

## СТРАТЕГИЯ И ПРИНЦИПЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.Н.Фёдоров, В.И.Клюкина, М.Н.Романенко, О.А.Богомолова, А.Н.Денисенко\*

## STRATEGY AND PRINCIPLES OF IMMUNOCORRECTION AND IMMUNOMODULATING THERAPY

Yu.N.Fedorov, V.I.Klukina, M.N.Romanenko, O.A.Bogomolova, A.N.Denisenko

*Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт  
биологической промышленности (Московская область),**\*Институт сельского хозяйства и природных ресурсов НовГУ, Anna.Denisenko@novsu.ru*

Представлены концепция, стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии, фармакологическая и иммунобиологическая характеристика, механизмы действия иммуномодуляторов различной природы, показания к их применению.

**Ключевые слова:** *иммунная система, иммунный статус, иммунодефициты, иммунофармакология, иммунокоррекция, иммунотерапия, иммуномодуляторы, иммуностимуляторы*

The present article describes the modern concept, strategy, and basic principles of immunomodulating correction and therapy, pharmacologic and immunobiologic characteristics, mechanisms of the action of immunomodulators of different origin, indications for their use.

**Keywords:** *immune system, immunity, immunomodulators, immunodeficiencies, immunopharmacology, immunocorrection, immunomodulating therapy*

Одной из важнейших функций иммунной системы является сохранение постоянства внутренней среды организма, которая осуществляется путем распознавания и элиминации антигенов, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации. Воздействие на организм чужеродных веществ антигенной природы и неблагоприятных факторов окружающей среды вызывают нарушения функционального состояния иммунной системы, проявляющиеся в виде иммунодефицитов. Коррекция нарушенного состояния иммунной системы осуществляется с помощью иммуностимулирующих лекарственных средств (ИТ), лечебный эффект которых связан с преимущественным или селективным действием на иммунную систему организма. Они включают три основные группы: иммуномодуляторы (восстанавливают нарушенные функции иммунной системы), иммуностимуляторы (преимущественно усиливают иммунитет) и иммунодепрессанты (подавляют иммунный ответ). Иммуномодуляторы оказывают разнонаправленное воздействие на иммунную систему, в связи с чем их применяют в комплексной терапии заболеваний с признаками вторичной иммунологической недостаточности. Отдельные иммуномодуляторы могут избирательно влиять на соответствующее звено иммунной системы, но конечный эффект оказывается многогранным, поскольку изменяется функциональная активность всей иммунной системы [1].

Основными клеточными мишенями для этих препаратов служат антиген-представляющие клетки (макрофаги, дендритные клетки), распознающие (Т-лимфоциты) и эффекторные (нейтрофильные фагоциты, моноциты/макрофаги, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты) клетки. Терапевтическое или профилактическое применение препаратов

химической или биологической природы, обладающих иммуностимулирующей активностью при заболеваниях, связанных с нарушением функций иммунной системы, называется иммунотерапией.

Существуют три основные группы заболеваний, при которых целесообразно применение иммуномодуляторов: иммунодефициты, аллергические и аутоиммунные процессы.

За последние годы с начала применения первых иммуномодуляторов (пирогенал, вакцина БЦЖ) возрос интерес исследователей и практикующих ветеринарных специалистов к проблеме иммунокорректирующей терапии и применению в клинической практике препаратов для активизации иммунитета и воздействия на иммунную систему животных [2—4]. Это связано, прежде всего, с усилением экологического неблагополучия и возрастающей нагрузкой на организм животных антропогенных факторов, существенным ростом иммунодефицитных состояний и пониманием того, что развитие большинства патологических процессов обусловлено нарушением функций иммунной системы. Интерес к иммуномодуляторам со стороны практикующих врачей обусловлен также возрастающей неэффективностью традиционных методов терапии заболеваний, ростом устойчивости патогенов к традиционным лекарственным средствам [5]. Фармацевтический рынок предлагает широкий спектр лекарственных препаратов, так или иначе отнесенных к категории иммуномодуляторов или иммуностимуляторов, которые отличаются по своей структуре и механизмам действия [6]. Рынок этих препаратов увеличивается с каждым днем, и практическому ветеринарному специалисту не всегда удается разобраться и подобрать эффективное средство в той или иной ситуации.

