

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2009, № 3

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, В.Г. Сейидов, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цыпкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baochang (КНР)

Научный редактор О.Г. Полушин

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2009, № 3 (37)

<p>Тихоокеанский медицинский журнал Учредители: Владивостокский государственный медицинский университет, Департамент здравоохранения Приморского края, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Краевой клинический центр охраны материнства и детства <i>Свидетельство о регистрации</i> <i>Министерства РФ по делам печати,</i> <i>телерадиовещания и средств массовых</i> <i>коммуникаций</i> <i>ПИ № 77–13548 от 20.09.2002 г.</i></p>	<p>Адрес редакции: 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4, Владивостокский государственный медицинский университет Тел./факс (4232) 45-77-80</p> <p>Редактор О.Н. Мишина</p> <p>Зав. редакцией Л.В. Бирилло Технический редактор А.В. Яунвалкс Тел. (4232) 45-56-49</p> <p>Корректор О.М. Тучина</p>	<p>Издательство «МЕДИЦИНА ДВ» 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4; тел. 45-56-49</p> <p>Сдано в набор 27.03.2009 г. Подписано в печать 13.07.2009 г. Печать офсетная. Формат 60×90/8 Усл. печ. л. 16,5. Заказ № 343. Тираж 1000 экз.</p> <p>Отпечатано ИД «Принт-Восток» в типографии № 1 г. Харбин (Китай)</p> <p>Цена свободная</p>
--	---	---

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://elibrary.ru> и <http://www.vgmu.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайте <http://www.vgmu.ru>

Передовые статьи

Иммуномодуляторы из гидробионтов Тихого океана: фундаментальные и прикладные аспекты	5
Лекции	
<i>Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С.</i> Действие дезоксирибонуклеиновой кислоты прокариот на гуморальные и клеточные факторы врожденного и адаптивного иммунитета позвоночных	8
<i>Беседнова Н.Н., Федянина Л.Н.</i> Противоопухолевое действие экзогенной дезоксирибонуклеиновой кислоты	12
Оригинальные исследования	
<i>Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Акользина С.Е., Медунцын Н.В.</i> Иммуноадаптивный эффект цитокинов	19
<i>Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Акользина С.Е., Медунцын Н.В.</i> Цитокины и вакцины	22
<i>Моторя Е.С., Пивненко Т.Н., Гажа А.К., Иванушко Л.А., Воронцов В.Н., Санина Н.М.</i> Исследование иммуномодулирующей и мембранотропной активности каротиноидов из туники асидии <i>Halosynthia aurantium</i>	28
<i>Чикаловец И.В., Молчанова В.И., Аминин Д.Л., Черников О.В., Пислягин Е.А., Лукьянов П.А.</i> Неомитилан — новый иммуномодулятор из мидии <i>Crenomytilus grayanus</i>	32
<i>Макаренкова И.Д., Ахматова Н.К., Семенова И.Б., Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н.</i> Сульфатированные полисахариды из морских бурых водорослей — индукторы созревания дендритных клеток	36
<i>Ермак И.М., Давыдова В.Н., Аминин Д.Л., Барабанова А.О., Соколова Е.В., Богданович Р.Н., Полякова А.М., Соловьева Т.Ф.</i> Иммуномодулирующая активность каррагинанов из красных водорослей дальневосточных морей	40
<i>Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л.</i> Ранняя активация лимфоцитов и моноцитов периферической крови человека компонентами протеобактерий <i>Pseudomonas nigrificiens</i>	45
<i>Колдаев В.М., Ващенко В.В., Бездетко Г.Н.</i> Фотометрические параметры абсорбционных спектров экстрактов из растений	49
<i>Пономарева Т.И., Добряков Ю.И.</i> Исследование иммунных свойств хаурантина при иммуносупрессии в эксперименте	52
<i>Плехова Н.Г., Федянина Л.Н., Сомова Л.М., Беседнова Н.Н., Каленик Т.К.</i> Изменение метаболизма фагоцитов крови под влиянием дезоксирибонуклеиновой кислоты из молок лососевых рыб	55
<i>Презьева Е.Ю., Лебедко О.А., Рыжавский Б.Я., Козлов В.К.</i> Влияние эхинохрома А на структуру и метаболизм почек 40-суточных белых крыс, подвергшихся пренатальному воздействию нитрата свинца	58
<i>Тупкало А.В.</i> Исследование дефектов в тонких органических пленках	61
<i>Бузолева Л.С., Костюшко А.В., Кондрашова Н.М.</i> Оценка клинко-иммунологической эффективности иммуномодуляторов природного происхождения при экспериментальной пневмонии у мышей	64
<i>Голохваст К.С., Паничев А.М., Гульков А.Н., Мишаков И.В., Ведягин А.А.</i> Антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства природных цеолитов	68
<i>Белова С.В.</i> Ферментный иммуномодулятор в терапии экспериментального аутоиммунного артрита	70
<i>Бгатова Н.П., Голохваст К.С., Бгатов А.В., Паничев А.М., Пальчикова Н.А.</i> Модулирующее действие природного цеолита на структуру пейеровых бляшек в условиях накопления цезия	74
<i>Кузнецова Т.А., Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Звягинцева Т.Н.</i> Применение фукоидана из бурой водоросли <i>Fucus evanescens</i> для коррекции иммунных нарушений при эндотоксемии	78

