

Д. м. н., профессор А. А. ШОРТАНБАЕВ

ИММУНОЛОГИЯ

Анализируя современное состояние иммунологической науки в мире, можно определить несколько приоритетных направлений фундаментальных и прикладных исследований:

1. Изучение молекулярных и клеточных механизмов развития иммунопатологии:

- механизмы возникновения первичных и вторичных иммунодефицитов;
- роль иммунной системы в противоинфекционной защите (ВИЧ-инфекция, туберкулез, ассоциации возбудителей различных инфекций);
- механизмы развития аллергопатологии и аутоиммунных заболеваний;
- роль иммунной системы в онкогенезе.

2. Повышение эффективности диагностики иммунопатологических состояний:

- создание высокочувствительных диагностикумов для выявления патологии на молекулярно-генетическом уровне;
- создание экспресс-диагностикумов для эпидемиологического мониторинга иммунопатологических состояний.

3. Иммунофармакология и иммунореабилитация:

- создание новых иммунотропных препаратов, изучение механизмов их действия, оценка эффективности при различных заболеваниях;
- новые подходы к созданию вакцин, разработка путей повышения эффективности вакцинации при различных заболеваниях (инфекционных, аллергических, опухолевых).

4. Изучение роли факторов окружающей среды в формировании иммунопатологии.

5. Изучение взаимодействия трех основных регуляторных систем организма: нервной, иммунной и эндокринной.

6. Иммуногенетические исследования.

Проблемами иммунологии занимаются многие научные центры, клиники и университеты. Издается более 50 периодических изданий, посвященных проблемам иммунологии. Ежегодно проводятся съезды, симпозиумы и конференции по отдельным направлениям этой науки.

Цитокины и иммунитет. Одним из наиболее активно развивающихся направлений фундаментальной иммунологии является изучение

регуляции иммунных реакций с помощью медиаторов иммунной системы – цитокинов, к которым относятся интерлейкины, интерфероны, колонистимулирующие факторы и др. в норме и при различных заболеваниях. Проблема изучения роли цитокинов все усложняется в связи с тем, что общее количество идентифицированных цитокинов превышает 300, а число интерлейкинов достигло 32. Информация о первых восемнадцати интерлейкинах достаточно полно представлена в литературе. Изучением структуры, функций, роли цитокинов в патогенезе различных заболеваний занимаются такие иммунологические центры как Центр иммунной регуляции (Великобритания), Исследовательский центр аллергологии и иммунологии (Йокогама, Япония), Центр биотехнологий (Финляндия), Институт биомолекулярной медицины (Нью-Йорк, США).

Изучена роль различных цитокинов в патогенезе наиболее распространенных иммуно-опосредованных заболеваний – болезней инфекционно-воспалительного генеза, ассоциированных с второй иммунной недостаточностью (хронические неспецифические воспалительные заболевания бронхолегочной системы, заболеваний ЖКТ, урогенитального тракта, кожи, гнойно-воспалительные заболевания различной локализации). Проведена систематизация цитокинов по их влиянию на воспаление, выделены группы цитокинов с провоспалительным и противовоспалительным действием. Изучено влияние цитокинов на характер воспалительной реакции (эксудативное или пролиферативное).

В настоящее время делаются попытки анализа соотношения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в качестве прогностического критерия течения целого ряда заболеваний.

Значительно меньше, особенно при патологии, изучены ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-24, ИЛ-26 с субсемейством, ИЛ-28А, ИЛ-28В, ИЛ-29 (семейство ИЛ-10), ИЛ-21 (семейство ИЛ-2), ИЛ-23, ИЛ-27 (семейство ИЛ-12), а также ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17Д, ИЛ-17Е, ИЛ-17F, ИЛ-25 (семейство ИЛ-17). Идентифицированы также ИЛ-31 и ИЛ-32, которые пока еще не включены в состав какого-либо из известных

семейств. Перечисленные интерлейкины отличаются не только разнообразием биологических эффектов, но и способностью взаимодействовать с различными рецепторами.

На настоящий момент детализированы механизмы развития ряда аллергических заболеваний на молекулярном уровне, в частности, установлена роль цитокинов, участвующих в регуляции взаимодействия между Th1 и Th2 клетками (ИЛ-2, INF- γ , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10).

В последнее время стало известно, что вновь идентифицированные цитокины также способны активно влиять на формирование и течение аллергических заболеваний. К таким интерлейкинам прежде всего относятся члены семейства ИЛ-10 (ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-21, ИЛ-24, ИЛ-26); семейства ИЛ-17 (ИЛ-17, ИЛ-17F, ИЛ-17C), субсемейства - ИЛ-28А, ИЛ-28В, ИЛ-29, продуктами которых являются не только лимфоциты, но и другие клетки системы иммунитета. Указанные цитокины способны регулировать синтез IgE при помощи как прямых, так и опосредованных механизмов с возможностью негативной и позитивной регуляции. Прямое влияние проявляется преимущественно в увеличении продукции цитокинов Th2-лимфоцитами, повышении экспрессии генов для ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, в усиении активности В-лимфоцитов, опосредованное – усиление распознавания аллергенов антиген-распознающими клетками и повышением продукции INF- γ , который также является важным регулятором синтеза IgE.

Особый и вполне оправданный интерес в плане понимания патогенеза атопических аллергических заболеваний представляет ИЛ-25 (ИЛ-17E), который относится к семейству ИЛ-17 и благодаря своим биологическим свойствам с полным основанием может рассматриваться как кандидат на роль основного медиатора аллергии немедленного типа.