*Классификация, фармакологические и иммунобиологические свойства иммуномодуляторов.* По химической структуре и биологическим свойствам все иммуномодуляторы можно разделить на 7 групп: иммуноактивные компоненты поверхностных структур патогенов (микробные), тимические гормоны, костномозговые регуляторы — миелопептиды или их аналоги, а также цитокины, нуклеиновые кислоты, растительные и химически чистые [6—9]. В действии иммуномодуляторов наиболее важен принцип специфичности.

К группе препаратов, составляющих иммуноактивные структуры патогенов, относятся: продигозан и пирогенал (липополисахариды бактериального происхождения, которые применяются редко, из-за высокой пирогенности и других побочных эффектов), сальмозан (очищенный полисахарид бактерий брюшного тифа), рибомунил (рибосомальные фракции *K.pneumoniae*, *D.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*), ликолипид, достим, грамин, биоинфузин. Их мишенью служат макрофаги и другие антигенпрезентирующие клетки. К числу препаратов нового поколения из этой группы следует отнести ликолипид (гликопин), представляющий собой протеогликановый компонент бактериальной клеточной стенки. К микробным препаратам второго поколения следует отнести лизаты бактерий (бронхо-мунал, бронховаксом, имудон).

Вторая группа препаратов включает тимические гормоны и их аналоги. Препараты тимического происхождения влияют в основном на Т-клеточное звено иммунного ответа. Т-активин — первый комплексный препарат из этой группы, представляющий комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. Другие препараты, отличающиеся по молекулярной массе и химической природе, представлены тималином, тимоптином, тимактидом, тимогеном, тимулином, вилозеном, тимопептином. Все препараты этой группы обладают сходным механизмом действия, они способствуют дифференциации Т-лимфоцитов из незрелых предшественников, увеличивают число цитокиновых рецепторов на Т-клетках, стимулируют синтез цитокинов, которые инициируют пролиферацию и созревание Т- и В-лимфоцитов.

Синтетическим аналогом иммуномодулирующей области тимопоэтина является имунофан — регуляторный гексапептид, включающий 32—36 аминокислотных остатков активного центра тимопоэтина. Имунофан оказывает выраженное стресс-протективное действие, что имеет важное практическое значение.

Третью группу препаратов, обладающих иммуностропной активностью, составляют миелопептиды. Источником их получения является костный мозг свиньи. Родоначальником препаратов костномозгового происхождения является миелопептид, представляющий комплекс биорегуляторных медиаторов. Препараты этой группы, куда входит и В-активин, обладают способностью активировать как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета. Миелопептиды обладают широким спектром действия, в частности, им-

мунорегуляторной, дифференцировочной и нейротропной биологической активностью. Препаратами нового поколения из этой группы являются серамил с антибактериальным эффектом и бивален с противоопухолевым эффектом.

Четвертую группу составляют цитокины — сложный комплекс эндогенных иммунорегуляторных молекул, которые служат основой естественных и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов: лейкинферон, суперлимф, беталейкин, ронколейкин, молграмостим, альфа-, бета- и гамма-интерфероны, лейкомакс, которые оказывают влияние на различные эффекторные клетки: макрофаги, лимфоциты, НК-клетки. Наибольшую известность в ветеринарии имеет лейкинферон, представляющий собой комплекс цитокинов первой фазы иммунного ответа, который обладает способностью активировать фагоцитарную активность нейтрофилов. Суперлимф, также представляющий комплекс естественных цитокинов, является первым цитокиновым препаратом для местной иммунокоррекции. Ронколейкин является одним из центральных регуляторных цитокинов, представляющий собой лекарственную форму рекомбинантного ИЛ-2 человека, полученного методом иммунной биотехнологии. Беталейкин — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$ , полученного методом иммунной биотехнологии, играет важную роль в активации факторов врожденного иммунитета. Препараты обладают выраженными противовирусными, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами, стимулируют факторы естественной резистентности, что обеспечивает широкий спектр показаний к их применению [10].