<i>Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С., Сомова Л.М., Горбач В.И.</i> Антибактериальные и антитоксические свойства хитозана и его производных	82
<i>Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Попов А.М., Артюков А.А., Майстровская О.С., Козловская Э.П.</i> Противовирусная активность комплексного препарата розмариновой кислоты, полученной из <i>Zostera asiatica</i> , в отношении возбудителей клещевого энцефалита	86
<i>Макаренкова И.Д., Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н., Шевченко Н.М.</i> Протективное действие фукоидана из морской бурой водоросли <i>Laminaria japonica</i> при экспериментальном клещевом энцефалите	89
<i>Вишук О.С., Ермакова С.П., Фам Дюк Тин, Шевченко Н.М., Буи Минг Ли, Звягинцева Т.Н.</i> Противоопухолевая активность фукоиданов бурых водорослей	92
<i>Жанаева С.Я., Алексеенко Т.В., Короленко Т.А., Звягинцева Т.Н.</i> Противоопухолевая и антимагистатическая активность сульфатированного полисахарида фукоидана бурой водоросли Охотского моря <i>Fucus evanescens</i>	96
<i>Шутикова А.Л., Целуйко С.С., Запорожец Т.С., Эпштейн Л.М., Беседнова Н.Н.</i> Влияние моллюска на мукоцилиарную систему воздухоносного отдела легких и свободнорадикальные процессы при гипотермии	99
<i>Майстровский К.В., Запорожец Т.С., Федянина Л.Н., Каленик Т.К., Моткина Е.В., Имбс Т.И.</i> Влияние иммуномодулятора фукоидана из бурых водорослей <i>Fucus evanescens</i> на показатели антиоксидантной системы, липидного и углеводного обмена у мышей	103
<i>Невзорова В.А., Боровская Т.Ф., Дмитриева Т.Б., Скребекова Л.Д., Пазыч С.А.</i> Состояние местного и системного иммунного ответа при внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста	106
<i>Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г., Гажа А.К., Смолина Т.П., Звягинцева Т.Н.</i> Роль Т-клеточной дисфункции в развитии атеросклероза сосудов нижних конечностей и возможности ее коррекции	110
<i>Козлов В.К., Козлов М.В., Гусева О.Е., Лебедко О.А., Морозова Н.В.</i> Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей	116
<i>Гильмутдинова Л.Т., Гильмутдинов А.Р., Кудярова Р.Р., Минеева Л.С.</i> Иммуномодулирующие эффекты кумысолечения в санаторной реабилитации больных, оперированных по поводу желчно-каменной болезни	118
<i>Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Наумова И.В., Кузнецова Т.А., Овчинников А.Я., Полетаева И.М., Безнис В.М.</i> Роль гипоксемии в формировании нарушений иммунитета и гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких	120
<i>Киваева И.Ф., Головачева В.Д., Яцкова М.А., Добряков Е.Ю., Крыжановский С.П., Иванушко Л.А.</i> Комплексная биологически активная добавка к пище из хитозана и моллюска как средство сопровождения базисной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	123
<i>Костюшко А.В.</i> Состояние локального иммунитета при внутрибольничной пневмонии	125
<i>Крыжановский С.П., Запорожец Т.С.</i> Эндотелиальная и иммунная дисфункция в раннем периоперационном периоде у пациентов с травмой нижних конечностей	128
<i>Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф.</i> ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом, в Приморском крае: выявление, клиническое течение, иммунные механизмы патогенеза	133
Тезисы докладов Всероссийской конференции «Иммуномодуляторы природного происхождения»	137
Некрологи	
Георгий Павлович Сомов	141

Editorials

Pacific hydrobionts-derived immune response modulating agents: fundamental and applied aspects	5
--	---

Lectures

<i>Besednova N.N., Zaporozhets T.S.</i> Action of prokaryote's deoxiribonucleic acid on humoral and cellular factors of innate and adaptive immunity of of vertebrate animals	8
--	---

<i>Besednova N.N., Fedyanina L.N.</i> Anticancer effect of exogenous deoxiribonucleic acid	12
---	----

Original researches

<i>Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Akolzhina S.E., Medunitsin N.V.</i> Immunoadjuvant effect of cytokines	19
--	----

<i>Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Akolzhina S.E., Medunitsin N.V.</i> Cytokines and vaccines	22
--	----

<i>Motorya E.S., Pivnenko T.N., Gazha A.S., Ivanushko L.A., Vorontsov V.N., Sanina N.M.</i> Study on immune-response modulating and membrane-acting effects of carotenoids derived from the tunic of <i>Ascidia halocynthia aurantium</i>	28
--	----

<i>Chikalovets I.V., Molchanova V.I., Aminin D.L., Chernikov O.V., Pislyagin E.A., Lukianov P.A.</i> Neomytilane as new <i>Crenomytilus grayanus</i> mussel-derived immune-response modulating agent	32
---	----

<i>Makarenkova I.D., Akhmatova N.K., Semenova I.B., Besednova N.N., Zvyagintseva T.N.</i> Sulphated polysaccharides derived from sea brown algae as inducing substances for dendritic cell maturation	36
--	----

<i>Ermak I.M., Davidova V.N., Aminin D.L., Barabanova A.O., Sokolova E.V., Bogdanovich R.N., Polyakova A.M., Soloviova T.F.</i> Immunomodulating activity of the Far Eastern sea red algae-derived carrageenans	40
--	----

<i>Smolina T.P., Zaporozhets T.S., Gorshkova R.P., Nazarenko E.L.</i> Early activation of human peripheral blood lymphocytes and monocytes by components of proteobacteria <i>Pseudoalteromonas nigrfaciens</i>	45
--	----

<i>Koldaev V.M., Vaschenko V.V., Bezdetko G.N.</i> Photometrical parameters of absorption spectra of plant-derived extracts	49
--	----

<i>Ponomareva T.I., Dobryakov Yu.I.</i> Experimental study of haurantin immune properties in case of immunosuppression	52
---	----

<i>Plekhova N.G., Fedyanina L.N., Somova L.M., Besednova N.N., Kalenik T.K.</i> Changing metabolism of phagocytes in blood in response to action of salmon milt-derived deoxyribonucleic acid	55
--	----

<i>Priesheva E.Yu., Lebedko O.A., Ryzhavskiy B.Ya., Kozlov V.K.</i> Effect of echinochrome on kidney structure and metabolism in 40-day white rats exposed prenatally to lead nitrate	58
--	----