Еще два члена семейства ИЛ-17 – ИЛ-17A и ИЛ-17F, которые также обладают провоспалительными свойствами, могут включаться в воспалительные процессы в легких путем привлечения нейтрофилов. Кроме этого, указанные цитокины способны индуцировать продукцию цитокинов Th2-лимфоцитами и вызывать развитие эозинофилии. Изучается роль ИЛ-18 в аллергии и аутоиммунитете. Показано, что нарушение выработки ИЛ-18 при наличии генетической

предрасположенности может привести к усилиению работы Th1-хелперов.

Наиболее активно изучается роль ИЛ-28А, ИЛ-28Б, ИЛ-29 в реализации механизмов врожденного иммунитета.

Активно пополняется и перечень известных провоспалительных цитокинов, которые способны принимать участие в развитии воспаления различного генеза. В этом плане представляют интерес ИЛ-21, ИЛ-24, ИЛ-32. Следует обратить внимание, что провоспалительное действие этих цитокинов может осуществляться с участием различных механизмов. Например, провоспалительное действие ИЛ-21 не связано с привлечением нейтрофилов.

При аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, СКВ, ССД, реактивные артриты, рассеянный склероз и др.), по данным большинства авторов, выявлена повышенная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α). Интересным является изучение ассоциации повышенной продукции различных цитокинов с развитием отдельных аутоиммунных заболеваний (например, ИЛ-1 β ассоциирован у больных с ССД с развитием синдрома Рейно, ИЛ-4 и TNF- α – с наличием телеангиоэктазии, склеродактилии и поражением ЖКТ), что может служить дополнительным критерием в диагностике этих заболеваний.

Большое количество исследований цитокинового статуса проводится в области онкологии. Это связано с неоднозначностью изменений цитокинового профиля при опухолях. Так, при развитии ряда опухолей отмечается повышение продукции ряда цитокинов (TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-1 β). В связи с этим рядом авторов предлагается использовать определение этих цитокинов в качестве показателей факторов риска развития опухолей (например, увеличение биоактивного ИЛ-1 β является показателем фактора риска развития множественной миеломы). Помимо этого доказана роль некоторых цитокинов в развитии клинических проявлений паранеопластических процессов (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.).

В то же время показана роль дефицита различных цитокинов в патогенезе развития опухолевого роста (ИЛ-2, ИЛ-10, IFN- γ), при этом сами опухолевые клетки могут снижать продукцию отдельных цитокинов (например, опухолевые ганглиозиды ингибируют пролиферацию клеток ИЛ-2-зависимой линии).

Кроме того, выявлено, что в некоторых случаях продуцентами цитокинов могут являться сами опухолевые клетки (ИЛ-2, ГТФ- β), причем на некоторых из них появляются рецепторы к этим же цитокинам (например, к ИЛ-2). В этом случае применение препаратов цитокинов приводит к росту опухоли. В связи с этим крайне важно при проведении цитокиновой терапии опухолей диагностировать наличие рецепторов к цитокинам на клетках.

Другим активно развивающимся направлением в этой области является изучение роли дендритных клеток (ДК) в противоопухолевой защите. Исследованиями в этой области занимаются такие центры как Институт клеточных биотехнологий (Швейцария), Университет Амстердама (Нидерланды), Европейский институт онкологии (Милан, Италия), Национальный институт радиологических исследований, (Япония), Гарвардский медицинский Университет (США). Известно, что дендритные клетки, в отличие от макрофагов, постоянно экспрессируют на мембране белок В7, который необходим для активации и созревания Т-киллеров, являющихся главными эфекторными клетками в противоопухолевой защите. Современные исследования в области изучения дендритных клеток предполагают также, что противоопухолевый эффект дендритных клеток обеспечивается продукцией ИЛ-27.

Еще одним интересным направлением онкоиммунологии является изучение генов, ответственных за синтез различных цитокинов при опухолях. Так, у больных с агрессивным течением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) выявлена повышенная частота встречаемости мутантных вариантов генов, кодирующих TNF- α и TNF- β , что может явиться прогностическим критерием агрессивности ХЛЛ.

Клиническое применение препаратов цитокинов и моноклональных антител. В связи с достаточной изученностью регуляторной активности ряда цитокинов на современном этапе развития иммунологии, бесспорным является то, что имеются большие перспективы в использовании цитокинов в клинике.

Основными подходами к использованию цитокинов в клинической практике являются: стимуляция иммунного ответа, заместительная терапия, цитокино- и генотерапия рака и иммуно дефицитных состояний, коррекция аллергии и

автоиммунных процессов, антицитокиновая терапия.

На основе рекомбинантных цитокинов уже созданы препараты ИЛ-1 (беталейкин), ИЛ-2 (ронколейкин, пролейкин), ИЛ-12 и рекомбинантные формы интерферонов.

Препараты ИЛ-1 применяются, в основном, при дефицитах макрофагального звена иммунитета и в качестве стимулятора лейкопоэза.

Эффективность препаратов ИЛ-2 показана в лечении гнойно-воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований, деструктивных формах туберкулеза. На современном этапе обсуждается возможность его применения при некоторых аллергических заболеваниях с целью нормализации баланса Th1 и Th2-хелперов.

Традиционной сферой применения препаратов интерферонов являются вирусные и опухолевые заболевания. Тем не менее, в настоящее время дискутируется их применение при других заболеваниях, например, при аллергических состояниях или аутоиммунных заболеваниях.

