

Красочко П.А., доктор ветеринарных наук, профессор

Гусева Е.В., кандидат ветеринарных наук, Заслуженный врач России

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н.Вышелесского», г.Минск

ПРИНЦИПЫ СТИМУЛЯЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЖИВОТНЫХ

(Сообщение 1)

Представлен материал о механизме действия иммуностимуляторов, показания к их применению, дан анализ иммуностимуляторов бактериального происхождения

The material about the action mechanism immunostimulashions, indications to their application is presented, the analysis immunostimulashions a bacterial origin is given

Успехи иммунологии последних лет способствовали совершенствованию существующих и получению новых эффективных препаратов для иммунизации человека и животных. Бурное развитие иммунологии, микробиологии, химии (органического и неорганического синтеза), фармакологии и других смежных наук привело к тому, что появилось новое направление в иммунологии – иммунологическая регуляция. Иммунологическая регуляция – это совокупность процессов, определяющих высоту, интенсивность, продолжительность и динамику развития иммунного ответа после антигенного раздражения.

Приемы иммунотерапии, направленные на исправление дефекта иммунорегуляции, можно объединить общим термином «иммунокоррекция». Для обозначения отдельных ее направлений используются такие термины, как «иммунорегуляция», «иммуностимуляция», «иммунопотенцирование» («иммуноадывантная терапия»), «иммуноадаптация», «иммунореабилитация», «иммуносупрессия» /1/.

Под иммуномодуляцией подразумевается медикаментозное, физиотерапевтическое (ультрафиолетовое облучение - УФО, лазер, магнит, дециметровые волны и др.), хирургическое или иное направленное воздействие на иммунную систему в целях усиления, регуляции или снижения иммунной реакции.

Иммуностимуляцию определяют как активацию иммунитета с помощью специализированных средств и способов активной или пассивной иммунизации. Различают специфические и неспецифические виды иммуностимуляции, которые соответствуют либо активации общего клона клеток, либо общему усилению иммунной защиты. Способ иммуностимуляции зависит от характера нарушений в иммунной системе /2/.

Иммунопотенцирование – воздействие на иммунитет с целью активации иммунологических механизмов при помощи иммунопотенцирующих агентов и подходов, к которым отнесены: активация процессов связывания и обработки антигенного материала; созревание иммунокомпетентных клеток, усиление их функции, неиммунологические регуляторные механизмы, в том числе и нейрогуморальные.

Иммуноадаптация - комплекс мероприятий по оптимизации иммунных реакций организма при перемене геоклиматических, технологических, экологических, световых условий обитания животных.

Иммунореабилитация (иммунологическое восстановление) – система мер по возвращению иммунного ответа к исходному, сбалансированному состоянию.

Иммуносупрессия – вид иммунотерапии, направленной на подавление или удаление аутореактивных лимфоцитов, специфически реагирующих на аутоантигены или эффекторных клонов, реагирующих против трансплантированных аллоантигенов и несущих их клеток. Применяется при лечении аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний, а также при трансплантации органов и тканей, включая костный мозг.

Иммуномодуляторы в наши дни имеют довольно широкий диапазон использования и применения с целью активизации угнетенных звеньев иммунной системы при врожденных или приобретенных иммунодефицитах, стимулируют поствакцинальный иммунитет и применяются как средство регуляции функции иммунной системы в норме и патологии /2/.

Общим для всех иммуномодуляторов-стимуляторов является активизация иммунокомпетентных клеток — макрофагов, различных субпопуляций лимфоцитов, а также гуморальных факторов иммунной системы — комплемента, пропердина, лизоцима, интерферона, бета-лизинов, нормальных антител /3/.

Под активизацией иммунокомпетентных клеток подразумеваются изменения, быстро наступающие в них под влиянием внешнего сигнала (антигенов, митогенов, медиаторов). Объектом активизации могут быть все виды иммунокомпетентных клеток — субпопуляции лимфоцитов — Т-хелперы, Т-киллеры, Т-супрессоры, Т-эффекторы, Т-усилители, В-хелперы, В-супрессоры, субпопуляции В-лимфоцитов — В₁, отвечающих за Т-независимые антигены без участия Т-хелперов и В₂, отвечающие только за Т-зависимые антигены при участии Т-клеток.

