

ВЕТЕРИНАРИЯ

ЖИЗНЬ В ДВИЖЕНИИ БЕЗ БОЛИ В СУСТАВАХ

ГИАЛУТИДИН®

ХОНДРОПРОТЕКТОР
НОВОГО
ПОКОЛЕНИЯ



ИММУНОКОРРЕКТОР ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

РОНКОЛЕЙКИН®

РЕКОМБИНАНТНЫЙ
ИНТЕРЛЕЙКИН-2

Эффективен при:

- * артритах
- * артрозах
- * дисплазиях
- * других проблемах суставов и соединительной ткани

Назначается животным всех возрастов, в том числе:

- * молодянку в период интенсивного роста
- * спортивным животным в период интенсивных нагрузок
- * пожилым животным



Эффективен при:

- * бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях
- * противоопухолевой терапии
- * гнойно-воспалительных заболеваниях
- * септических состояниях
- * стимуляции врожденного иммунитета
- * кожных и гинекологических заболеваниях
- * проведении вакцинации в качестве адъюванта вакцин
- * воздействии стресс-факторов
- * подготовке животных к выставкам и соревнованиям
- * возрастным изменениям
- * атопиях



BIOTECH
БИОТЕХ

197198, Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 20

+7 (812) 346-60-53, +7 (905) 212-99-99

veterinary@biotech.spb.ru

www.biotech-pharm.ru www.biotech.spb.ru

12 • 2012

РОЛЬ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА ЖИВОТНЫХ

Валентина Николаевна Егорова, к.б.н., научный консультант
 Андрей Николаевич Моисеев, к.в.н., ветеринарный врач-консультант
 ООО "Биотех", veterinary@biotech.spb.ru

Петр Иванович Барышников, д.в.н., профессор, заведующий кафедрой
 ФГБОУ ВПО Алтайский государственный аграрный университет, veterinary@biotech.spb.ru

В статье описана характеристика эндогенного интерлейкина-2, его иммунорегуляторная роль. Показаны продуценты эндогенного интерлейкина-2, а также клетки-мишени, с которыми он взаимодействует и регулирует их функциональную активность. Раскрыта регуляторная роль рекомбинантного интерлейкина-2 у животных. **Ключевые слова:** иммунитет, интерлейкин-2, ронколейкин, цитокины, лимфоциты.

The role of interleukin-2 in the regulation of immune animals

V.N. Egorova, A.N. Moiseev, P.I. Baryshnikov

The article describes the characteristics of endogenous interleukin-2 and its immunoregulatory role. Showing producers of endogenous IL-2, as well as the target cells with which they interact and regulate their functional activity. Disclosed to the regulatory role of recombinant interleukin-2 in animals. **Keywords:** immune system, interleukin-2, roncokoleukin, cytokines, lymphocytes.

Стремительное развитие иммунологии привело к углублению знаний о механизмах регуляции врожденного и приобретенного иммунитета. Это определило широкое применение в ветеринарной практике новых лекарственных препаратов на основе цитокинов.

Цитокины – эндогенные пептидные и гликопептидные медиаторы взаимодействий клеток, проявляющие широкий спектр биологической активности и в первую очередь – иммуностропное действие. Особое место среди них занимает интерлейкин-2 (IL-2) – центральный регулятор иммунного ответа, который посредством контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток-мишеней определяет тип и длительность иммунных реакций. Его рекомбинантный аналог (ронколейкин) в настоящее время широко используют в клинической практике. Вводимый в организм IL-2 обеспечивает адекватную и целенаправленную коррекцию дисфункций иммунной системы, восполняя дефицит эндогенных регуляторных молекул. Высокая иммунокорректирующая активность, прогнозируемость и селективность действия его обусловлены наличием у клеток специфических рецепторов и существованием природных механизмов элиминации этого цитокина. Лекарственные препараты на основе IL-2 – мощные средства патогенетической иммуноориентированной терапии, которые проявляют прямые замещающие и

разнообразные индуктивные действия. В настоящее время их широко применяют для лечения животных с онкологическими, инфекционными и гнойно-воспалительными заболеваниями.

Молекулярно-биологическая характеристика эндогенного интерлейкина-2 и его рецептора. Эндогенный IL-2 – полипептидный компонент, содержащий 133 аминокислотных остатка и имеющий молекулярную массу 1542 Да [6]. Характерна высокая степень гомологии аминокислотного состава этого интерлейкина разных видов животных [8]. Функционально активна третичная структура его молекулы, которая состоит из четырех α -спиралей.