На современном этапе создания препаратов на основе цитокинов изучается возможность применения антицитокиновой терапии. Это направление реализуется созданием трех видов препаратов: моноклональных антител к цитокинам, рецепторных антагонистов, конкурирующих с цитокинами, и растворимых рецепторов, блокирующих интерлейкины.

Наиболее широко моноклональные антитела (МКА) применяются в онкологической практике. Над созданием таких антител работают такие ведущие научные центры как Институт молекулярной медицины и экспериментальной иммунологии (Бонн, Германия), Институт Иммунологии им. Кеннеди (Великобритания), институт клинической онкоиммунологии (Швейцария), Онкологический центр (Нью-Йорк, США), Университет Чикаго (США), Шанхайский институт Иммунологии (Шанхай, Китай). Так, создан ряд препаратов, мишенью которых являются CD-рецепторы клеток. На основе МКА к CD20 создан препарат ритуксимаб (анти-CD-20-МКА). Причем, для повышения эффективности этого препарата на его основе уже созданы иммунотоксины (конъюгаты с радиоактивными изотопами). Епразумаб – гуманизированное МКА против CD22 антигена, экспрессирующегося на нормальных и злокачественных В-клетках. Алемпзумаб (Кампат,

Campath) – гуманизированное МКА, связывающееся с CD52. Этот антиген широко экспрессирован на нормальных (В- и Т-лимфоцитах, NK-клетках, моноцитах и макрофагах) и злокачественных клетках. Аполизумаб – гуманизированное МКА к HLA-DR. Линтузумаб – МКА против CD33 антигена. CD33 является идеальной мишенью для терапии острого миелолейкоза, так как он экспрессируется примерно на 90% клеток лейкоза и зрелых гемопоэтических стволовых клетках.

Транстузумаб – рекомбинантное МКА, которое связывается с рецептором HER2/neu на поверхности опухолевых клеток многих солидных опухолей.

Препарат алефацепт является белком, связывающимся с CD2 рецептором, даклизумаб – анти-CD25 МКА. На основе растворимого антагониста ИЛ-1 создан препарат адалимаб. Эти препараты применяются при аутоиммунных заболеваниях.

Созданы препараты моноклональных антител к интерлейкинам и иммуноглобулинам. Так, на основе МКА к TNF созданы препараты инфликсимаб и этаперсент. На основе антител к IgE – препарат омализумаб, используемый в лечении атопии. Разработаны также препараты на основе Fab-фрагментов к IgE, препятствующих его взаимодействию с FcεR1.

Изучаются перспективы клинического применения анти-ИЛ-10 антител, антител к $\alpha 1$ -рецептору ИЛ-13, рецепторного антагониста ИЛ-8, МКА к CD-40, МКА к раково-эмбриональному антигену (РЭА), МКА и антагонист рецептора фактора роста тромбоцитов, МКА к CD3, CD25 и рецептору для ИЛ-2, антагонист рецептора ИЛ-5. Так, например, анти-ИЛ-10 МКА предлагаются для применения при лечении злокачественных опухолей; МКА к $\alpha 1$ -рецептору ИЛ-13 перспективны для лечения различных аллергических заболеваний. Рецепторный антагонист ИЛ-8 разработан для лечения заболеваний, связанных с повышенной активностью хемокинов; изучается применение МКА к CD-40 для лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний; МКА против РЭА используются при диагностике и лечении рака прямой кишки; проводятся клинические исследования применения МКА и антагониста рецептора фактора роста тромбоцитов для лечения заболеваний, ассоциированных с нежелательной

пролиферацией клеток эндотелия и неоваскуляризацией; начато исследование МКА к CD3, CD52 и рецептору ИЛ-2 с целью подавления иммунных реакций, направленных на отторжение трансплантата. Антагонист рецептора ИЛ-5 ингибирует в эксперименте связывание ИЛ-5 с его рецептором на эозинофилах.

Еще одним новым направлением в цитокинотерапии является использование малых пептидов и непептидных синтетических соединений («малых молекул») вместо рекомбинантных цитокинов. Эти соединения, имея значительно меньшую молекулярную массу, обладают теми же биологическими эффектами, что и замещаемый цитокин. Развитие этого направления обусловлено как более низкой стоимостью получения «малых молекул», так и снижением вероятности возникновения аллергических реакций при применении более крупных пептидов.

Новые перспективные направления развития иммунологии

Перспективы вакцинации. Перспективным направлением в области иммунопрофилактики является усовершенствование эффективности вакцинации. Исследованиями в данном направлении занимаются Институт молекулярной вирусологии (Мюнхен, Германия), Национальный институт инфекционных болезней (Токио, Япония), Институт биомедицины (Гетеборг, Швеция), Исследовательский центр проблем вакцинации (США), Калифорнийский Университет (США), Центр развития вакцинации (Балтимор, США), Институт иммунологии и молекулярной патологии (Лондон, Великобритания), Институт протеиновой биохимии (Неаполь, Италия), НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, (Москва, Россия), НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН, (Москва, Россия).

На современном этапе развития иммунологии путем совершенствования вакцинации реализуются по нескольким направлениям.

Первое – создание вакцин нового поколения, обладающих высокой иммуногенностью. Новые вакцинные кандидаты создаются на основе молекулярных технологий, включающих использование рекомбинантных протеинов, пептидов, ДНК, вирусоподобных частиц и рекомбинантных вирусов. Микрокапсулированные вакцины представляют

собой биодеградирующие микросферы, которые, с одной стороны, предохраняют антиген от вредного влияния окружающей среды, а с другой – распадаются и освобождают антиген в заданное время.