<i>Tupkalo A.V.</i> Studying defects in thin organic films	61
---	----

<i>Buzoleva L.S., Kostyushko A.V., Kondrashova N.M.</i> Estimating clinical and immunological efficiency of plant immune-response modulating agents in case of experimental mouse pneumonia	64
--	----

<i>Golokhvast K.S., Panichev A.M., Gulkov A.N., Mischakov I.V., Vedyagin A.A.</i> Antioxidative and immune-response modulating properties of natural zeolites	68
--	----

<i>Belova S.V.</i> Application of enzymatic immune-response modulating agent to treat experimental antigen-induced arthritis	70
---	----

<i>Bgatova N.P., Golokhvast K.S., Bgatov A.V., Panichev A.M., Palchikova N.A.</i> Immunomodulating effect produced by natural zeolite on peyer's patches structure under caesium accumulation	74
--	----

<i>Kuznetsova T.A., Somova L.M., Plekhova N.G., Zvyagintseva T.N.</i> Application of brown algae <i>Fucus evanescens</i> -derived fucoidan to correct immune dysfunctions under endotoxemia	78
--	----

<i>Ivanushko L.A., Soloviova T.F., Zaporozhets T.S., Somova L.M., Gorbach V.I.</i> Antibacterial and antitoxic properties of chitosan and its derivatives	82
--	----

<i>Kryilova N.V., Leonova G.N., Popov A.M., Artyukov A.A., Maistrovskaya O.S., Kozlovskaya E.P.</i> Antiviral activity of combined medication <i>Zostera asiatica</i> -derived rosmarinic acid against tick-borne encephalitis pathogen	86
--	----

<i>Makarenkova I.D., Kryilova N.V., Leonova G.N., Besednova N.N., Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M.</i> Protective effects of fucoidan derived from brown algae <i>Laminaria japonica</i> under experimental tick-borne encephalitis	89
--	----

<i>Vischuk O.S., Ermakova S.P., Fam Dyuk Tin, Shevchenko N.M., Bui Ming Li, Zvyagintseva T.N.</i> Anticancer activity of brown algae-derived fucoidans	92
---	----

<i>Zhanaeva S.Ya., Alekseenko T.V., Korolenko T.A., Zvyagintseva T.N.</i> Anticancer and antimetastatic activity of sulphated polysaccharide fucoidan derived from the Okhotsk Sea brown algae <i>Fucus evanescens</i>	96
---	----

<i>Shutikova A.L., Tseluyiko S.S., Zaporozhets T.S., Epstein L.M., Besednova N.N.</i> Molluskam's effect on mucociliary system of air-bearing part of lungs and free radical processes under hypothermia	99
---	----

<i>Maistrovskiy K.V., Zaporozhets T.S., Fedyanina L.N., Kalenik T.K., Motkina E.V., Imbs T.I.</i> Effects of immune response modulating agent "Fucoidan" derived from <i>Fucus evanescens</i> brown algae on the parameters of antioxidative system, lipid and carbohydrate metabolism in mice	103
---	-----

<i>Nezvorova V.A., Borovskaya T.F., Dmitrieva T.B., Skrebkova L.D., Pazyich S.A.</i> Local and system immune response in case of community-acquired pneumonia in young patients	106
--	-----

<i>Zaporozhets T.S., Maistrovskiy K.V., Rapovka V.G., Gazha A.K., Smolina T.P., Zvyagintseva T.N.</i> Role of T-cell dysfunction in the development of lower limb atherosclerosis and treatment opportunities	110
--	-----

<i>Kozlov V.K., Kozlov M.V., Guseva O.E., Lebedko O.A., Morozova N.V.</i> Antioxidative activity of Echinochrome A in case of chronic inflammatory lung diseases in children	116
---	-----

<i>Gilmudtinova L.T., Gilmudtinov A.R., Kudayarova R.R., Mineeva L.S.</i> Immunomodulating effects of koumiss treatment during sanatorium rehabilitation of patients operated for cholelithiasis	118
---	-----

<i>Kinyaikin M.F., Sukhanova G.I., Naumova I.V., Kuznetsova T.A., Ovchinnikov A.Ya., Poletaeva I.M., Beznis V.M.</i> Role of hypoxemia in forming immune disorders and haemostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease	120
--	-----

<i>Kivaeva I.F., Golovacheva V.D., Yatskova M.A., Dobryakov E.Yu., Kryizhanovskiy S.P., Ivanushko L.A.</i> Integrated chitosan- and molluskam-based dietary supplement as a maintenance medication for baseline therapy of gastric and duodenal ulcer	123
--	-----

<i>Kostyushko A.V.</i> State of local immunity in case of in-hospital pneumonia	125
--	-----

<i>Kryizhanovskiy S.P., Zaporozhets T.S.</i> Endothelial and immune dysfunctions during early peri-operative period in patients with lower limb injuries	128
---	-----

<i>Sotnichenko S.A., Markelova E.V., Sklyar L.F.</i> HIV infection associated with tuberculosis in Primorskiy Krai: detection, clinical course and immune mechanisms of pathogenesis	133
---	-----

Abstracts

Papers presented at the All-Russian Conference "Plant Immune-Response Modulating Agents"	137
--	-----

Obituaries

Georgy Pavlovitch Somov	141
-------------------------------	-----

УДК 615.37:[615.324:574.52](265)

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИЗ ГИДРОБИОНТОВ ТИХОГО ОКЕАНА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ

Поиск регуляторов иммунных процессов и изучение механизмов их действия привлекает в последние десятилетия внимание исследователей многих стран. На фоне снижения эффективности традиционных методов терапии соматических и инфекционных заболеваний, роста устойчивости патогенных микроорганизмов к имеющимся лекарственным средствам продолжает оставаться актуальной разработка новых эффективных и безвредных иммуномодуляторов, в том числе и природного происхождения.