Имунокоррекция также осуществляется на базе индукторов интерферона и цитокинов: амиксин, арбидол, циклоферон, неовир, ларифан, ридостин, полудан. Все они стимулируют продукцию  $\alpha$ -интерферона и в результате этого обладают антивирусной активностью.

Среди средств иммунокоррекции из числа природных препаратов ведущее место по широте спектра биологической активности занимают препараты нуклеиновых кислот и продукты их ферментативной дегградации. Типичный представитель этой группы — натриевая соль дрожжевой РНК (натрия нуклеинат), полученная путем гидролиза и дальнейшей очисткой дрожжей, не обладает видовой специфичностью, является естественным компонентом организма и лишена побочного действия. Эти свойства и возможность перорального применения выгодно отличают этот препарат от других иммуномодуляторов, обладающих воздействием только на отдельные звенья иммунной системы [11—13]. Активным биологическим компонентом натрия нуклеината являются нуклеотиды. К числу эффективных иммунокорригирующих препаратов ветеринарного назначения, созданного на базе натрия нуклеината, следует отнести новый комплексный препарат природного происхождения риботан. Он повышает функциональную активность макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, а также стимулирует синтез интерферона и лимфокинов. Применение риботана показано при вторичных им-

мунодефицитах различного генеза. Включение риботана в состав базисной терапии улучшает клинико-биохимические показатели гуморального и клеточно-иммунитета, предупреждает развитие неблагоприятных исходов. Клинические наблюдения показывают, что при назначении противомикробных средств при явлениях вторичной иммунологической недостаточности целесообразно применять риботан [2].

Для стимуляции иммунитета находят широкое применение и препараты растительного происхождения, в частности различные производные эхинацеи пурпурной, зарегистрированные как иммуномодуляторы (иммунал, эхинацея), обладающие иммуномодулирующими, антисептическими, противовирусными, антибактериальными и антиоксидантными свойствами. Иммуностимулирующее воздействие на антителообразование дают эфирные масла моркови, календулы, шиповника, облепихи; стимулируют фагоцитоз, активность естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов масла лаванды, шалфея, чабреца, иссопа, розмарина, мяты и лимона [14]. Иммуностимулирующий эффект большинства растений связан с наличием в их составе биологически активных веществ с иммуностимулирующими свойствами: полифенольные соединения, дубильные вещества, эфирные масла, витамины, полисахариды, сапонины.

#### *Принципы применения иммуномодуляторов.*

Иммуномодуляторы могут применяться как при комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми или противопаразитарными средствами, так и в виде монотерапии. Применение только одних иммуномодуляторов в терапии заболеваний различного генеза без этиотропных препаратов не может обеспечить ожидаемого эффекта, поскольку они только дополняют принятую в каждом конкретном случае терапию. Своевременное и обоснованное применение иммуномодуляторов позволяет в большинстве случаев избежать развития серьезных осложнений при хронических, рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях. Клинические наблюдения показывают, что комбинированное применение иммуномодуляторов в традиционной терапии заболеваний оказывается наиболее эффективным, чем использование препаратов по отдельности [15]. Преимущественно иммунокорректоры применяют в комплексной терапии заболеваний с клиническими признаками вторичной иммунологической недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, не поддающимися традиционным методам лечения [16]. Основным критерием для применения иммуномодуляторов различной природы является клиническая картина заболевания, проявляющаяся хроническим инфекционно-воспалительным процессом, трудно поддающимся адекватному традиционному лечению. При применении средств иммуномодулирующей терапии следует иметь в виду, что при восстановлении нарушенных функций иммунитета необходимо учитывать не только иммунофармакологическую характеристику препарата, но и особенности этиологии и патогенеза заболевания.