Принцип создания генноинженерных (векторных) вакцин заключается в том, что в геном живых аттенуированных вирусов, бактерий, дрожжей или клеток эукариотов встраивается ген, кодирующий образование протективного антигена того возбудителя, против которого будет направлена вакцина. Примером векторных вакцин может служить вакцина против опухолей, ассоциированных с вирусом папилломы человека, в которой в качестве вектора используется *Listeria monocytogenes*; вакцина против adenокарциномы с повышенной экспрессией РЭА, в которой в качестве вектора используется вирус птичьей оспы. Интересными являются работы исследователей из США, которые генетически изменили ВИЧ и поместили его в «конверт», созданный другими вирусами. Такая комбинация запрограммирована на мембранный белок раковых клеток, который обычно препятствует взаимодействию противораковых лекарственных препаратов с опухолевой клеткой.

С целью усиления эффекта вакцинации используют также конъюгацию антигена с форсифицирующим компонентом. В этом направлении работают российские ученые из Института Иммунологии МЗ РФ, Института Иммунологии Федерального Управления «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ, НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск). В качестве такого компонента предлагается использовать иммуномодулятор полиоксидоний. В комплексе с этим препаратом уже созданы вакцины гриппол (грипп), вичрепол (ВИЧ-инфекция), бесклеточная коклюшная вакцина (БКВ-ПО), вакцина против гепатита А (ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ-6), вакцины на основе отдельных аллергенов растений БЕРПОЛ, ТИМ-ПОЛ, ПОЛПОЛ (березы, тимофеевки, полыни).

Второе направление включает поиск и конструирование заданных антигенных структур для последующего создания вакцин и сывороток. Так, например, сконструированы основные капсидные белки L-1, имитирующие конформационные нейтрализующие эпигены вирусов папилломы.

Третьим направлением, интенсивно развивающимся в самое последнее время, является раз-

работка противоопухолевых вакцин. Одними из наиболее перспективных являются исследования по идентификации и мониторингу потенциально иммуногенных антигенных структур, связанных с опухолью, с целью конструирования вакцин. Так, рекомендуется применение моноклональных антител к фибрину в лечении опухолей, содержащих фибрин; разработаны антидиодиптические вакцины, содержащие антитела к ганглиозидам, предлагаемые для лечения опухолей с повышенной экспрессией ганглиозидов; гибриды α-фетопротеина с цитотоксинами предполагается использовать в создании вакцин для лечения рака молочной железы; вакцина на основе белков кислой фосфатазы перспективна при лечении рака предстательной железы; в лечении гепатомы изучали применение конъюгата МКА 3G11 с лидамицином. В лечении миелолейкозов предложено вакцинировать больных донорскими лимфоцитами, несовместимыми по HLA-A2, после их культивирования с опухолевым антигеном лейкозных клеток CD68. Инсулиноподобный фактор роста (ICF-IP) повышенно экспрессируется на многих типах опухолевых клеток, в связи с чем предлагается применение гуманизированных АТ, блокирующих этот рецептор.

Отдельным направлением можно считать создание вакцин на основе дендритных клеток (ДК) и белков теплового шока. Перспективным является комплексирование ДК с опухолевыми антигенами. Сообщается о разработке вакцин на основе ДК, нагруженных мРНК опухолевых клеток, для лечения рака предстательной железы, меланомы, adenокарциномы. В лечении меланом также предложено использовать ДК, нагруженные B16-F10 антигеном меланомы. Для лечения нейробластом разработана вакцина на основе ДК с ганглиозидом GD-2, для лечения сарком – ДК, конъюгированные с пептидами саркомы.

Для усиления иммуногенности ДК-вакцин предлагается использовать белки теплового шока, связанные с мембраной опухолевых клеток. В частности, сделана попытка применения этого метода при лечении мастоцитомы, что привело к снижению роста опухолевых клеток, а в некоторых случаях – к самопроизвольному прекращению роста опухоли.

Еще одним новым направлением в создании противоопухолевых вакцин можно считать создание антидиодиптических вакцин, имитирующих

структуре опухолевого антигена и тем самым стимулирующих противоопухолевый иммунитет. Описана индукция иммунитета к p53 и устойчивости к опухолевому метастазированию с помощью антиидиотипической вакцины p53.

Микрочипы в иммунологии. Последние достижения в сфере высоких технологий (создание микрочипов) позволяют расшифровать патогенез различных заболеваний. Так, например, внедрена технология микрочипов для поиска экспрессирующихся в эпителиальной выстилке бронхов человека генов, деятельность которых регулирует продукцию ИЛ-4 и ИЛ-13. В области аллергологии наиболее показательные результаты были получены в опытах на линиях животных с заданными свойствами. Было установлено, что полиморфизм генов фрагмента системы комплемента С5а ассоциирован с гиперчувствительностью дыхательных путей, обусловленной воздействием аллергена. При моделировании бронхиальной астмы путем сенсибилизации овальбумином и *Aspergillus fumigatus* был выявлен 291 ген, уровень экспрессии которых обычно возрастает на фоне введения обоих антигенов. Наиболее выраженная активация обнаружена для генов аргиназы I, аргиназы II и катионного транспортера кислот 2. Учитывая высокий уровень экспрессии этих генов в эпителиальной выстилке дыхательных путей больных бронхиальной астмой, ученые выдвинули гипотезу о патогенетической значимости указанных молекул в ее развитии. При изучении активированных тучных клеток человека установлено, что наиболее выраженная экспрессия характерна для гена активина A. Сравнив титры активина A у мышей с бронхиальной астмой и мышей с дефицитом тучных клеток, доказано, что активин A играет важную роль в гипертрофии гладкомышечных стенок дыхательных путей.