Большой интерес к иммуноактивным препаратам в настоящее время обусловлен расширением возможностей оценки иммунного статуса человека, а также глубоким пониманием многих механизмов формирования первичных и вторичных иммунодефицитов, иммунопатогенеза аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний.

Иммуномодуляторами могут быть вещества различной химической природы из представителей наземной и морской флоры и фауны [2]. Природные биологически активные вещества, полученные из объектов наземной флоры и фауны, послужили основой для создания многих современных лекарственных средств и биологически активных добавок к пище иммуностропного действия. Во всем мире в качестве источников получения новых иммуномодуляторов все чаще используют морские биологические ресурсы.

В результате систематических исследований морских гидробионтов (водорослей, рыб, беспозвоночных) получены многоплановые данные, свидетельствующие о том, что общим их свойством является продуцирование биологически активных веществ уникальной химической структуры, обладающих способностью действовать на различные компоненты врожденного и приобретенного иммунитета [4].

Уникальность морских биологически активных веществ связана с условиями существования гидробионтов в водной среде, характеризующейся высоким содержанием соли, слабым освещением или его полным отсутствием, высоким давлением и необычно высокими или низкими температурами. Подобные условия жизни обеспечивают отличия морских организмов и их метаболитов от наземных. Морские гидробионты характеризуются не только разнообразием и высокой эффективностью содержащихся в них биологически активных веществ, которые зачастую лишены отрицательных свойств, присущих веществам, полученным из наземных объектов, но и широкой и успешно воспроизводимой сырьевой базой некоторых из них.

С другой стороны, к настоящему времени еще не описаны даже основные свойства многих морских гидробионтов. Одной из причин такого положения являются трудности, связанные с заготовкой сырья, и вы-

деление активных веществ в необходимых количествах. Тем не менее биологически активные вещества морского происхождения являются образцами химических соединений, которые после синтеза или получения их биотехнологическими методами займут достойное место среди других фармакологических препаратов.

В России изучением биологически активных веществ морских гидробионтов занимаются в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН, в Институте биологии моря ДВО РАН, Тихоокеанском океанологическом институте им. В.И. Ильичева ДВО РАН, Тихоокеанском научно-исследовательском рыбохозяйственном центре (ТИНРО-центре), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Азовском научно-исследовательском институте рыбного хозяйства и океанографии, Северном отделении Полярного научно-исследовательского института морского рыбного хозяйства и океанографии им. Н.М. Книповича, Всероссийском НИИ рыбного хозяйства и океанографии, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Владивостокском государственном медицинском университете и других научных учреждениях.

Дальний Восток располагает богатейшими и уникальными сырьевыми ресурсами для создания в регионе промышленного производства биологически активных веществ. Разработка научных основ дальнейшего развития биотехнологий для применения в здравоохранении, медицинской, пищевой промышленности, использование современных наукоемких технологий переработки биологических ресурсов в хозяйственном комплексе региона, ориентированном сегодня преимущественно на вывоз сырья, позволит более рационально и экономически целесообразно использовать природные богатства Дальнего Востока.

Существенный вклад в разработку новых иммуномодуляторов из морского сырья внесли совместные исследования НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН и ТИНРО-центра. Были исследованы иммуномодулирующие свойства поликатионных и полианионных полисахаридов (фукоиданов, хитозана и их производных), а также низкомолекулярные соединения морского происхождения (сульфатированные полиоксистероиды, пептиды, нуклеиновые кислоты, комплексы аминокислот) из морских беспозвоночных, водорослей и рыб. В настоящее время иммуномодуляторы из гидробионтов исследуются в качестве модификаторов других функций организма: для регуляции процесса старения организма, изменения функциональной активности системы гемостаза, оказания гепатозащитного,

антивирусного, антибактериального действия и пр. В результате проведенных работ создана основа для конструирования оригинальных иммуномодуляторов (лекарственных форм и биологически активных добавок).

Большое внимание исследователей привлекают сейчас фукоиданы — сульфатированные полисахариды из бурых водорослей [5–7]. В Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН разработан метод получения новых фукоиданов из бурых водорослей *Fucus evanescens*, *Laminaria japonica*, и *Laminaria cichorioides*, имеющих обширный ареал, достаточные запасы и являющихся богатым источником фукоиданов. Иммуномодулирующее действие фукоиданов достаточно полно представлено в ряде обзоров [5, 6]. Фукоиданы ускоряют созревание дендритных клеток, стимулируют фагоцитарные процессы и кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов, обладают адьювантным действием, модулируют продукцию цитокинов. При исходно низком уровне спонтанной выработки цитокинов фукоидан обладает способностью к преимущественной индукции провоспалительных цитокинов. Это может быть механизмом, который обеспечивает влияние препаратов на развитие воспалительной реакции на ранних этапах инфекционного процесса и стимулирует экспрессию молекул адгезии, выход нейтрофилов в воспалительный очаг, активацию нейтрофилов, макрофагов и натуральных киллеров, усиление фагоцитоза и продукции супероксидных радикалов фагоцитами, пролиферацию лимфоцитов, а также увеличение синтеза γ -интерферона НК-клетками.

Из других свойств фукоиданов, исследованных в последние годы, следует отметить прямое антикоагулянтное, противовирусное, антиоксидантное действие, а также гепатопротекторный эффект [10, 11].

Сочетание иммуномодулирующих свойств с антикоагулянтной активностью делают перспективным использование фукоидана для улучшения гемореологии, микроциркуляции и снижения склонности к тромбозам при оперативных вмешательствах и консервативном лечении состояний, сопровождающихся развитием синдрома внутрисосудистого свертывания крови (травмы, комбинированные поражения, интоксикации, сепсис, инфекционные болезни), а также вторичной иммунологической недостаточности.

