

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИН НА ОСНОВЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Тойменцев В.В., Пудилова Э.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития России, Пермь, e-mail: Lebedinska@mail.ru

Т-клетки памяти могут в короткий срок инициировать иммунный ответ при взаимодействии с различными антигенпредставляющими клетками – В-лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками (ДК), последние из которых способны к индукции первичного ответа непраймированными Т-клетками. Учитывая данные свойства ДК, в последние годы идёт активная разработка вакцин на их основе.

Применяя ДК-вакцину в клинической практике, необходимо учитывать имеющиеся различия в режимах, дозировках, месте введения дендритных клеток. Многократное введение ДК (с недельным интервалом) приводит к подавлению специфического иммунного ответа. Оптимальной является вакцинация с интервалом в две недели. Вакцину на основе дендритных клеток можно вводить внутривенно, подкожно, внутрикожно, в лимфоузел или интрамурально.

Помимо представления опухолевых антигенов специфическим Т-лимфоцитам, дендритные клетки, введённые в опухолевый узел, могут оказывать и цитотоксический эффект. Способ введения дендритных клеток внутрь опухолевого узла очень сложен, а иногда и невозможен, например в случае висцеральных метастазов или распространённого метастатического процесса. В связи с этим данный подход не нашёл широкого применения в клинической практике.

Внутривенный способ введения вакцины стали использовать почти с самого начала клинического применения дендритных клеток. При внутривенном введении ДК вначале идёт накопление клеток в лёгких, затем – в печени, далее – в селезёнке и в костном мозге. Показано, что при метастазах опухоли в лёгком не наблюдалось специфического накопления дендритных клеток в области опухолевых узлов или в регионарных лимфатических узлах. В настоящее время внутривенный способ введения дендритных клеток практически не используется.

В клинической практике применяется внутрикожный способ введения вакцины. Исследования с использованием внутрикожного введения дендритных клеток, полученных из моноцитов, показали миграцию ДК в лимфатические узлы. При этом способе вакцину можно вводить в любую часть тела пациента. Таким образом, по литературным данным, оптимальным является подкожное введение ДК.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Тойменцев В.В., Пудилова Э.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития России, Пермь, e-mail: Lebedinska@mail.ru

Условно принято разделение дендритных клеток (ДК) на незрелые и зрелые формы. Это основано на различии функциональных свойств клеток. Незрелые ДК (нДК) способны к захвату экзогенных антигенов, при этом они обладают более слабой стимулирующей активностью в отношении Т-лимфоцитов по сравнению со зрелыми ДК (зДК). Напротив, у зДК, теряющих способность к захвату антигенов,

иммуностимулирующая активность резко возрастает. Располагаясь на периферии, нДК захватывают и перерабатывают антигены, источником которых могут быть погибшие опухолевые клетки, вирусинфицированные клетки и др. После поглощения антигенов и воздействия на нДК так называемых «сигналов опасности» дендритные клетки начинают мигрировать в периферические лимфатические узлы. В процессе миграции происходит дифференцировка (созревание) ДК, и в результате в лимфатическом узле зДК взаимодействуют со специфическими Т-лимфоцитами, что в конечном итоге приводит к генерации клеточного или гуморального ответа на захваченный антиген.

В ряде исследований одному и тому же испытуемому вводили зрелые и незрелые дендритные клетки, нагруженные разными антигенами. При этом наблюдали подавление иммунного ответа на тот антиген, которым были нагружены незрелые дендритные клетки. Тогда как на антиген, которым были нагружены зрелые ДК, развивался иммунный ответ. Помимо этого, незрелые дендритные клетки обладали слабой способностью к миграции в лимфатические узлы, а при внутрикожном способе введения почти все оставались в месте инъекции. Напротив, зрелые ДК экспрессировали на своей поверхности гемокиновый рецептор – CCR7, способствующий миграции дендритных клеток в лимфоузлы.

В настоящее время использование зрелых дендритных клеток при вакцинотерапии онкологических заболеваний считается «золотым стандартом». Во многих клинических работах ДК культивировали в питательной среде, содержащей эмбриональную телячью сыворотку, в результате чего на выходе, даже при отсутствии индукторов дифференцировки, получали зрелые дендритные клетки, о чём можно судить по экспрессии стимулирующих молекул. Таким образом, анализируя результаты клинических работ, необходимо обращать внимание на условия культивирования ДК.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Тройнич Я.Н.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития, Пермь, e-mail: Lebedinska@mail.ru

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) лидируют по частоте встречаемости. У пациентов с заболеваниями ССС обнаружена закономерность – наличие у многих из них острой или хронической сопутствующей патологии, чаще всего имеющей в своей основе воспалительный процесс.

Цели и задачи работы – проанализировать истории болезней пациентов с патологией ССС и установить сопутствующие заболевания, определить состояние их иммунной системы.

Проанализированы данные 31 истории болезни пациентов Нытвенской ЦРБ, находившихся на лечении в отделении терапии. При проведении анализа историй болезни пациентов с заболеваниями ССС у них выявлено увеличение СОЭ, что указывает на наличие воспалительного процесса. Также обнаружен относительный моноцитоз.