Еще одной перспективой применения микрочипов является идентификация специфичности генов ряда клеток (тучных клеток, эозинофилов и клеток иммунной системы) при разработке новых лекарств. Это поможет предсказать возможный характер побочного действия, обусловленного взаимодействием лекарственного соединения с молекулярной мишенью в том или ином органе. Так, можно будет судить о безопасности препаратов, сопоставив их терапевтический эффект с токсическим влиянием на жизненно важные органы.

Эбзаймология. Интересным направлением научных исследований последних лет является эбзаймология, возникшая на стыке иммунологии, энзимологии, молекулярной биологии, генетической инженерии. Эбзаймы – антитела, обладающие ферментативной активностью. Главными направлениями эбзаймологии являются изучение природных и создание искусственных эбзаймов. На сегодняшний день установлено, что природные эбзаймы могут играть двоякую функцию в защите организма. Так, например, ДНК-азные эбзаймы, концентрация которых увеличивается при аутоиммунной патологии (СКВ, аутоиммунном тиреоидите, реактивном артите), приводят к массовой гибели клеток, что сопровождается циркуляцией комплекса ДНК с белками ядерного матрикса. Выявлено, что ДНК-эбзаймная активность увеличивается с прогрессированием аутоиммунной патологии. На основании этого явления создаются дополнительные возможности диагностики и прогнозирования течения аутоиммунных заболеваний. С другой стороны, обнаружение антител с оксидоредуктазной активностью при некоторых инфекционных заболеваниях подтверждает их участие в окислительно-восстановительных реакциях, направленных на удаление патогена. Аналогичные изменения происходят и у больных с реактивными артритами инфекционной этиологии. С другой стороны, при тяжелых бактериальных инфекциях (бактериальный эндокардит и гноично-воспалительные хирургические заболевания) низкий уровень такой активности может свидетельствовать о вторичном иммунодефиците.

Другим направлением эбзаймологии является получение искусственных эбзаймов. В настоящее время уже получены десятки эбзаймов, катализирующих различные реакции. Недостатком искусственных эбзаймов является их низкая ферментативная активность по сравнению с природными ферментами. В связи с этим ведется активный поиск путей к усовершенствованию каталитических свойств эбзаймов. С этой целью предлагается введение в активный центр эбзаймов функциональных групп, присутствующих в активных центрах соответствующих ферментов (прием «bait and switch» – приманить и включить). Кроме того, активный центр эбзаймов можно изменить методом химической модификации или же оперируя структурой генов, кодирующих антитела.

Область использования эбзаймов крайне широка. Что касается перспектив их применения в иммунологии, то здесь возможно «улучшить» иммунную систему за счет антител, способных катализировать разрушение инфекционных агентов, раковых клеток, токсинов. При этом достаточно введение безвредного конъюгата гаптена для обеспечения длительного катализического эффекта. С целью уменьшения иммунологической несовместимости получаемых моно-клональных антител применяют методы генной инженерии: конструирование «химерных» или «гуманизированных» антител.

Стволовые клетки в лечении болезней иммунитета. Различают несколько типов стволовых клеток: эмбриональные, гемопоэтические, мезенхимальные, стромальные и тканевые. В лечении болезней иммунитета в основном используются гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), которые являются привлекательной мишенью для генной терапии генетических болезней иммунной и гемопоэтической систем. Также имеются перспективы трансплантации аутологичных и аллогенных ГСК для лечения ряда аутоиммунных заболеваний. Целью трансплантации в данном случае является восстановление дефектной лимфоидной популяции из клеток-предшественников, не несущих аутореактивных свойств, после иммуносупрессии, приводящей к сокращению числа аутореактивных лимфоцитов.

В последние 3-5 лет вновь отмечается всплеск интереса к изучению механизмов иммунной супрессии, который одно время угас после многочисленных неудачных попыток клонирования Т-супрессоров. Однако в конце 90х годов было доказано, что свойство иммуносупрессии является индуциальным, более того, одна и та же клетка, например, Tx1 или Tx2, по отношению к одним иммунологическим процессам может выполнять хелперную, а по отношению к другим – супрессорную функцию. Иммуносупрессорную активность, как выяснилось, могут проявлять не только Т-лимфоциты, но и другие типы клеток, в том числе мезенхимальные и гемопоэтические стволовые клетки. В настоящее время показано, что осуществляемые этими клетками механизмы естественной супрессии играют важную роль в регуляции и смене фаз иммунного ответа, а их недостаточность или чрезмерная активация может провоцировать возникновение и/или прогрессию

онкологических и аутоиммунных заболеваний. Изучение клеточных и молекулярных механизмов естественной иммунной супрессии и их роли в иммунопатогенезе целого ряда заболеваний представляет не только теоретический интерес, но и открывает перспективы создания новых лекарственных препаратов, влияющих на течение и исход, в первую очередь, онкологических и целого ряда аутоиммунных заболеваний.

Имеется опыт клинического применения ГСК при системной красной волчанке, ювенильном идиопатическом артите, системном склерозе, болезни Крона и других заболеваниях. Одним из способов совершенствования применения СК является включение необходимых генов в геном ГСК, что расширяет возможности лечения различных наследственных или приобретенных заболеваний.