В-хелперы оказывают помощь Т-лимфоцитам в инактивации перевиваемых несингенных стволовых клеток и способствуют активации Т-лимфоцитов митогенами.

В-супрессоры подавляют пролиферацию В-лимфоцитов костного мозга, стволовых кровяных клеток, Т- и В-лимфоцитов селезенки и лимфатических узлов.

Т-эффекторы — это клетки, которые осуществляют клеточные формы иммунного ответа (реакция гиперчувствительности замедленного типа, отторжения трансплантата, противоопухолевой и противовирусный иммунитет).

Т-хелперы включают В-лимфоциты в пролиферацию и дифференцирование, обеспечивающее накопление соответствующего клона зрелых антителопродуцентов.

Т-усилители — разновидность Т-хелперов, у которых активность направлена на усиление функции Т-эффекторов, супрессоров и других клеток.

Т-супрессоры тормозят включение В-лимфоцитов в пролиферацию и дифференцирование и, следовательно, тормозят выработку антител различных классов, тормозят развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, обеспечивают становление и поддержание иммунологической толерантности /5/.

Активизация иммунокомпетентных клеток характеризуется разнообразием проявлений. Это и выделение продуктов жизнедеятельности клеток во внешнюю среду (лектинов) и изменение процента розеткообразующих клеток той или иной специфичности в популяции лимфоцитов крови. Морфологические признаки активизации — изменение размера клеток, включение различных индикаторных веществ и частиц, появление “складок” на клеточной поверхности. Ранними признаками активации лимфоцитов является образование “пятен” или “шапочки” на клеточной мембране. При воздействии митогенов на Т-лимфоциты удавалось обнаружить образование “пятен” через 1-2 минуты контакта и “шапочки” через 2-30 минут. Вслед за этим, в пределах 15 минут происходит эндоцитоз иммунных комплексов. Кроме того, начальная стадия активации характеризуется изменением электрических параметров лимфоцитов, которые могут быть определены в клеточной взвеси. Изменение электрических свойств мембраны лимфоцитов при активации связаны с повышением ее проницаемости для ионов, возникновением некоторых биохимических процессов в мембране, изменениями в ее микроструктуре /5, 9/.

Макрофаги также в значительной степени подвержены активации. Активированными считают в первую очередь функционально измененные макрофаги, которые приобрели повышенную способность к фагоцитозу, усиленную цитотоксичность относительно опухолевых или иных чужеродных клеток, повышенную способность образовывать медиаторы, в том числе интерлейкин-1. Одним из самых ранних признаков активации макрофагов является “окислительный взрыв”, сопровождающийся накоплением и выделением в среду актив-

ных форм кислорода — H_2O_2 , OH^\cdot , O_2^\cdot . Эта реакция развивается под влиянием различных активаторов — мурамилпептида, липополисахаридов, зимозана, иммунных комплексов. Среди ранних признаков активации макрофагов следует назвать также изменение электрических свойств клеток. Так, под воздействием суммы лимфокинов наблюдается гиперполяризация мембраны макрофагов с последующей деполяризацией, снижением поверхности заряда до 70-80% от исходного уровня и восстановлением свойств мембраны через 2 часа. В макрофагах под воздействием активатора очень быстро происходят и некоторые биохимические (ферментативные) перестройки клеток. Так, быстрое, в течение 1 часа, повышение активности транскламиназы, аденилатциклазы. Поздними признаками активации макрофагов является повышение уровня некоторых внутриклеточных ферментов — щелочной фосфодиэстеразы, кислой фосфатазы, бета-глюкуронидазы. Кроме того, повышается уровень некоторых секретируемых ферментов — лизоцима, коллагеназы, эластазы. В активированных макрофагах снижается активность экто-5-нуклеотидазы /5, 6/.

Кроме воздействия на иммунокомпетентные клетки иммуностимулирующие препараты воздействуют и на гуморальные факторы иммунитета. При этом усиливается биосинтез иммуноглобулинов, повышается бактерицидная, комплементарная и лизоцимная активность сыворотки крови, активизируется пропердиновая система крови. Многие иммуностимулирующие препараты являются индукторами интерферона /8/.