Патология ССС неуклонно влечёт за собой нарушения в виде недостатка кислорода, что приводит к тканевому распаду и активации воспалительной реакции в очаге гипоксии. При этом наблюдается из-

менение показателей реактантов острой фазы, к которым относятся особые белки плазмы. Воспалительная реакция оценивается по таким показателям, как СОЭ, с-реактивный белок, пентраксин, цитокины. Воспалительные реакции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией происходят преимущественно с участием макрофагов, на что указывает моноцитоз. Это обусловлено тем, что хемоаттрактантом для моноцитов является фактор активации тромбоцитов. Активация макрофагов при вирусных инфекциях, возникающих как сопутствующая патология у сердечно-сосудистых больных, может быть объяснена простой логической цепочкой: вирус, повреждая клеточные структуры, вызывает воспаление, что в свою очередь приводит к активации макрофагов.

Таким образом у пациентов, имеющих в анамнезе патологию ССС, наблюдается относительный моноцитоз и увеличение СОЭ, что объясняется активацией воспалительного процесса в ткани и сопутствующими ему реакциями организма.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ВИЧ-ИНФИЦИРОВАНИЮ

Шумкова В.С.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития России, Пермь, e-mail: Lebedinska@mail.ru

Согласно последним данным ВОЗ, распространение ВИЧ-инфекции среди населения земного шара происходит быстрее, чем предполагалось, и в настоящее время это заболевание приобретает размах широкомасштабной эпидемии. Известно, что некоторые люди, несмотря на наличие многочисленных факторов риска, остаются неинфицированными или же развитие СПИДа у них происходит через 15–20 лет после заражения. В последние годы причины этого явления активно изучались многими учеными из различных стран. Эти успешно завершённые исследования позволили расшифровать на молекулярном уровне несколько механизмов устойчивости организма к ВИЧ-инфицированию.

Отдельные организмы обладают особым вариантом гена из группы человеческих лейкоцитарных антигенов HLA B57. Наличие варианта гена HLA B57 приводит к тому, что созревающим в тимусе лимфоцитам предлагается меньшее число «контрольных» антигенов. В результате в организм поступают более «агрессивные» Т-лимфоциты, способные взаимодействовать с большим числом антигенов. Эта особенность позволяет иммунной системе носителей гена HLA B57 быстро опознавать мутировавшие формы ВИЧ, которые остаются незаметными для иммунной системы других людей. Аналогичным защитным эффектом при ВИЧ-инфекции обладает ген HLA B27. Возможно, данные выводы окажутся полезными при создании вакцин, искусственно увеличивающих чис-

ло агрессивных Т-лимфоцитов у заражённых ВИЧ пациентов (Košmrlj A. et al., 2010).

Одним из главных элементов антивирусной защиты человека и приматов является белок TRIM5a, который препятствует депротенинизации вируса после его проникновения в клетку. Данный белок способен полностью уничтожать ВИЧ в культурах клеток резуса-макаки, но в организме человека этого не происходит. Механизм действия TRIM5a до конца не подтверждён, и понимание принципа его работы может привести к созданию подобного белка, который будет способен уничтожать ВИЧ и у людей. Также возможно создание синтетического препарата, который будет имитировать действие TRIM5 обезьян (Shariser K., 2007).

Проникновение вируса в клетки связано с его взаимодействием с поверхностным корецептором CCR5. Делеция CCR5-дельта 32 в гетерозиготном состоянии снижает уровень экспрессии корецептора вдвое, а в гомозиготном экспрессируется только дефектный корецептор, не позволяющий ВИЧ проникать в клетку. Известен случай, когда больному ВИЧ-инфекцией была проведена операция по пересадке костного мозга (по поводу лейкемии) от донора, у которого имела данная мутация. В результате на протяжении 20 месяцев ни один анализ (крови, костного мозга, тканей из различных органов) не зафиксировал у пациента ВИЧ-инфекции (Schoofs M., 2008).

Способность инфицированных ВИЧ клеток останавливать размножение вируса зависит от уровня белка p21 в CD4-клетках. Белок p21 блокирует клеточный фермент, необходимый для репликации вируса. Чем больше белка, тем эффективнее клетка угнетает вирус. В одном из экспериментов был заблокирован ген белка p21, после чего иммунные клетки утратили способность подавлять размножение вируса. В клетках, устойчивых к ВИЧ-инфекции, уровень белка p21 и связанной с ней мРНК в 10–20 раз выше (Zhang J. et al., 2007).

Другой важный элемент антивирусной защиты – интерферон-индуцируемый трансмембранный белок CD317/BST-2, получивший также название «tetherin» за его способность подавлять выделение вновь образовавшихся дочерних вирионов посредством их удержания на поверхности клетки. Показано, что CD317 непосредственно взаимодействует со зрелыми дочерними вирионами, «привязывая» их к поверхности клетки. Кофактор белка CD317 — клеточный белок VCA2 — осуществляет интернализацию вирионов ВИЧ-1, «привязанных» белком CD317 к клеточной поверхности, а в клетках CD63+ происходит их последующее разрушение в лизосомах (Ruiza A. et al., 2010; Neil S.J. et al., 2008; Van Damme N. et al., 2008; Tokarev A., 2009).

Таким образом, полученные данные могут стать основой для оценки вероятности развития ВИЧ-инфекции и интенсивности прогрессии СПИДа, а также позволят разработать вакцины и новые методы лечения.