Развитие иммунологии в Казахстане

В настоящее время иммунологические исследования в Казахстане развиваются по нескольким направлениям:

- На кафедре иммунологии и аллергологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, руководимой профессором Шортанбаевым А.А., в Карагандинской медицинской Академии, а также во многих научно-исследовательских институтах Республики активно ведутся работы по клиническому апробированию иммунотропных препаратов, сопровождаемые исследованиями иммунного статуса соответствующих категорий больных. За период с 2004-2006 г. доля подобных научных работ составила около 70%. К настоящему времени подтверждена клинико-иммунологическая эффективность арглабина (при раке молочной железы), полиоксидония (при гнойновоспалительных раневых осложнениях, псориазе), рекомбинантного ИЛ-1 β (при туберкулезном плеврите, злокачественных новообразованиях), имунофана (при терапии розацеа), иммуномодулина (при туберкулезе легких), рекомбинантного ИЛ-2 (при вирусном гепатите, бронхиальной астме, диффузном токсическом зобе, листериозе), ронколейкина (при распространенном перитоните, хроническом вирусном гепатите, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, бронхиальной астме, туберкулезе), ликопида (при цитомегаловирусной инфекции), интерферона α .

(при тромбоцитопенической пурпуре), реоферона (при раке шейки матки), имудона (при хроническом тонзиллите), индуктора интерферона биологического жидкого (при неревматическом миокардите, герпетической инфекции), рибомунила (у детей с врожденными пороками развития) и т.д. Изучается возможность применения препаратов цитокинов у больных туберкулезом легких, осложненным сопутствующими заболеваниями. При оценке иммунного статуса больных и здоровых лиц применяются современные методы иммунодиагностики (CD-маркеры, цитокиновый профиль, факторы апоптоза);

- начинает развиваться такая перспективная отрасль, как иммунобиотехнология. Разработаны и внедрены в практику лекарственные формы иммуномодулирующих препаратов: арглобин, индуктор интерферона биологический жидкий (ИИБЖ), антиполлин, экдифит; герпетическая вакцина, аллергены из моно- и микст – пыльцы растений; получены иммунореагенты для выявления противомозговых антител и мозговых антигенов; адаптированы к промышленному производству иммунореагенты для серологической диагностики сибирской язвы;

- в настоящее время в Казахстане ведутся исследования по изучению клеточных и молекулярных механизмов иммунологической супрессии в лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии Института молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина. Авторами доказано наличие иммуносупрессорной активности у стволовых гемопоэтических клеток и ведутся исследования на экспериментальных моделях взаимосвязи супрессорной активности этих клеток с параметрами противоопухолевого иммунитета. Проводятся также исследования по изучению роли гемопоэтических стволовых клеток в патогенезе некоторых аутоиммунных заболеваний;

- определенные шаги предприняты и в области нейроиммunoэндокринологии, в частности, отечественными учеными доказана взаимосвязь выраженной изменений иммунной и гипофизарно-надпочечниковой систем при острой кровопотере, подтверждено наличие корреляции между состоянием иммунологических барьеров слизистых с угасанием гормональной функции яичников;

- отечественные ученые включены в обще-мировой процесс изучения патогенетических

механизмов и способов лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. В частности, ведется работа по совершенствованию методов диагностики, профилактики и медико-социальной реабилитации при СПИД-ассоциированных заболеваниях (вирусном гепатите, туберкулезе);

- актуальность аллергопатологии в стране диктует необходимость активизации иммунологических исследований в этом направлении. Научные работы отечественных allergologov, в основном, посвящены разработке новых технологий профилактики и лечения ряда аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, поллинозов, крапивницы и т.д.);

- сотрудниками кафедры иммунологии и allergологии КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова развивается такое социально значимое направление, как исследования в области иммуноэкологии и иммунотоксикологии. Исследования ведутся среди населения экологически неблагоприятных регионов Казахстана и контингента работающих во вредных и опасных условиях производства. Исследуются ферментные реакции лимфоидных органов, количественный и качественный состав иммунокомpetентных клеток, цитокиновый профиль и т.д. условно здоровых лиц и лиц с различной патологией. Так, проведено исследование состояния иммунного статуса, в том числе цитокинового профиля жителей региона влияния ракетно-ядерного полигона. В качестве индикаторного показателя дисбаланса регуляторных механизмов иммунной системы в условиях неблагоприятного сочетанного влияния радиационных и химических факторов предлагается оценка уровня ИЛ-1-РА. Для иммунореабилитации предлагаются, в основном, фитопрепараты и адаптогены местного производства.

- продолжаются также исследования в области иммуногенетики. В частности, в КазНМУ разработаны высоконформативные индивидуальные прогностические иммуногенетические критерии уровня антителообразования у иммунизированных АКДС, адсорбированным стафилококковым анатоксином, столбнячным анатоксином, синегнойным анатоксином, что позволяет использовать на практике прогностические таблицы с целью проведения адекватных мер профилактики и терапии соответствующих инфекционных заболеваний и их осложнений.

Необходимо подчеркнуть, что в иммунологических исследованиях в Казахстане, в силу ряда причин, какими являются отсутствие специализированных научных лабораторий, специализированных биотехнологических производств, нацеленность при проведении научных работ на конкретный прикладной результат с экономическим эффектом отсутствует или представлены крайне бедно такие направления, как молекулярно-генетические и клеточные основы иммунитета, молекулярные и клеточные механизмы аллергических реакций, иммунная биотехнология (вакцины нового поколения, лечебные иммуномодулирующие препараты, диагностикумы), мониторинг иммунного статуса населения, иммунология СПИДа, иммуногенетика человека и животных, иммунофармакология, иммуноэкология и иммунотоксикология, стандартизация и метрологическое обеспечение иммунологических исследований.