Иммуностимулирующим действием обладает ДНК из молок рыб, в частности осетровых и лососевых [1, 9, 13]. К настоящему времени существуют лекарственные препараты и биологически активные добавки, созданные на основе гонад осетровых. В ТИНРО-центре разработана биологически активная добавка к пище на основе ДНК из молок лососевых рыб, которая используется в качестве средства сопровождения базисной терапии у онкологических больных, а также при инфекционных болезнях [13].

Регуляторами многих биологических процессов в организме, в том числе иммунных, являются со-

единения пептидной природы [2]. Сотрудниками НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, ТИНРО-центра и Владивостокского государственного медицинского университета проведены широкие исследования тинростима — пептида из нервной ткани дальневосточного кальмара. Механизмы действия этого биополимера хорошо изучены и достаточно полно представлены в литературе [5, 6]. Тинростим в качестве биологически активной добавки к пище с хорошими результатами применяли в качестве средства сопровождения базисной терапии псевдотуберкулеза, гепатитов, гонореи, пневмоний, а также при гнойных осложнениях хирургических вмешательств и т.д. В настоящее время проводятся экспериментальные исследования лекарственной формы тинростима.

Несмотря на многочисленные исследования противомикробных, противоопухолевых, противовоспалительных свойств хитозанов, полученных из разных источников, интерес к новым производным этих полисахаридов не угасает. Это обусловлено необходимостью изменить некоторые физико-химические свойства хитозана (нерастворимость, высокая вязкость в нейтральных и щелочных водных растворах, плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта) без потери биологической активности. Сотрудники НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН и Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН исследовали в этом плане производные этого полисахарида, которые отличаются от исходного хитозана низкой молекулярной массой, хорошей растворимостью в воде, лучшей всасываемостью в желудочно-кишечном тракте [8]. Для дальнейшей работы отобраны образцы, обладающие различной биологической активностью.

Большой интерес представляют исследования иммуномодулирующей активности липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий, проводимые учеными Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН и НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН [12]. Описано свойство этих биополимеров подавлять адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам макроорганизма, что открывает перспективы создания на их основе новых антиадгезивных препаратов.

Изучение природных соединений морского происхождения привело к открытию новых типов биологически активных веществ, представляющих интерес для медицины в качестве потенциальных иммуномодуляторов и модификаторов биологического ответа. К таким веществам относятся полярные вторичные метаболиты иглокожих, имеющие уникальное химическое строение. Стероиды офиур обладают цитотоксической, антигрибковой и антивирусной активностью, являются ингибиторами или активаторами ферментов. Исследования А.К. Гажа и др. [3] показали, что эти биополимеры повышают уровень врожденного иммунитета: существенно усиливают

способность нейтрофилов к адгезии на пластике, активируют кислородзависимые механизмы бактерицидности этих клеток, увеличивают их фагоцитарную активность. Установлена зависимость активности соединений от строения их молекул.

Полиоксистероиды увеличивают уровень антител в сыворотке крови и число антителообразующих клеток в селезенке к тимусзависимому антигену (эритроцитам барана), снижают интенсивность гиперчувствительности замедленного типа к этому антигену. Все исследованные образцы полиоксистероидов усиливали спонтанную продукцию провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-8, — вырабатываемых в культуре клеток цельной крови преимущественно мононуклеарными фагоцитами. Сульфатированные оксистероиды в разной степени обеспечивают защитный эффект при экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Результаты комплексных фундаментальных и прикладных исследований институтов различного профиля демонстрируют перспективы целесообразности дальнейшего поиска соединений из морских гидробионтов, обладающих полезными свойствами, могущих стать основой для создания лекарственных препаратов иммуностропного действия. Такие биологически активные вещества можно использовать при острых и хронических заболеваниях, ведущим патогенетическим фактором которых являются иммунодефицитные синдромы. Представляется столь же убедительной целесообразность применения иммуноактивных препаратов из морских гидробионтов в качестве профилактических средств — позитивных модификаторов биологического ответа клеток на агрессивные экзогенные и эндогенные воздействия. На основе соединений из морских гидробионтов и их синтетических аналогов в ближайшие годы, несомненно, будут созданы новые эффективные лекарственные препараты иммуностропного действия.

Данный номер «Тихоокеанского медицинского журнала» создан на основе материалов, представленных на Всероссийской конференции «Иммуномодуляторы природного происхождения». Тематика конференции охватывает как теоретические вопросы, отражающие достижения в области разработки новых иммуномодулирующих препаратов, так и прикладные аспекты использования иммуномодуляторов в различных областях медицины. Приводятся результаты экспериментального и клинического изучения эффективности иммуномодуляторов различной химической природы. Организаторы конференции выражают надежду на то, что она послужит дальнейшему развитию этого направления иммунологии.

Литература

1. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Дезоксирибонуклеиновая кислота из молок лососевых рыб: пособие для врачей. Владивосток, 2003. 48 с.

2. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Иммуноактивные пептиды из гидробионтов и наземных животных. Владивосток: ТИНРО-центр, 2004. 248 с.
3. Гажа А.К., Левина Э.В. Запорожец Т.С. Влияние сульфатированных полиоксистероидов из морских иглокожих на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов // Журн. микробиол. 2006. № 3. С. 101–103.
4. Еляков Г.Б., Стоник В.А. Морская биоорганическая химия — основа морской биотехнологии // Известия АН: серия химия. 2003. № 1. С. 1–18.
5. Запорожец Т.С. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия биополимеров морских гидробионтов: дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2006. 365 с.
6. Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Иммуноактивные биополимеры из морских гидробионтов. Владивосток, 2007. 218 с.
7. Звягинцева Т.Н., Беседнова Н.Н. Елякова Л.А. Структура и иммуностропное действие 1→3; 1→6- β -D-глюканов. Владивосток: Дальнаука, 2002. 160 с.
8. Иванушко Л.А., Соловьева Т.Ф., Запорожец Т.С. и др. Сравнительное изучение иммуномодулирующих свойств хитозана и его производных // Мед. иммунология. 2007. Т. 9, № 5. С. 397–404.
9. Каплина Э.Н. Некоторые итоги клинического применения препарата «Деринат» с 1976 по 2000 год // Использование препарата «Деринат» в различных областях медицины: тез. докл. 1-й Всероссийской научно-практ. конф. М., 2000. С. 47.
10. Кузнецова Т.А. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов (экспериментальные и клинические аспекты): дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2009. 316 с.
11. Макаренко И.Д., Компанец Г.Г., Запорожец Т.С. Ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов на эукариотических клетках // Журн. микробиол. 2006. № 6. С. 56–60.
12. Смолина Т.П. Горшкова Р.П., Назаренко Е.Л. и др. Блокирование адгезии *Yersinia pseudotuberculosis* с помощью полисахаридов, выделенных из морских микроорганизмов *Pseudoalteromonas* // Тихоокеанский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 18–20.
13. Федянина Л.Н. Иммуномодулирующая активность низкомолекулярной ДНК из молок лососевых рыб (фундаментальные и прикладные аспекты): дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2007. 320 с.

