

- 9 Guia S., et al. Confinement of Activating Receptors at the Plasma Membrane Controls Natural Killer Cell Tolerance//Science.-2011.-Vol 4.-No.167- ra21.
- 10 Johansson S., et al. Natural killer cell education in mice with single or multiple major histocompatibility complex class I molecules//J. Exp. Med.- 2005.-Vol. 201.- No.7.-P.1145–1155.
- 11 Iizuka S., et al. Establishment and Functional Characterization of Novel Natural Killer Cell Lines Derived from a Temperature-Sensitive SV40 Large T Antigen Transgenic Mouse//J. Biochem.-2006.-No.140.-P.255–265.
- 12 Sun J.C., et al. Cutting Edge: Viral Infection Breaks NK Cell Tolerance to “Missing Self”//J. Immunol.-2008.-No.181.-P.7453–7457.
- 13 Moore N., et al. Quiescent, Slow-Cycling Stem Cell Populations in Cancer: A Review of the Evidence and Discussion of Significance//J. Oncol.-2011.- Article ID 396076, 11 p.
- 14 Ribacka C., et al. Virotherapy as an Approach Against Cancer Stem Cells// Curr. Gene Ther.-2008.-No. 8.-P.88-96.
- 15 Brown C.E., et al. Recognition and Killing of Brain Tumor Stem-Like Initiating Cells by CD8+ Cytolytic T Cells//Cancer Res.- 2009.-No.69.-Vol.23.-P.8886–8893.
- 16 Drukker M., et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells//Proc.Nat.Acad.Sci.-2002.-Vol.99.-No.15-P.9864-9869.
- 17 Parham P. MHC Class I Molecules and KIRs in Human History, Health and Survival//Nat. Rev. Immunol.-2005.-Vol.5-P.201-214.
- 18 Carrega P., et al. Natural Killer Cells Infiltrating Human Nonsmall-Cell Lung Cancer Are Enriched in CD56Bright CD162 Cells and Display an Impaired Capability to Kill Tumor Cells//Cancer.- 2008.-No.112.-P.863–875.
- 19 Aggarwal B.B., et al. Inflammation and cancer: How hot is the link?//Biochem. Pharm.-2006.-No.72-P.1605–1621.
- 20 Purdy A .K., et al. Natural killer cells and cancer Regulation by the killer cell Ig-like receptors (KIR)//Cancer Biol. Ther.-2009.-Vol.8.-No.23-P.13-22.
- 21 Mamessier E., et al. Peripheral Blood NK Cells from Breast Cancer Patients Are Tumor-Induced Composite Subsets//J. Immunol.-2013.-No.190.-P.2424–2436.
- 22 Jewett A., et al. Potential rescue, survival and differentiation of cancer stem cells and primary non-transformed stem cells by monocyte-induced split energy in natural killer cells// Cancer Immunol. Immun.-2012.-No.61.-P.265–274.
- 23 Dunn G. P., et al. The three Es of cancer immunoediting//Annu. Rev. Immunol.-2004.-No.22.-P.329–60.
- 24 Held W., et al. Ly49A Transgenic Mice Provide Evidence for a Major Histocompatibility Complex–dependent Education Process in Natural Killer Cell Development// J. Exp. Med.- 1997.-Vol.185.-No.12.-P.2079–2088.

УДК 578.612

М.С. Алексюк\*, П.Г. Алексюк, А.С. Турмагамбетова, И.А. Зайцева, Н.С. Соколова, Е.С. Молдаханов, К.С. Аканова, А.П. Богоявленский, В.Э. Березин  
Институт микробиологии и вирусологии, г. Алматы, Казахстан  
\*e-mail [Madina.a06@gmail.com](mailto:Madina.a06@gmail.com)

### **Оценка стимуляции антительного иммунного ответа под действием иммуностимуляторов различного происхождения в опытах на мышах**

Установлена чёткая зависимость активности продукции вирусспецифических антител от вида применяемого иммуностимулятора: наиболее высокий уровень IgG был в группах иммунизированных субъединичной гриппозной вакциной в сочетании с иммуностимуляторами Ключевые слова: Хитозан, Квил А и Иммувир.

**Ключевые слова:** Иммуностимулятор, гуморальный иммунитет, вирус гриппа.

М.С. Алексюк, П.Г. Алексюк, А.С. Турмагамбетова, И.А. Зайцева, Н.С.Соколова, Е.С.Молдаханов, А.П. Богоявленский, В.Э. Березин

### **Иммунды ынталандырушы антидененің иммундық жауабының әртүрлі әсер етуі арқылы, тышқандарға тәжірибе жүргізу**

Анықталған анық тәуелді белсенді өнімді вирусөзіндік антиденелер қолданылатын иммунды ынталандырғыш: көпшілік жоғары деңгейі IgG сол топтағы иммунды екпеде суббірлікті тұмау вирусы тіркесімі иммунды ынталандырғыш Хитозан, Квил А және Иммувир.

**Түйін сөздер:** Иммунды ынталандырғыш, гуморалды иммунитет, тұмау вирусы.

M.S. Alexyuk, P.G. Alexyuk, A.S. Turmagambetova, I.A. Zaitseva, N.S. Sokolova, E.S. Moldahanov, K.S. Akanova, A.P. Bogoyavlenskiy, V.E. Berezin

### Evaluation of stimulation antibody immune response under effect of immunostimulant of different origin in experiments on mice

Established an accurate dependence of the activity of production of virus-specific antibodies on the type of immune stimulant: the highest level of IgG was in the groups immunized with subunit influenza vaccine in combination with the Chitosan, Quil A and Immuvir immunostimulants.