Таким образом, в казахстанской иммунологии наблюдается тенденция преобладания прикладных клинических исследований эффективности иммуномодулирующего действия тех или иных иммунотропных препаратов. Это, безусловно, очень важное и нужное для практического здравоохранения направление, однако бесспорна необходимость развития фундаментальных исследований в области иммунологии в нашей стране.

Список использованных источников

- Насонов Е.Л., Карамаев Д.Е.* Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (рутуксимаб) при ревматоидном артрите // Клин. фармакол. и терапия. 2006. № 1. С. 55-58.
- Раймуев К.В., Ищенко А.М., Соловьева Л.Я.* и др. Результаты испытаний рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1 при лечении ревматоидного артрита // Биопрепараты. 2004. № 4. С. 14-17.
- Berger William E.* Monoclonal anti-IgE antibody: A novel therapy for allergic airways disease // 2 Word Congress on Immunopathology and respiratory Allergy, Moscow, May 14-17, 2004 // Int. J. Immunorehabil. 2004. 6. № 2. С. 192-200.
- Тончева А., Янева Д.* Биологические агенты – новый терапевтический подход при ревматоидном артрите // Мед. унив. София: Цент. мед. библ., 2005. 41, № 3. С. 36-44.
- Goldblatt F., Isenberg D.A.* New therapies for systemic erythematosus // Clin. and Exp. Immunol. 2005. 140, № 2. P. 205-212.
- Holgate S.T., Djukanovic R., Casale T., Bousquet J.* Anti-immunoglobulin E with omalizumab in allergic diseases // Clin. and Exp. Immunol. 2005. 35, № 4. P. 408-416.
- Гущин И.С.* Иммуноглобулин Е – мишень противоаллергического действия // Рос. аллерг. ж. 2004. № 1. С. 5-9.
- Chiyo Masako, Shimozato Osamu, Yu Ling, et all.* Expression of IL-27 in murine carcinoma produces antitumor effects and induces protective immunity in inoculated host animals // Int. J. Cancer. 2005. 115. № 3. P. 437-442.
- Холоденко И.В., Ящунская Я.Ю., Якухина Н.А.* и др. Молекулярные механизмы иммуносупрессии Т-лимфоцитов, вызываемой опухолевыми ганглизидами GM₂ и GD₃ // Иммунология. 2004. 25, №3. С. 132-135.
- Van Tendeloo V.F.I., Ponsaets P., Berneman Z.N.* Cancer immunotherapy using RNA-loaded dendritic cells // Clin. and Exp. Immunol. 2003. 134, № 3. P. 378-384.
- Zeng Bo-hang, Li Yu-qing.* Культуры in vitro тканевого иммунитета дендритных клеток // China J. Cancer Prev. and Treat. 2001. 8. №1. P. 78-80.
- Mahnke Yolanda D., Speiser Daniel, Luescher Iammuel F., et all.* Recent advances in tumor antigen-specific therapy: In vivo veritas // Int. J. Cancer. 2005. 113, № 2. P. 173-178.
- Krause Christopher D., Pestka Sidney, Walter Mark R.* Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // Immunol. Rev. 2004, 2002. № 1. P. 8-32.
- Хатов Р.М., Федосеева В.Н., Камышева В.Ф.* и др. Разработка пыльцевых аллерговакцин // Физиол. и патол. иммун. Системы. 2005. 9, №12. С. 31-36.
- Гудима Г.О., Сидорович И.Г., Николаева И.А.* и др. Первая отечественная анти-ВИЧ-вакцина на стадии клинических испытаний // Физиол. и патол. иммун. системы. 2005. 9, №7. С. 107-116.
- Moskalenko Е.П., Пучкова Н.Г., Уразовский С.Ф.* и др. Патоморфология органов иммунной системы при введении коклюшных вакцинных препаратов // 8-ый Междунар. конгресс по иммунореабилитации «Аллергия, иммунология и глобальная сеть». Каннны, 21-24 апр., 2002 // J. Immunorehabil. 2002. 4, №1. С. 91.
- Wang Ji-wei, Hu Zhi-yuan, Chen Ji-ji, Zhang Yang-de.* Исследования по разработке ВИЧ-вакцины // China J. Mod. Med. 2005. 15, № 19. С. 2948-2950, 2955.
- Златев С., Златева Д.* Более эффективная анти-ВИЧ-вакцина возможна // Иммунология. 2004. 25, № 4. С. 244-246.
- Hirohisa Saito, Jun Kanno.* Создание матриц генов, отвечающих за развитие аллергии «за» и «против» технологий микрочипов // Allergy Clin. Immunol. Int. J. Word Allergy Org. Russ Ed. 2006. 1/1. P. 1-8.
- Kim Kyung Jin, Ferrara Napoleone.* Use of Vascular endothelial cell growth factor antagonists // № 02006351.7. Опубл. 11.09.02. Бюл. №02/37.
- Gavilondo Cowley, Jorge Victor, Ayala Vila Marta, et all.* Specific antibody fragments for the human carcinoembryonic antigen // № 03720119.1. Опубл. 09.02.05.
- de Boer Mark, Conroy Leah B.* Method for treating an IgE-mediated disease in a patient using anti-CD40 monoclonal antibodies // № 09/954764. Опубл. 31.05.05.
- Carson Kenneth G., Connor David Thomas, et all.* Substituted quinoxaline derivates as interleukin-8 receptor antagonists // № 09/622423. Опубл. 15.04.03.
- Shirakawa Kamon, Manabe Tadashi.* AntiIL-13 receptor alpha 1 neutralizing antibody // № 02795425.4. Опубл. 25.11.02.
- Cairns A.P., Taggart A.J.* Anti-tumor necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: Two years for experience in Northern Ireland // Ulster Med. J. 2002. 71, № 2. P. 101-105.

