Северин, Е.Ю. Москальова // Тр. 4-го конгресса РААКИ. – М., 2001. – Т.1. – С.96–109.
29. Утешев Б.С. Ингибиторы биосинтеза антител /Б.С.Утешев, В.А.Бабичев. – М., 1974.
30. Хайтов Р.М. Экспериментальный анализ практически значимых проблем трансплантации кроветворных тканей облученным реципиентам / Автореф. дис. д-ра мед.наук. - М., 1972.
31. Хайтов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применение / Р.М.Хайтов, Б.В.Пинегин // Иммунология. – 1999. – №1. – С.31–36.
32. Хайтов Р.М. Методические указания по испытанию новых иммуномодулирующих лекарственных средств / Р.М.Хайтов, Б.В.Пинегин, Т.В.Латышева // Ведом. научн. центра эксперим. и гос. контроля лекарств. средств. – 2002. – №1. – С.11–21.
33. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения / Р.В.Хайтов, Б.В.Пинегин, Х.М.Исташов // Клин. медицина. – 1996. – №8. – С.7–12.
34. Хайтов Р.М. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических средств. – М., 2000. – С.33–38.
35. Benjamin J.C. Cytokines in immunity and allograft rejection/ J.C.Benjamin // Crit.Rev.Immunol. – 2002. – V.22. – P. 268–280.
36. Ganz T. Antimicrobial polypeptides / T.Ganz // J. Leukoc. Biol. – 2007. – V.75. – P.18–26.
37. Ganz T. Antimicrobial peptides of vertebrates / T.Ganz, R.Lehrer // Curr. Opin. Immunol. – 1998. – V.10. – P.41–44.
38. Gennaro R. Structural feature and biological activities of the cathelicidin-derived antibacterial peptides / R. Gennaro, M. Zannetti // Biopolymes. – 2000. – V. 479. – P. 203–218.
39. Gill J. Thymus generation and regeneration / J. Gill, M. Malin, J. Sutherland // Immunol. Rev. – 2003. – V.195. – P. 28–50.

40. Nelson R.P. Immunomodulation immunology: orag and bone marrow / R.P. Nelson // J. Agromed. – 1997. – V.4. – P. 720–732.
41. Shier A.F. Chemokine signalling: Rules of attraction / A.F.Shier // Curr. Biol. – 2003. – V.13. – P.192–194.
42. Simone S.J. Update on primary immunodeficiency: defect of lymphocytes / S.J.Simone // Clin. Immunol. – 2003. – V.100. – P.109–118.
43. Yeaman M.R. Mechanisms of antibacterial peptide action and resistance / M.R.Yeaman // Pharmacol. Rev. – 2003. – V.55. – P.27–95.
44. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organism / M.Zasloff // Nature. –2002. – V.415. – P.389–397.

Summary

The article gives a review of contemporary data about classification of immunomodulators, their mechanism of action and their clinical importance in human and animal organisms.

Рецензент – д.вет.н., професор Головач П.І.