Рецепторный комплекс IL-2, необходимый для взаимодействия с клетками-мишенями, включает 3 локализованные на клеточной мембране полипептидные субъединицы, обозначаемые как IL2R- α (CD25, p55), IL2R- β (CD122, p75) и IL2R- γ (CD132, p64). Связывание IL-2 с разными цепями рецепторного комплекса происходит последовательно. На мембране активированных клеток содержится от 3 до 20 тыс. рецепторов этого интерлейкина [1, 4].

Имунорегуляторная роль интерлейкина-2. IL-2 играет роль центрального регуляторного цитокина, который определяет тип и длительность иммунного ответа и участвует в реакциях приобретенного и врожденного иммуни-

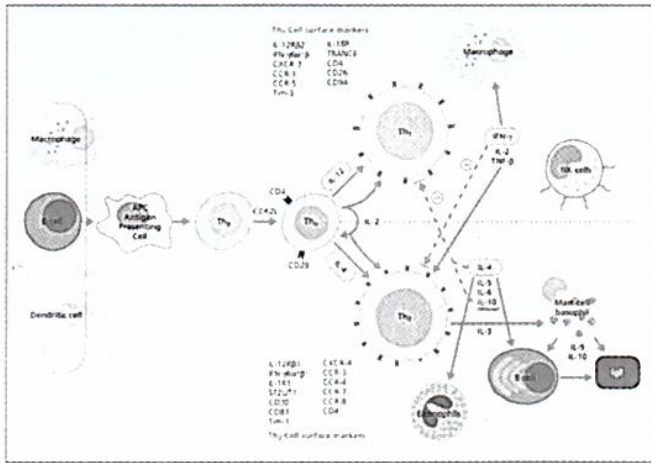


Рис. 1. Роль интерлейкина-2 в регуляции иммунного ответа

тата посредством контроля пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток-мишеней (рис. 1).

Основные продуценты эндогенного интерлейкина-2. Основными эндогенными продуцентами IL-2 являются активированные Т-хелперы типа I и в меньшей степени цитотоксические Т-лимфоциты – они образуют 90 и 10 % интерлейкина соответственно [3]. Его способны синтезировать также дендритные клетки [5]. Интактные Т-лимфоциты не экспрессируют ген IL-2 [7]. Лимфоциты приобретают такую способность в период созревания в тимусе. Вначале лимфоциты активируются в лимфоидной ткани, а затем продуцирующие IL-2 клетки мигрируют в зону первичного попадания антигена.

Эндогенный синтез IL-2 усиливают ингибиторы фосфолипазы и циклооксигеназы, лейкотриены, циклогексимид, IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , а также радиационное облучение в поглощенной дозе не выше 10 – 15 Гр. Продукцию IL-2 подавляют глюкокортикоидные гормоны, оксимочевина, азатиоприн, ганглиозиды, дезоксиаденозин, простагландины и факторы, повышающие уровень циклического аденозинмонофосфата.

Клетки-мишени. Клетками-мишенями для IL-2 являются В- и Т- (включая NK) лимфоциты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, на которых экспрессируются специфические мембранные рецепторы (рис. 2).

Т-лимфоциты. IL-2 оказывает разнообразные воздействия на Т-лимфоциты:

- служит фактором роста для всех их

субпопуляций: стимулирует независимую от антигенов пролиферацию неактивных клеток и клональную экспансию активированных антигеном CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов;

- модулирует секрецию многих цитокинов и экспрессию соответствующих рецепторов;
- способствует реализации функции CD4⁺ лимфоцитов, усиливая выработку IFN- γ ;
- предохраняет активированные Т-клетки от апоптоза;
- препятствует развитию иммунологической толерантности и при необходимости отменяет ее;
- контролирует соотношение Th1 и Th2, оказывая на них аутокринное и паракринное действия соответственно;
- служит фактором роста и дифференцировки CD8⁺ лимфоцитов, стимулирует их цитотоксическую активность;
- после первичного иммунного ответа способствует формированию популяции Т-клеток памяти.

Регуляторные Т-лимфоциты. IL-2 необходим для активации Treg-клеток, регулирующих функцию Т-хелперов. Сигналы IL-2/IL-2R способствуют развитию и экспансии Treg-клеток. IL-2 обеспечивает обратную связь между Т-эффекторами и Treg-клетками [2].