PACIFIC HYDROBIONTS-DERIVED IMMUNE RESPONSE MODULATING AGENTS: FUNDAMENTAL AND APPLIED ASPECTS

Summary — This is an advanced paper related to the results and prospects of research into marine hydrobionts that contain biologically active substances of unique chemical structure known to produce effect on various components of innate and acquired immunity. The Far East abounds in natural resources that suffice to stimulate regional production-scale extraction of biologically active substances. Due consideration is given to the study into immune modulating properties of polycationic and polyanionic polysaccharides (fucoidans, chitosan and their derivatives) and low-molecular compounds of marine origin (sulphated polyoxysteroids, peptides, nucleic acids, and amino acid complexes) derived from marine invertebrates, algae and fish. The scientific basis to be developed in an effort to take next step forward in the evolution of biological technologies that are very likely to be applied in health care, medical and food industry, as well as the usage of high technologies for processing of biological resources in the export-oriented regional economy will allow to utilize the Far Eastern natural resources in an economically feasible and sustainable manner.

УДК 612.017.11:577.213/217].08

Н.Н. Беседнова, Т.С. Запорожец

НИИ эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

ДЕЙСТВИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРОКАРИОТ НА ГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТЧНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПОЗВОНОЧНЫХ

Ключевые слова: дезоксирибонуклеиновая кислота, олигодезоксинуклеотиды, иммунитет, иммунная система.

Представлены современные сведения о действии ДНК эукариот, естественных и синтетических олигодезоксинуклеотидов, на гуморальные и клеточные факторы врожденного и адаптивного иммунитета. Освещены вопросы о взаимодействии ДНК с толл-подобными рецепторами и инициации врожденного иммунитета. Приведены данные об иммуностимулирующих, адьювантных и антиинфекционных свойствах ДНК прокариот. Показано усиление Т-хелперного 1-го типа иммунного ответа, что открывает перспективы использования ДНК и олигодезоксинуклеотидов при аллергических болезнях, в частности, при бронхиальной астме.

Долгое время существовало мнение, что ДНК про- и эукариот не оказывает заметного влияния на функционирование иммунной системы позвоночных. В дальнейшем это утверждение было пересмотрено и ДНК прокариот стали считать одной из наиболее иммуногенных молекул природного происхождения, «золотым стандартом» адьювантов [24].

В 1984 г. японские ученые получили из *Mycobacterium bovis* BCG препарат Му-1, содержащий 70% ДНК и 28% РНК, который активировал НК-клетки и вызывал регрессию некоторых экспериментальных опухолей [29]. Доказательством того, что именно ДНК является действующим началом экстракта, была потеря последним иммуногенных свойств после обработки нуклеолитическими ферментами. Позже было установлено, что бактериальная ДНК повышает литическую активность мононуклеаров периферической крови человека [19].

Имуностимулирующую активность бактериальной ДНК определяет присутствие в ее составе неметилованных динуклеотидов — CpG-мотивов. Высокополимерную ДНК или ее короткие последовательности, содержащие неметилованные CpG-мотивы, оказывающие выраженный стимулирующий эффект на иммунную систему позвоночных, называют иммуностимулирующими CpG-ДНК [4]. ДНК можно получать из различных грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также из ДНК-вирусов.

У 2% многоклеточных организмов иммунная система представлена двумя взаимосвязанными элементами — врожденным и адаптивным иммунитетом [7]. Одной из функций врожденного иммунитета является распознавание и элиминация в первые часы после заражения вторгшегося в организм патогена и выработка сигналов, обуславливающих формирование специфического иммунного ответа. Быстрая защита

от любого патогена (в течение нескольких часов от момента инвазии) может быть создана путем стимуляции системы врожденного иммунитета.

Индикация бактериальной ДНК иммунной системой позвоночных происходит путем взаимодействия этого биополимера с толл-подобными рецепторами (Toll-Like Receptor — TLR), которые являются наиболее древними представителями обширного семейства рецепторов, определяющих консервативные молекулярные структуры — паттерны возбудителей [17]. TLR в настоящее время считаются ключевым элементом распознавания «чужого» системой клеток хозяина. В качестве «чужого» рассматриваются, как правило, патогенные и условно-патогенные микроорганизмы (бактерии, вирусы). Паттерны, распознаваемые TLR, описаны у многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, ряда оболочечных вирусов, некоторых грибов и отдельных простейших.

TLR состоят из двух доменов. Внеклеточный домен содержит варьирующее число лектиновых повторов. Предполагают, что эти повторы обеспечивают прямое взаимодействие с лигандами микроорганизмов или их нуклеиновыми кислотами. Цитоплазматический участок TLR сходен с цитоплазматическим доменом рецептора интерлейкина-1. Через него начинается трансляция сигналов, активированных TLR. Передачу сигналов внутри клетки, несущей TLR, представляют как последовательную активацию цитоплазматических адаптерных молекул (MyD88 и др.), киназ (MAPK) и ядерного фактора транскрипции (NFκB) [7].

