

Новая стратегия
разработки противовирусных препаратов широкого спектра действия

Ф.С.Носков, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Пастера

**Механизмы врожденного иммунного ответа
в защите организма от патогена.**

Врожденный иммунный ответ является первой линией защиты организма млекопитающих против опухолей и инфекционных болезней. Он выражается в функциональной активностью натуральных киллеров (НК) против атогена, появившегося в организме. НК клетки открыты в 1970 году и составляют ~ 15% общего количества опуляции лимфоцитов у нормального здорового человека. Они способны убивать широкий круг клеток - от вирусинфицированных до опухолевых.

Снижение НК клеточной активности и снижение числа клеток в НК клеточной популяции связаны с развитием и быстрой прогрессией рака, вирусных гепатитов, СПИДа, синдрома хронической усталости, с синдромом иммунодефицита и рядом аутоиммунных заболеваний. В ряде исследований показано, что низкие уровни НК клеточной популяции коррелируют с более быстрым распространением опухолей, с более коротким периодом жизни больных и большей их смертностью.

.....Мы предполагаем, что еще одной, но далеко не последней функцией ДК является индукция синтеза и секреции трансфер фактора , который активирует у реципиента клеточный иммунитет путем переноса диализируемого продукта (короткого белка - пептида) из сенсibilизированных антигенспецифических лимфоцитов. Именно этот эффект был открыт Лоуренсом в 1949 году, а сам выделенный продукт назван трансфер фактором (ТФ). В последние годы интерес к ТФ или Фактору Переноса (ФП) резко возрос в связи с тем, что ТФ, кроме известного эффекта, обладает свойством усиливать функциональную активность НК клеток. Если активированный Т лимфоцит синтезирует ФП, то секретируемый продукт должен найти свой рецептор, соединиться с ним, как лиганд, трансдуцировать сигнал в НК клетки с маркером CD56 (bright) и активировать их на синтез и секрецию ИНФ-гамма. Последний трансдуцируется в клетку-мишень и через каскад событий вызывает защитный ответ клетки-мишени.

Так или иначе, но многими исследованиями установлена активация функциональной активности ТФ, которая в несколько раз превосходит активность известных иммуномодуляторов с подобным механизмом действия.

Поскольку ТФ - диализируемые, маленькие молекулы, с молекулярной массой около 5 кДа, они не вызывают аллергических реакций. Еще одно важное свойство ТФ - он видонеспецифичен, поэтому выделенный, например, из молозива коров, он эффективен как лечебное средство у людей, больных различными болезнями.

... В настоящее время доказано, что НК клетки являются первой линией защиты от инфекции (опухолевого роста). Повышение их функциональной активности прямо коррелирует с проявлением противовирусного (противоопухолевого) действия. Поиск препаратов, повышающих активность этого звена врожденного иммунитета, представляется стратегически перспективным для разработки противовирусных препаратов широкого спектра действия...

... В настоящее время доказано, что в иммунной системе млекопитающих, в том числе человека, содержатся факторы, обеспечивающие устойчивость организма к вредным воздействиям внешней среды (например, неспецифическую врожденную устойчивость к возбудителям инфекционных болезней) и контролирующие его нормальное развитие (например, предупреждение появления опухолевых клеток и развития злокачественных опухолей).

Комплекс этих факторов (главные из них - специальные лимфоидные клетки, называемые натуральными киллерами - НК) при условии, если они нормально функционируют, представляют собою первую линию защиты организма от различных внешних и внутренних патогенов. Многими научными исследованиями установлено, что от количества и функциональной активности НК клеток зависит упомянутая выше врожденная устойчивость организма к болезням.

К сожалению, почти у половины населения страны уровень НК клеток значительно ниже нормы.

(При норме активности НК- клеток у здорового человека 150 – 225 услов. единиц -- средний показатель для России и США --20 – 50)

... Такое состояние называется иммунодефицитом, что приводит к более частым инфекционным заболеваниям, к более высокой онкологической заболеваемости и смертности. Очевидно, что совершенно необходимы средства, стимулирующие увеличение количества и функциональной активности НК и, таким образом, приводящие к устранению иммунодефицита. Для этих целей в практике применяются многие, так называемые иммуномодуляторы. Однако, их активность недостаточно высока. Недавно установлено, что наиболее активными стимуляторами функции НК клеток являются так называемые трансферфакторные белки, которые содержатся в лейкоцитах крови и, как оказалось, в молозиве коров, коз, а также в яичном желтке.

Последнее открытие, а именно наличие в жидкой фазе молозива трансферфакторных белков, имеет большое практическое значение, так как, во-первых, эти белки обладают в 4-5 раз более высокой иммуностимулирующей активностью в сравнении с известными наиболее активными иммуномодуляторами, применяемыми в практической медицине. И, во-вторых, в связи с доступностью источника трансфер факторов, открывается возможность его получения в неограниченных количествах.

Для примера приводим результаты клинических испытаний трансфер фактора проф. Stoff (см. таблицу)

Таблица

Пациент No.	Пациент возраст	Заболевание	Кол-во месяцев лечения	Исходн. кол-во НК	К-во НК в конце леч.	Комментарии результатов лечения
145	50	Полипоз толст.кишки	26	1	174	Излечение
149	48	Аденокарцинома	22	1	1030	Ремиссия
153	39	СХУ, вирус Э-Б, Стафилококк	27	8	365	Выздоровление
157	42	Рак яичников	15	23	148	Ремиссия
158	78	Рак простаты	3	3	419	Ремиссия
159	50	СПИД	36	1	330	Прекратились сопутствующие инфекции
162	43	Выраженная	30	22	315	Разрешение

		аллергия				
163	56	СХУ	23	20	225	Разрешение
164	44	СХУ и хр.инфекция	24	1	273	Разрешение
177	41	Миелодисплазия	9	8	349	Нормализация
188	53	Миелодисплазия	10	5	249	Быстрое улучшение
192	53	Рак молочн.ж-зы	22	105	845	Излечение
193	76	Рак легких	9	25	88	Стабилизация и разрешение процесса
194	55	Рак толстого к- ка	12	40	72	Восстановление кишечной проходимости, исчезновение симптомов болезни
195	59	СХУ	5	11	21	Возврат к нормальной активной жизни, хорошее самочувствие
196	58	Рак молочн. ж- зы	8	11	31	Выздоровление и хорошее самочувствие
198	65	Рак простаты	1	2	38	Полная ремиссия
199	56	СХУ	11	20	127	Восстановление энергии и возврат к нормальной жизни
200	62	Рак толстого к- ка	1	45	219	Разрешение
206	40	СХУ	13	42	185	Разрешение
207	48	Рак яичников	12	79	399	разрешение
217	49	Красная волчанка	9	8	38	Ремиссия
218	63	Лейкемия	5	117	376	Значительное улучшение
219	47	Рак молочной ж.	5	33	689	Отмена операции,возврат к активной жизни
223	44	Рак яичников	3	23	70	Ремиссия
225	52	Рак простаты	2	5	39	Полная ремиссия
226	84	Лимфома	4	26	69	Полное выздоровление
237	78	Рак простаты	6	3	19	Медленное восстановление после тяжелой химиотерапии, сейчас полная ремиссия
239	48	Рак молочной ж.	4	3	38	Ремиссия
242	17	Острый моноклоз	2	0	79	Очень быстрое и полное выздоровление
245	53	Рак легкого	2	9	198	Значительное улучшение
246	68	Рак толстого к- ка	2	36	246	Полное восстановление
247	47	Рак шейки матки	2	20	182	Ремиссия
251	73	Миелома	2	4	148	Полное восстановление