

МЕТАМОДЕЛЬ ИНИЦИАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ БИОПОЛИМЕРОВ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННОЙ ТЕОРИИ ИММУНОХИМИЧЕСКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ГОМЕОСТАЗА

Е.М.Хаймин, директор Карагандинского центра

лечения боли, врач-хирург, нейроортопед

На уровне современной иммунологии ясно, что действие иммуномодулирующих биополимеров, к каковым мы относим трансфер фактор, высшие лекарственные грибы, бактериальные полисахариды, не сводится только к узкоспециализированному влиянию на определенные клоны иммунокомпетентных клеток. Ведь функциональная система иммуногенеза не ограничивается лишь элиминацией токсических веществ. **Одной из ее важнейших задач является сканирование молекулярного, электронного образа различных клеточных, молекулярных структур многоклеточного организма, сверка с генетически детерминированными моделями, обеспечение строго целесообразных межклеточных взаимодействий и регенерации поврежденных элементов.**

В иммунохимической функциональной системы гомеостаза – ИФСГ (термин И.Е.Ковалева) ключевые позиции занимает своеобразное химическое соединение – цитохром P-450, которое в последнее время привлекает к себе все больше внимания в связи с изменившимися воззрениями на физиологию и биохимию «иммунного ответа». Система цитохрома P-450, как подчеркивает И.Е.Ковалев, в последние годы стала рассматриваться как «адаптивно-метаболическое устройство, как своеобразный хеморецептор-хемоанализатор, реагирующий на изменения как во внешней, так и во внутренней среде и передающий соответствующую информацию в клетку и ее ядро, а также вызывающий долговременные функционально-метаболические изменения, целесообразные в плане биологической устойчивости организма» [1,126]. Последнее есть не что иное как классическое выражение закона биохимической адаптации организма.

При введении иммуномодулирующих биополимеров в организм предвещает изменение цитохром P-450-зависимого метаболизма целый ряд весьма любопытных моментов, суть которых можно определить понятием «инициальный механизм действия иммуномодулирующих биополимеров».

В настоящее время есть все основания полагать, что иммуномодулирующие биополимеры задействуют ИФСГ следующим образом. Известно, что иммуномодуляторы индуцируют экспрессию высокопродуктивной Ca^{2+} -независимой изоформы NO - синтазы (NOS – nitrik - oxid – sintasa) во многих клеточных типах, включая купферовские клетки печени. Образующийся при этом оксид азота с высокой avidностью связывается с железом гема

гемопротеинов, включая цитохром P-450. Подобное нитролизирование гема активизирует фермент гемоксигеназу, которая окончательно разрушает гем цитохрома P-450 с одновременной гиперпродукцией оксида углерода (CO), обладающего, в частности, нейромедиаторной и вазоактивностью.

За последние два десятилетия наукой было доказано, что между системами цитохрома P-450 и оксид азота-оксид углерода существуют как прямая, так и обратная взаимосвязи, последние выполняют роль модуляторов цитохром P-450-зависимого метаболизма. Хотя в норме NO образуется в малых количествах (в основном гладкомышечными клетками, нейронами), его биосинтез возрастает в условиях иммуностимуляции, охватывая многие клеточные типы – купферовские клетки, гепатоциты, макрофаги и пр.

Становится очевидным, что оксид азота (NO) выступает в роли регулятора цитохром P-450-зависимого метаболизма, способствуя тем самым выбраковке, разрушению реакционно способных, агрессивных форм фермента, обладающих прямой цитолитической активностью. Российские и зарубежные ученые выяснили, что иммуностимуляция, приводящая к активации NOS и гиперпродукции оксида азота, в первую очередь, модулирует, ингибирует цитохром P-450-зависимые функции печени, способствуя переходу на более щадящие пути окисления токсических соединений.