TLR экспрессированы главным образом на клетках системы врожденного иммунитета — макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах, моноцитах, Т- и В-лимфоцитах, эпителиальных клетках, клетках кишечника, кератиноцитах кожи, клетках микроглии. Бактериальную ДНК распознает TLR9, находящийся во внутриклеточных органеллах — цитоплазматических эндосомах [21]. Есть данные, что этот биополимер распознают еще TLR2 и TLR4.

При контакте ДНК или олигодезоксинуклеотидов (ОДН) с TLR стремительно активируются различные факторы врожденного иммунитета — первой линии защиты организма от инфекционных возбудителей, паразитов и трансформированных клеток [1, 24]. Активация внутреннего домена рецептора приводит к выраженному и быстрому образованию реактивных форм кислорода и активации нитроксидсинтазы. Все это позволяет считать ДНК агонистом TLR9.

Благодаря высокому содержанию в ДНК прокариот неметилированных фрагментов CpG она воспринимается организмом позвоночных как патогенный чужеродный агент, способный вызвать инфекционный процесс.

CpG-ДНК непосредственно или как костимулирующий сигнал активирует фактически все клетки иммунной системы [10]. Нуклеотиды стимулируют иммунокомпетентные клетки, способствуя их пролиферации, дифференцировке, хемотаксису, секреции цитокинов, высвобождению лизосомальных компонентов и образованию молекул реактивного кислорода или нитроксидсинтазы [6].

CpG-ДНК оказывает прямое активирующее действие на антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты). Этот биополимер является мощным активирующим сигналом для дендритных клеток животных и человека, вызывает продукцию ими цитокинов, ассоциированных с Т-хелперами 1-го типа (интерлейкины 12 и 18), достигающую высокого уровня. Кроме того, CpG-ДНК ускоряет созревание дендритных клеток, определяемое экспрессией CD83, экспрессию костимуляторных молекул ICAM-1, а также CD40 и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, что увеличивает способность активировать Т-лимфоциты [19].

CpG-ДНК превосходит гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF) в действии на выживаемость первичных дендритных клеток, полученных из крови, и индуцирует дифференцировку клеток, которая находит отражение в увеличении их размеров, числа гранул, а также экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Комбинация CpG-ДНК и GM-CSF еще больше усиливает активацию и созревание дендритных клеток, что свидетельствует о различных путях действия этих факторов. Известно, что CpG-ДНК препятствует спонтанному апоптозу дендритных клеток [26].

Макрофаги играют ведущую роль в клиренсе ДНК. Отмечают значительные различия в последствиях стимуляции этим биополимером макрофагов и дендритных клеток. Так, по данным R.S. Chu et al. [12] только для дендритных клеток характерна активация процессинга и презентации антигена, т.к. CpG-ДНК уменьшает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на макрофагах, что приводит к угнетению процессинга и презентации антигена этими клетками. При воздействии CpG-ДНК в макрофагах увеличиваются уровни внутриклеточных реактивных радикалов кислорода. Однако есть сведения, что ДНК оказывает стимулирующее действие как на дендритные клетки, так и на макрофаги [28].

Под действием CpG-ДНК *in vitro* активируются клетки глии, которые начинают продуцировать фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 12p40 и 12p70,

а также оксид азота. Усиливается фагоцитарная активность. После интрацеребровентрикулярной инъекции CpG-ДНК микроглиальные клетки активируются и продуцируют фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-12p40. Это свидетельствует о чувствительности клеток микроглии к CpG-ДНК, в связи с чем она может играть значительную роль в течении инфекционных болезней центральной нервной системы и быть причиной иммунопатологических реакций [13].

CpG-ДНК активирует В-лимфоциты, усиливает экспрессию мембранного иммуноглобулина М и стимулирует секрецию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α . CpG-ДНК напрямую активирует дендритные клетки и В-лимфоциты, экспрессирующие TLR9, который связывает биополимер и тем самым обуславливает его стимулирующий эффект. Кроме того, CpG-ДНК стимулирует факторы врожденного иммунитета напрямую и опосредованно (через Т-лимфоциты, NK-клетки и нейтрофилы), в результате чего изменяется экспрессия рецепторов специфических цитокинов, костимуляторных молекул и молекул адгезии [11].

Эффект CpG-ОДН зависит от возраста животных. Так, у жеребят ОДН не индуцируют специфического созревания и экспрессии цитокинов макрофагами и дендритными клетками. Кроме того, у молодых животных снижена экспрессия рецепторов молекул главного комплекса гистосовместимости II класса как на макрофагах, так и на дендритных клетках. У взрослых лошадей под действием CpG-ОДН наблюдается выраженная продукция интерлейкина-12 и γ -интерферона [15].

CpG-мотивы бактериальной ДНК могут пролонгировать и усиливать воспаление путем подавления апоптоза нейтрофильных гранулоцитов [20].

Влияние ДНК на Т-лимфоциты может реализоваться как опосредованно через активированные антигенпрезентирующие клетки и секретируемые ими цитокины, так и путем непосредственного влияния на эти клетки. Под действием ДНК происходит пролиферация Т-клеток, секреция ими интерлейкина-2 и экспрессия интерлейкин-2-рецептора.

В настоящее время в клинической практике и научных исследованиях часто используют синтетические CpG-мотивы. Существуют различные классификации этих веществ. По одной из них CpG-мотивы разделяют на типы А, В, С, D, К [23]. Мотивы А и D стимулируют продукцию α -интерферона, активируют NK-клетки, подавляют рост опухолей. Мотивы типов В и К стимулируют антигенпрезентирующие клетки, активируют и вызывают пролиферацию В-лимфоцитов. Мотивы типа С способны вызывать синтез интерферона 1-го типа (α/β -интерферона) и значительную стимуляцию В-лимфоцитов.