*Заключение.* Применение иммуномодулирующих препаратов обосновано, если даже иммунодиагностические исследования не позволяют выявить отклонений в иммунном статусе, поскольку в основе любого хронического инфекционно-воспалительного процесса лежат изменения в функциональном состоянии иммунной системы. В тех случаях, когда показано применение антибиотиков, противогрибковых, противовирусных средств или других химиотерапевтических препаратов, необходимо назначать и иммуномодуляторы. Появление в арсенале ветеринарных специалистов иммуностимулирующих препаратов открывает принципиально новые возможности коррекции у животных иммунодефицитных состояний различного генеза, повышает эффективность традиционной терапии и профилактики болезней. Расширяется арсенал препаратов природного происхождения, предлагаются известные препараты для терапии заболеваний, не связанных с нарушением функций иммунной системы, но проявляющих способность к стимуляции или угнетению их. Развивается как самостоятельная наука — иммунофармакология, ориентированная на механизмы действия фармакологических агентов, которые регулируют иммунный ответ, фармакодинамику иммунных реакций, функциональное состояние иммунной системы [16-18]. Прогресс ее очевиден: накапливаются экспериментальные и клинические данные об использовании препаратов для терапии заболеваний иммунной системы, коррекции иммунодефицитов различного генеза, благодаря достижениям генной инженерии и иммунной биотехнологии создаются иммуномодуляторы нового поколения.

Главная проблема иммунокоррекции в ветеринарии заключается в диагностике иммунодефицитных состояний и проведении иммунологического мониторинга для обоснованного применения тех или иных препаратов с иммуностимулирующей активностью. Клинические наблюдения ветеринарных специалистов позволят отобрать наиболее безопасные и эффективные иммунокорректирующие препараты, определить оптимальные дозы и схемы терапии и профилактики заболеваний, связанных с поражением иммунной системы, нарушением ее функций, а также определить показания и противопоказания к применению иммунокорректирующих средств. Для практического врача чрезвычайно важно иметь представление об иммунокорректирующих препаратах, характере и механизме их действия с тем, чтобы осуществлять их рациональное применение.

1. Лазарева Д.Н. и др. Иммуномодуляторы. Уфа, 2012. 259 с.
2. Федоров Ю.Н. Иммунокоррекция: применение и механизм действия иммуномодулирующих препаратов // Ветеринария. 2005. № 2. С. 3-6.
3. Топурия Л.Ю., Стадников А.А., Топурия Г.М. Фармакокоррекция иммунодефицитных состояний у животных. Оренбург, 2008. 176 с.
4. Красочко П.А. Иммунокоррекция в клинической ветеринарной медицине: Монография. Минск: Техноперспектива, 2008. 507 с.
5. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние.