Подобная ликвидация агрессивных видов цитохрома P-450 индуцирует экспрессию генов его изоформ, которые адекватно взаимодействуют с ксено- и эндобиотиками, обеспечивая выраженный антиоксический эффект, а также защиту, протекцию гепатоцитов. Изучение механизма влияния иммуностимуляторов полисахаридного типа на цитохром P-450-зависимый метаболизм печени позволяет, по мнению И.Е.Ковалева, выделить в этом процессе три этапа. На первом - «иммуностимуляторы индуцируют продукцию цитокинов, которые, в свою очередь, индуцируют активность NOS в купферовских клетках и гепатоцитах» [1,112]. На втором этапе происходит связывание оксида азота (NO) с железом гема цитохрома P-450, что препятствует связыванию кислорода, тем самым, блокируя активность фермента в печени и других органах. На третьем этапе - NO, связываясь с гемом цитохрома P-450, не только препятствует его окислительной активности, но и способствует его деградации через нитролизирование гема или тиола в конферментной части молекулы. Последующая оксигенация гема посредством фермента гемоксигеназы фактически является четвертым этапом, на котором завершается декомпозиция гема с освобождением оксида углерода, причем происходящие реакции катализируются микросомными гидроксилазами. Появление в биологической среде высоких концентраций CO свидетельствует о повышенной деградации гема, ингибировании системы цитохрома P-450, а главное - собственной биологической активности CO, что нуждается в дальнейшем изучении. В литературе, посвященной трансфер фактору, он позиционируется как индуктор цитохром P-450-зависимого метаболизма (5), что подтверждает возможность экстраполяции выводов И.Е. Ковалева.

Для современной научной мысли связь между системой цитохром Р-450-зависимого метаболизма и системой NOS-NO-CO совершенна очевидна. Доказано, что бактериальные полисахариды и прочие иммуномодуляторы изначально влияют на уровень NOS-NO-CO в клетках, приводят к изменению активности, ингибированию цитохрома Р-450, вплоть до деградации его агрессивных соединений. Данный механизм обуславливает высокую скорость трансформации токсических метаболитов ксенобиотиков в печени. Наблюдающаяся в условиях иммуностимуляции гиперпродукция NO и CO приводит к реализации их известных, физиологических эффектов, как локальной, так и системной направленности. Все это позволяет под совершенно новым углом зрения оценить многочисленные эффекты иммуномодулирующих биополимеров, в том числе трансфер факторов и высших лекарственных грибов, которые, согласно предложенной нами модели, **действуя через экспрессию соответствующих изоформ цитохрома Р-450, а также активацию системы NOS – NO – CO, не только приводят в состояние боевой готовности ИФСГ, но и активно участвуют в процессе механизмов детоксикации и метаболизма, поэтому становится понятным широкий спектр их противовоспалительного, восстановительного действия.**

Совершенно очевидно, что контакт трансфер факторов и высших лекарственных грибов с цитохром Р-450 зависимыми механизмами биотрансформации химических соединений не ограничивается какой-либо автономной областью, через стимуляцию системы NOS-NO-CO вовлекается вся ИФСГ как своеобразный периферический мозг с моментальной передачей информации ЦНС и с вытекающим целостным иммунным ответом организма, достигая высоких адаптивных уровней, лимитируя, ограничивая действие патологического фактора и обеспечивая высококачественное протекание физиологических, биохимических реакций. **Можно заключить, что иммуномодулирующие биополимеры являются не просто иммуно-, стромомодуляторами, а скорее универсальными полифункциональными адаптомодуляторами, позволяющими достичь не единственно клинического эффекта, но и более высокого качества жизни как в условиях патологии, так и в профилактическом применении.** На сегодня иммуномодуляция означает не столько борьбу с инфекцией, а создание нового адаптивного потенциала организма в конкретных условиях существования.

Таким образом, только в свете современной теории ИФСГ можно понять все бесконечное многообразие адаптивных реакций организма, клеток соединительной ткани в виде бесчисленных, но все-таки строго целесообразных цитопротективных реакций, направленных на подавление повреждающих, возмущающих факторов, ограничение зон деструкции, регенерацию и вывод организма на новые орбиты физиологического функционирования. Подобный подход позволяет не увязнуть во всем многообразии эмпирических молекулярно-биологических и физиологических сведений, посвященных феноменологии влияния иммуномодулирующих полимеров, в особенности трансфер фактора

плюс, на организм в клинике и эксперименте. Весь спектр, накопленных на сегодня данных об их многогранных цитопротективных, цитокинетических, противовоспалительных, иммуностимулирующих и прочих свойствах, можно объяснить с помощью предложенной нами метамоделли.

Литература:

1. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема: иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. – М.: Медицина, 2002.
2. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М., 2008.
3. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. – М., 2009.
4. Иммунореабилитация при инфекционно–воспалительных и соматических заболеваниях с использованием Трансфер факторов.: Метод. письмо МЗиСР РФ. – М., 2004.
5. Хэннен Уильям Дж. Трансфер фактор – плюс. – Новосибирск, 2001.