Синтетические олигонуклеотидные аналоги отличаются не только нуклеотидной последовательностью, но и активностью, а также спецификой опосредуемых иммуностимулирующих эффектов [32]. Они

проявляют такую же активность, как и природные. Как показали исследования В.Г. Пак и др. [5], синтетические CpG-ОДН повышали бактерицидную активность клеток перитонеального экссудата, но не влияли на их поглотительную активность. В качестве перспективной для дальнейшего получения лекарственной формы авторы предложили один из олигодезоксинуклеотидов (ОДН 2395), который значительно стимулирует продукцию цитокинов, ассоциированных с Т-хелперами 1-го типа (интерлейкина-12 и γ -интерферона), увеличивает бактерицидность клеток перитонеального экссудата и NK-литическую активность.

Синтетические ОДН, содержащие неметилированные CpG-мотивы, напрямую стимулируют В-клетки и плазматоидные дендритные клетки, продукцию Т-хелперов 1-го типа и провоспалительных цитокинов и ускоряют созревание/активацию профессиональных антигенпредставляющих клеток. Активность CpG-ОДН зависит от их первичной структуры [14]. ОДН, содержащие TTAGGG-мотивы, проявляют иммуносупрессивную активность и подавляют продукцию провоспалительных цитокинов [23]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что «супрессивные» ОДН могут быть использованы для подавления иммунопатологических реакций.

Одним из наиболее интересных и практически значимых свойств ДНК является ее способность значительно повышать уровень иммунного ответа даже на очень низкоиммуногенные антигены [16]. ДНК по этому показателю превосходит адъювант Фрейнда. CpG-ДНК защищает В-лимфоциты от спонтанного апоптоза, действия антиопухолевой химиотерапии, а также ультрафиолетовой радиации [33]. Адъювантную активность CpG-ДНК объясняют ее способностью опосредованно через дендритные или другие антигенпрезентирующие клетки активировать секрецию цитокинов Т-хелперами 1-го типа. Кроме того, основным преимуществом CpG-ДНК является то, что в отличие от полного адъюванта Фрейнда это вещество не обладает выраженной токсичностью [18].

Дезоксинуклеотиды также обладают адъювантными свойствами. Синтетические ОДН в настоящее время рассматриваются в качестве потенциальных адъювантов для опухолевых антигенов. Показана эффективность синтетических ОДН при вакцинации против гриппа и гепатита В. При этом наблюдался Т-хелперный 1-го типа ответ при гриппозной вакцинации и Т-хелперные 1-го и 2-го типов ответы — при вакцинации против гепатита В [9].

Другие авторы в экспериментах показали, что иммунизация мышей против гепатита В с использованием CpG-ДНК и CpG-ОДН приводила к повышению титра антител к антигену вируса, причем уровень антител в этом случае был в 6 раз выше, чем при использовании стандартного адъюванта — гидроокиси алюминия [23]. В случае же одновременного использования этих двух адъювантов титры антител к антигену вирусного гепатита В были в 35 раз выше, чем при ис-

пользовании только гидроокиси алюминия. Кроме того, стандартный адъювант индуцировал Т-хелперный 2-го типа гуморальный ответ (иммуноглобулин G1), а CpG-ОДН — Т-хелперный 1-го типа ответ с преимущественной продукцией иммуноглобулина G2.

Хорошие результаты дает комбинация CpG-ОДН с сибиреязвенной вакциной (AVA — лицензированная вакцина для иммунизации людей): увеличивается скорость образования антител, их титр и авидность. Не менее эффективно применение в качестве адъюванта CpG-ОДН в комплексе с нетоксичной субъединицей В холерного токсина. Такой конъюгат стимулирует более высокие титры провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками мышиной селезенки. Иммуномодулирующий эффект комплекса осуществляется через TLR9-MyD88- и NF κ B-зависимый пути. При использовании столбнячного токсина в качестве вакцинного антигена его комплекс с CpG-ОДН значительно повышает уровень специфических иммуноглобулинов [8].

D. Verthelyi et al. [31] в экспериментах на макаках-резус установили эффективность CpG-ОДН (К и Д типов) у ВИЧ-инфицированных животных. Как известно, ВИЧ-инфицированным пациентам рекомендуется вакцинация против гепатита В. Однако у части из них эффективность подобных прививок невысока. В связи с этим авторы рекомендуют использовать их результаты и провести клиническое изучение эффективности CpG-ОДН в качестве адъюванта при вакцинации таких лиц.

С целью повышения эффективности ОДН используют катионные липидные комплексы, липосомы, при применении которых увеличиваются показатели иммунного ответа (в частности, уровень цитокинов) и наблюдается выраженный терапевтический эффект [30]. Вклад липосом в иммунный ответ определяется их способностью связывать значительное число молекул CpG-ОДН путем электростатического взаимодействия, что обеспечивает индукцию высокого уровня интерлейкина-12, необходимого для дифференцировки Т-хелперов 1-го типа. Такие комплексы могут быть основой для создания в будущем эффективных вакцин.

Механизмы антиинфекционного действия микробной ДНК связаны в значительной степени с активацией врожденного иммунитета, а также с тем, что она направляет иммунный ответ по Т-хелперному 1-го типа пути, который обеспечивает защиту от внутриклеточных патогенов. Даже однократное введение животным бактериальной CpG-ДНК создает долгосрочную (в течение 2–4 недель) защиту против смертельной дозы факультативных внутриклеточных паразитов *Listeria monocytogenes*, *Francisella tularensis*, *Plasmodium malariae* и др. [2]. Есть данные о том, что CpG-ДНК обладают иммунопротективной активностью и по отношению к внеклеточным микроорганизмам (*Escherichia coli*). Антиинфекционное действие ДНК достаточно полно представлено в обзоре А.М. Krieg [24].