Dutartre Patrick. Мультимерные рецепторы: новые мишени для фармацевтической промышленности // J. Soc. Boil. 2001. 195, № 4. P. 437-442.

Laffer Sylvia, Hugbom Erik, Roux Kenneth H. Compound for treatment of allergy and asthma // № 10/108301. Опубл. 17.01.06.

Aboutaam R., Scheinmann P., de Blic J. Лечение антителами против IgE. Перспективы у детей // Rev. fr. allergol. et immunol. clin. 2005. 45, №7. P. 550-554.

Donovan Kathleen A., Lust John A. IL1-β: A new target for myeloma therapy // № 09/821719. Опубл. 08.03.05.

Газимова В.Г., Бушуева Т.В., Казанцева С.В., Лан С.М. Особенности цитокинового звена иммунитета у больных кистозной болезнью молочной железы // Мед. иммунол. 2003. 5, № 3-4. С. 433-434.

Бакиров Е.А., Гирнчук О.В., Макарова О.В., Викторова Т.В. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов TNF-α и TNF-β у больных хроническим лимфолейкозом // Цитокины и воспаление. 2003. 2, №3. С. 41.

Mojtahedi Zahra, Ghaderi Abbas. Role of interleukin-18 in allergy and autoimmunity: An explanation for the hygiene hypothesis // Med. Hypotheses. 2005. 65, №2. P. 305-307.

Serafini P., Borello I., Bronte V. Myeloid suppressor cells in cancer: Recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression // Seminars in Cancer Biology. V. 53. P. 64-72.

Pinzon-Charry A., Maxwell T., Lopez J.A. Dendritic cell dysfunction in cancer: A mechanism for immunosuppression // Immunol. Cell Biol. 2005. V. 83. P. 451-461.

Lewis C.E., Pollard J.W. Distinct Role of Macrophages in Different Tumor Microenvironments // Cancer Res. 2006. V. 66(2). P. 605-612.

Callina G., Dolcetti L., Serafini P., DeSanto C., Marigo I., Colombo M.P. e.a. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8+ T cells // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. N 10. P. 2777-2790.

Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // J. Immunol. 1995. V. 155. P. 1151-1164.

Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E., Garaczi E., Shimada S., Stevens S.R., McCormick T.S., Cooper K.D. Dysfunction blood and target tissue CD4+CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation // J. Immunol. 2005. V. 174. P. 164-173.

Chen X., Armstrong M.A., Li G. Mesenchymal stem cells in immunoregulation // Immunol. Cell Biol. 2006. V. 84. P. 413-421.

Рыскулы М.Р., Беляев Н.Н. Натуральная супрессия как иммунологическая функция гемопоэтических стволовых клеток // Научные приоритеты казахстанской аллергологии и иммунологии. Алматы: Раритет, 2005. С. 74-88.

Рыскулы М.Р., Беляев Н.Н., Шалбаева А.Д., Исказиева С.С., Богданов А.Ю. Гемопоэтические стволовые клетки / Ред. М. А. Алиев. Алматы: Мектеп, 2005. 133 с.

Шортанбаев А.А., Битанова Э.Ж., Тарабаева А.С. Особенности цитокинового статуса в условиях экологического неблагополучия // Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6, № 2. С. 315.

Шортанбаев А.А., Битанова Э.Ж., Муминов Т.А. Состояние цитокинового статуса у лиц с рецидивирующими респираторными заболеваниями в условиях экологического неблагополучия // Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6, № 2. С. 203.

Шортанбаев А.А., Битанова Э.Ж., Муминов Т.А. Исследование цитокинового статуса у условно здоровых лиц в условиях экологического неблагополучия // Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6, № 2. С. 315.

Битанова Э.Ж. Продукция ИФ-γ у условно здоровых жителей экологически неблагополучного региона // Мат-лы Междунар. научной конф. «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии». Астана, 2005. С. 144.

Битанова Э.Ж. Продукция ИЛ-1-РА у условно здоровых жителей экологически неблагополучного региона // Мат-лы Междунар. научной конф. «Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии». Астана, 2005. С. 144-145.

Бижигитова Б.Б., Шортанбаев А.А. Динамика иммунологических показателей у больных с частыми повторными заболеваниями респираторного тракта в результате применения имунофана // Int. J. on Immunorehabilitation. 2003. Т. 5, № 2. С. 205.

Бижигитова Б.Б., Шортанбаев А.А. Иммунопрофилактика рецидивирующих респираторных заболеваний // Мат-лы VI Междунар. конф. терапевтов. 2003. С. 222-223.

Бижигитова Б.Б., Коқсанова С.В., Шортанбаев А.А. Иммунологические механизмы, лежащие в основе вакцинации // Учебно-методический и научный сборник «Проблемы фундаментальной и клинической медицины». 2004. С. 213-215.

Бижигитова Б.Б., Шортанбаев А.А. Состояние иммунного статуса больных рецидивирующими респираторными заболеваниями после сочетанного применения рибомунила и имунофана // Учебно-методический и научный сборник «Проблемы фундаментальной и клинической медицины». 2004. С. 215-218.