При применении иммуномодуляторов необходимо учитывать клинические показания и состояние иммунной системы, при этом должны соблюдаться следующие положения:

- Обязательная оценка характера иммунных нарушений у больных животных.
- Необходимость определения степени выраженности иммунных расстройств.
- Влияние на зависимость изменения иммунных показателей от возраста, биоритмов больного животного и других причин.
- Не самостоятельное применение, а дополнение традиционной этиотропной терапии.
- Иммунотропные эффекты традиционных лекарственных веществ.
- Внимание на мишени действия иммуномодуляторов.
- Учет побочных реакций.
- Одинаковая профильность действия модуляторов наблюдается при различных заболеваниях, но только при наличии однотипных иммунных расстройств.
- Выраженность эффекта коррекции в остром периоде выше, чем в стадии ремиссии.
- Продолжительность устранения иммунных нарушений зависит от свойств препаратов и характера заболевания.
- При многократном применении иммуномодуляторов спектр их действия сохраняется, эффективность увеличивается.
- Иммуномодуляторы не влияют на неизмененные иммунные показатели.
- Препарат полностью реализует свои эффекты только в оптимальной дозе.
- Необходимо наблюдение для учета эффективности действия иммуномодулятора.

В настоящее время исследователями различных стран мира проведена огромная работа по конструированию иммуномодуляторов, а также использованию новых препаратов для активизации иммунитета, применения их с целью терапии и различных заболеваний животных.

В связи с наличием большого количества препаратов, обладающих иммуностимулирующим действием, возникает необходимость их систематизации и классификации. Наиболее удачной в настоящее время является попытка классификации иммуностимуляторов по их происхождению. При этом иммуностимуляторы делят на группы — биологического и химического происхождения /1, 7/.

К биологическим иммуностимуляторам относятся бактерии или препараты бактериальной природы (анаэробные коринебактерии, вакцина, БЦЖ, *V. pertussis*, *Br. abortus*, бактериальные липополисахариды), дериваты дрожжей и грибов (зимозан, глюкан, адетоксан), препараты растений (хлорофиллипт, экстракт элетеурококка, настойки женьшеня, лимонника и т.д.), продукты пчеловодства (препараты, изготовленные из прополиса, маточного молочка, пыльцы и перги), препараты животного происхождения (Т- и В-активины, тималин, тимоген, взвесь плаценты, АСД, тканевые препараты по Филатову и т.д.).

К химическим стимуляторам относят депонированные адьюванты (соединения алюминия, магния, цинка, меди, серебра), неполный адьювант Фрейнда, искусственные полиэлектролиты, синтетические полинуклеотиды, нуклеинат натрия, левамизол, дибазол, тилорон.

В настоящей статье мы представим краткую характеристику используемых биологических иммуностимуляторов бактериального происхождения.

Имуностимуляторы из цельных бактерий

В процессе изучения влияния на иммунную систему иммуностимуляторов в качестве первых препаратов служили инактивированные или живые цельные бактерии. В настоящее время для коррекции иммунитета широко используют различные бактериальные препараты на основе аэробных, анаэробных бактерий и дрожжей.

Из изучаемых бактериальных иммуностимуляторов положительный эффект на организм животных оказали препараты из *Mycobacterium bovis* (вакцина БЦЖ), *Mycobacterium phlei*, *Corinebacterium parvum*, *Propionobacterium acnes*, *Bordetella pertussis* (коклюшная вакцина), *Bacillus alvei* и др.

Все бактериальные иммуностимуляторы обладают мощными иммуностимулирующими свойствами, обусловленными наличием в составе бактерий липополисахаридов, липидов, тейхоевых и нуклеиновых кислот и т.д.

Введение животным бактериальных иммуностимуляторов способствует активизации Т- и В-системы лимфоцитов, фагоцитоза, неспецифических гуморальных термостабильных и термолабильных факторов иммунитета, повышению уровня нормальных антител и иммуноглобулинов. Одновременное их введение с вирусными и бактериальными вакцинами оказывает выраженное адьювантное действие, что приводит к существенному повышению титров антител к возбудителям вирусных и бактериальных инфекций. Кроме того, бактериальные иммуностимуляторы являются индукторами интерферона.