В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты экспрессируют высокоаффинный IL-2R и реагируют на IL-2. Для В-лимфоцитов в отличие от Т-лимфоцитов IL-2 не является необходимым фактором роста, но влияет на некоторые этапы транскрипции. Он может усиливать синтез IgM, IgG, IgA плазматиче-

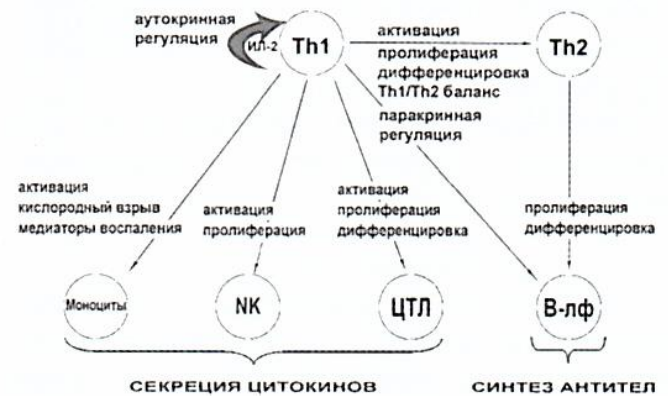


Рис. 2. Клетки иммунной системы, являющиеся мишенями для IL-2, по J. Theze (1999), с изменениями А.М. Попович (2004)

скими клетками, необходим для переключения синтеза антител, в некоторых случаях позволяет обойти Ig-генный контроль антителообразования. Ответ В-лимфоцитов на IL-2 зависит от характера стимуляции.

НК-лимфоциты. Выполняют главную роль в защите организма от внутриклеточных патогенов (вирусов, грибов, бактерий), а также в уничтожении опухолевых клеток и их метастазов. Как правило, НК-лимфоциты первыми среди клеток-мишеней IL-2 реагируют на его выработку, т.к. они постоянно экспрессируют β -цепь IL-2R. В большинстве случаев IL-2 увеличивает и расширяет спектр цитотоксической активности зрелых НК-лимфоцитов, практически не влияя на их пролиферацию. Отдельные НК-лимфоциты (LAK-клетки), экспрессирующие высокоаффинный IL-2R, отвечают на стимуляцию IL-2 повышением цитотоксичности и усилением пролиферации. Этот механизм лежит в основе лечения при опухолях рекомбинантным IL-2.

Моноциты. IL-2 стимулирует способность моноцитов уничтожать опухолевые клетки и бактерии. IFN- γ и липополисахарид активизируют экспрессию высокоаффинного рецептора IL-2R на мембране моноцитов, повышая их восприимчивость к IL-2. В результате этого моноциты вырабатывают большое количество биологически активных веществ и медиаторов воспаления: H_2O_2 и другие активные формы кислорода, простагландин E_2 , тромбоксан B_2 , TNF- α (фактор некроза опухолей).

Дендритные клетки. IL-2 необходим для поддержания самых ранних стадий иммунного ответа, в которых участвуют дендритные клетки.

Нейтрофильные гранулоциты. IL-2 значительно повышает антимикотическую (противогрибковую) активность нейтрофилов за счет стимуляции синтеза лактоферрина и TNF- α .

Другие виды клеток. IL-2 способствует увеличению числа эозинофилов и тромбоцитов, но подавляет миелоидное и эритроидное кроветворение, обеспечивает развитие экстрамедуллярных очагов гемопоэза.

Этот цитокин активирует процессы репарации и регенерации тканей.

Установлено участие IL-2 в различных нейроиммунных взаимодействиях. С одной стороны, он усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, с другой – способствует регенерации нейронов после их повреждения, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов. IL-2 возбуждает реактивность нейронов гипоталамуса и коры головного мозга, регулирует экспрессию генов в клетках гипофиза, активирует парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

Чрезвычайно важно его участие в регуляторных процессах, обеспечивающих сопряженную работу иммунной, эндокринной и нервной систем.

Заключение. Многогранность биологической активности позволяет применять IL-2 в качестве иммуномодулятора, рассчитывая не только на коррекцию иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и ее адекватное взаимодействие со всем организмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО "Изд-во Фолиант", 2008. 552 с.
2. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Медицинская иммунология. 2005. Том 7. № 4. С. 347 – 354.
3. Balkwill F. Cytokine Cell Biology. – Oxford University Press, Oxford, England. 2001. 272 p.
4. Carol B., Kendall A.S. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes // Medical Immunology. 2002. V. 1. P. 2.
5. Granucci F., Vizzardelli C., Pavelka N. et al. Inducible IL-2 production by dendritic cells revealed by global gene expression analysis // Nat. Immunol. 2001. V. 2. P. 882 – 888.
6. Robb R.J. Interleukin-2: the molecule and its function // Immunol. Today. 1984. V. 5. P. 203.
7. Smith K.A. Interleukin-2: inception, impact and implication // Science. 1988. V. 240. P. 1169.
8. Taniguchi T., Matsui H., Fujita T. et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2 // Nature. 1983. V. 302. № 5906. P. 305.