- ние и перспективы // Иммунология. 2002. Т. 23. № 3. С. 132-139.
6. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia. Руководство для врачей. М., 2014. 672 с.
  7. Кузнецов В.П. и др. Иммунокорректирующая терапия — препараты и перспективы // Russian J. of Immunology. 2000. Vol. 5. № 2. P. 165-176.
  8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. 2003. Т. 24. № 3. С. 196-203.
  9. Tizard I.R. Drugs and other agents that affect the immune system // Veterinary Immunology. Elsevier, 2013. P. 467-476.
  10. Хмылов А.Г., Гавриков А.В. Миксоферон и мультиферон: методические рекомендации для ветеринарных врачей. М., 2013. 44 с.
  11. Земсков А.М., Земсков В.М., Передерий В.Г. Модулирующие функции дрожжевой РНК // Микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 1982. № 9. С. 9-13.
  12. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985. 256 с.
  13. Земсков В.М., Лидак М.Ю., Земсков А.М., Микстайс У.Я. Низкомолекулярная РНК: получение, гидролиз, применение в медицине. Рига, 1985. 191 с.
  14. Добродеева Л.К., Добродеев К.Г. Иммуномодуляторы растительного и водорослевого происхождения. Архангельск, 2008. 295 с.
  15. Земсков В.М., Земсков А.М. Современная концепция и общие закономерности иммуномодулирующей терапии // Успехи современной биологии. 2014. Т. 134. № 1. С. 26-34.
  16. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Ларионов А.С. Фармакология иммунокорректоров. Екатеринбург, 2005. 163 с.
  17. Khan M.M. Immunopharmacology. Springer, 2008. 266 p.
  18. Nikamp F.P., Parnham M.J. Principles of Immunopharmacology. Springer, 2011. 760 p.
- References**
1. Lazareva D.N. i dr. Immunomodulatory [Immunomodulators]. Ufa, 2012. 259 p.
  2. Fedorov Yu.N. Immunokorreksiya: primeneniye i mekhanizm deystviya immunomoduliruyushchikh preparatov [Immunocorrection: use and mechanism of action of immunomodulatory medicines]. Veterinariya, 2005, no. 2, pp. 3-6.
  3. Topuriya L.Yu., Stadnikov A.A., Topuriya G.M. Farmakokorreksiya immunodefitsitnykh sostoyaniy u zhivotnykh [Farmocorrection of immunodeficiency states of animals]. Orenburg, 2008. 176 p.
  4. Krasochko P.A. Immunokorreksiya v klinicheskoy veterinarnoy meditsine: monografiya [Immunocorrection in clinical veterinary medicine: a monograph]. Minsk, Tekhnoperspektiva Publ., 2008. 507 p.
  5. Man'ko V.M., Petrov R.V., Khaitov R.M. Immunomodulyatsiya: istoriya, tendentsii razvitiya, sovremennoye sostoyaniye i perspektivy [Immunomodulation: history and trends, current state and prospects]. Immunologiya, 2002, vol. 23, no. 3, pp. 132-139.
  6. Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I. Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey [Immunotherapy. Guidelines for doctors]. Moscow, 2014. 672 p.
  7. Kuznetsov V.P. et al. Immunokorrigiruyushchaya terapiya — preparaty i perspektivy [Immunocorrecting therapy - medicines and prospects]. Russian J. of Immunology, 2000, vol. 5, no. 2, pp. 165-176.
  8. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulyatory: mekhanizm deystviya i klinicheskoye primeneniye [Immunomodulators: mechanism of action and clinical use]. Immunologiya, 2003, vol. 24, no. 3, pp. 196-203.
  9. Tizard I.R. Drugs and other agents that affect the immune system. Veterinary Immunology. Elsevier, 2013, pp. 467-476.
  10. Khmylov A.G., Gavrikov A.V. Miksoferon i multiferon: metodicheskie rekomendatsii dlya veterinarnykh vrachey [Miksoferon and multiferon: guidelines for veterinarians]. Moscow, 2013. 44 p.
  11. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Perederiy V.G. Moduliruyushchie funktsii drozhzhevoy RNK [Modulating functions of the yeast RNA]. Mikrobiol. epidemiol. i immunobiol., 1982, no. 9, pp. 9-13.
  12. Lazareva D.N., Alekhin E.K. Stimulyatory immuniteta [Immune stimulants]. Moscow, Meditsina Publ., 1985. 256 p.
  13. Zemskov V.M., Lidak M.Yu., Zemskov A.M., Mikstays U.Ya. Nizkomolekulyarnaya RNK: polucheniye, gidroliz, primeneniye v meditsine [The low molecular weight RNA: receiving, hydrolysis, use in medicine]. Riga, 1985. 191 p.
  14. Dobrodeeva L.K., Dobrodeev K.G. Immunomodulyatory rastitel'nogo i vodoroslevogo proiskhozhdeniya [Immunomodulators of plant and algal origin]. Arkhangel'sk, 2008. 295 p.
  15. Zemskov V.M., Zemskov A.M. Sovremennaya kontseptsiya i obshchie zakonomernosti immunomoduliruyushchey terapii [The modern concept and the general laws of immunomodulating therapy]. Uspexi sovremennoy biologii, 2014, vol. 134, no. 1, pp. 26-34.
  16. Yushkov V.V., Yushkova T.A., Larionov A.S. Farmakologiya immunokorrektorov [Pharmacology of immunomodulators]. Ekaterinburg, 2005. 163 p.
  17. Khan M.M. Immunopharmacology. Springer, 2008. 266 p.
  18. Nikamp F.P., Parnham M.J. Principles of Immunopharmacology. Springer, 2011. 760 p.