Механизм действия бактериальных иммуностимуляторов из *Mycobacterium bovis* (вакцина БЦЖ), *Mycobacterium phlei*, *Corinebacterium parvum*, *Propionobacterium acnes*, *Bordetella pertussis* (коклюшная вакцина), *Bacillus alvei* на организм животных достаточно изучен. При этом установлено, что механизм их действия, что было подтверждено Р.В. Петровым и Г.И. Марчуком (1989) при разработке математической модели действия иммуностимуляторов полученных на основе различных бактериальных препаратов.

Бактериальные липополисахариды (ЛПС)

Число сообщений об изучении различных липополисахаридов, многочисленно обобщимо и продолжает интенсивно нарастать. Особенно активно изучаются липополисахариды грамотрицательных бактерий, в оболочке которых содержится до 15 – 40% ЛПС. Полисахаридные препараты вызывают, несомненно, наибольший интерес среди средств неспецифической стимулирующей терапии.

Рассматривая механизм неспецифического иммуностимулирующего действия компонентов микробных клеток, большинство авторов считают, что они преимущественно действуют на популяцию В-клеток, а также активируют синтез неспецифических иммуноглобулинов. Взаимодействие ЛПС со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов сопровождается увеличением поступления ионов кальция внутрь этих клеток с последующим быстрым увеличением уровня циклического гуанидинмонофосфата и мед-

ленным нарастанием уровня циклического аденозинмонофосфата. Увеличение активности названных нуклеотидов приводит вначале к пролиферации /активность у ГМФ/, а затем к дифференцировке /активность у АМФ/ лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины / 8/.

Из имеющихся в арсенале иммуностимулирующих препаратов, бактериальные липополисахариды являются одними из наиболее действенных. В клинической иммунологии широкое применение получили такие препараты, как продигиозан из *Bact. prodigiosus*, пирогенал из *Ps. aeruginosa*, сальмозан из бактерий группы *Salmonella* и др. Дозировка в 1-2 мкг/кг живой массы животных при применении животным парэнтерально вызывает очень сильную ответную реакцию, сопровождается отеком легких, тахикардией, общим угнетением, зачастую заканчивается летальным исходом. Такое положение обусловлено тем, что бактериальные липополисахариды (продигиозан, пирогенал, сальмозан) получены из условно-патогенных микроорганизмов животных и даже за небольшой период постнатального развития иммунная система сенсibilизирована антигенами этих бактерий, поэтому на введение даже небольшой дозы липополисахарида организм отвечает реакцией гиперчувствительности немедленного типа, то есть анафилактическим шоком. Бактериальные липополисахариды используются для неспецифической профилактики и терапии респираторных заболеваний, однако широкого распространения не получили из-за их высокой реактогенности /8/.

Таким образом, иммуномодуляторы (иммуностимуляторы) оказывают на иммунную систему организма животных значительное влияние, особенно на клеточное звено, повышают активность иммунокомпетентных клеток, создают устойчивость организма к воздействию инфекционных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник, Н. Н. Иммуотропные препараты / Н. Н. Дранкин, Ю. А. Гриневич, Г. М. Дзизик. – Киев: Здоров'я, 1994. – 228 с.
2. Карпуть, И. М. Иммунные дефициты: внутренние болезни животных / И. М. Карпуть; под ред. Г. Г. Щербакова, А. В. Коробова. – М.: Лань, 2002. – С. 374 – 379.
3. Шляхов, Э. Н. Стимуляция поствакцинального иммунитета / Э. Н. Шляхов, В. Ф. Кику. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 200 с.
4. Лазарев, Д.И. Стимуляторы иммунитета / Д. И. Лазарев., Е. К. Алехин. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
5. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Л. Йергена. – М.: Медицина, 1990. – Т. 3. – 528 с.
6. Коляков, Я. Е. Ветеринарная иммунология / Я.Е. Коляков. – М.: Агропромиздат, 1986. – 272 с.
7. Красочко, П. А. Современные подходы к классификации иммуномодуляторов / П. А. Красочко // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология и санитария. – 2006. – № 2. – С. 35-40
8. Красочко, П.А. Иммунитет и его коррекция в ветеринарной медицине / П. А. Красочко, В. С. Прудников, О. Г. Новиков [и др.] // Смоленск: Смоленская городская типография, 2001. – 324 с.