**Keywords:** Immunostimulant, humoral immunity, the influenza virus.

Эпидемическая обстановка в мире никогда не была спокойной. Все время наблюдаются вспышки инфекционных заболеваний и появляются новые виды заразных болезней, а в последние годы происходит возвращение «старых» инфекций. Генетическая изменчивость циркулирующих штаммов, внутрибольничные инфекции, бактерионосительство, трудности в обеспечении и применении иммунобиологических препаратов требуют усиления работы в области иммунопрофилактики и иммунотерапии. Недостаточное внимание к этим проблемам неминуемо приводит к подъему инфекционной заболеваемости.

Профилактика и лечение, основанные на принципах нормализации или стимуляции естественного иммунного ответа, стали решающим средством снижения детской смертности, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни всех возрастных групп населения.

Хорошо известно, что вакцинация является самым эффективным и самым экономичным способом сохранения здоровья людей [1]. Создавая вакцинные препараты, необходимо учитывать, что они должны отвечать требованиям высокой иммуногенной активности, безопасности, стабильности и способности создавать защитный иммунитет в максимально короткие сроки. Вместе с тем, многие вакцинные препараты не в состоянии обеспечить достаточно высокий уровень иммунного ответа, что приводит к необходимости увеличения дозы вакцины и проведения повторных вакцинаций. При этом резко возрастает риск развития побочных эффектов, таких как аллергизация организма и возникновение тяжелых токсических реакций [2, 3]. Кроме того, применение повышенных доз препарата для вакцинации или увеличение кратности вакцинации приводит к существенному удорожанию прививочных мероприятий. Для улучшения эффективности вакцинных препаратов, усиления их защитного действия, снижения антигенной нагрузки на организм и сокращения сроков создания защитного иммунитета применяются иммуностимуляторы (адьюванты) [4]. Несмотря на большое число разрабатываемых в настоящее время способов повышения активности иммунного ответа за счет применения природных или синтетических иммуностимуляторов (липополисахариды, полинуклеотиды, полиэлектролиты и т.д.) реально используемые в вакцинных препаратах адьюванты в основном ограничиваются гидроокисью алюминия и масляными эмульсиями (для вакцин ветеринарного назначения). Применение этих адьювантов не всегда позволяет получить достаточное усиление активности иммунного ответа и также часто бывает связано с развитием значительных побочных реакций [5].

Таким образом, проблема разработки новых более эффективных и нетоксичных иммуностимуляторов, способных усиливать активность различных звеньев иммунного ответа и приводить к повышению эффективности вакцины без роста токсичности и побочных реакций, является весьма актуальным направлением в области создания новых более качественных вакцинных препаратов. Данное направление исследований является одним из ведущих в современной вакцинологии и имеет большое теоретическое и практическое значение.

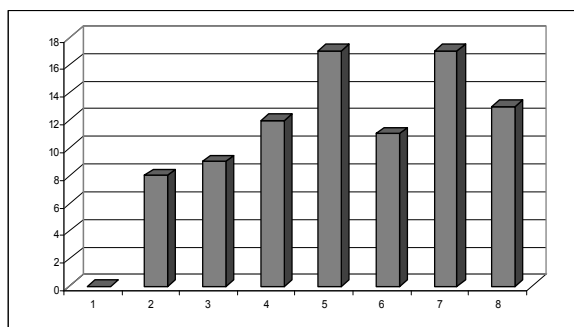
В связи с вышеизложенным, целью наших исследований являлось изучение действия различных иммуностимуляторов на гуморальный иммунный ответ на модели субъединичной гриппозной вакцин.

В экспериментах мышей иммунизировали препаратами гликопротеидных антигенов вируса гриппа штамм А/Алматы/8/98 (H3N2) без иммуностимулятора и в сочетании со следующими иммуностимулирующими препаратами:

- гидроокисью алюминия;
- полиоксодонием;
- хитозаном;
- глюкозаминмурамилдипептидом;
- сапонинсодержащим иммуностимулятором Квил А;
- препаратом Иммувир (комплексным препаратом растительного происхождения).

Для контроля проводили иммунизацию мышей фосфатно-солевым буфером (плацебо).

Доза антигена составляла 10мкг/на мыш, доза иммуностимулятора подбиралась согласно рекомендациям производителя: полиоксодоний – 500 мкг/мыш, иммувир – 15 мкг/мыш, хитозан – 2000 мкг/мыш, глюкозаминмурамилдепептид – 100 мкг/мыш, КвилА – 10 мкг/мыш. Активность иммунного ответа определяли по титру специфических IgG антител в сыворотках иммунизированных животных. Был использован подкожный метод иммунизации. Титры IgG антител в сыворотках иммунных животных, после однократной иммунизации определяли на 7 сутки методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы (Southern Biotechnology Associates, Inc., США).



По оси ординат – титр специфических IgG ( $\log_2$ ), по оси абсцисс – препараты, использованные для иммунизации: 1 – плацебо, 2 – изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2, 3 - изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2 в смеси с гидроокисью алюминия, 4 - изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2 в смеси с полиоксодонием, 5 - изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2 в сочетании с хитозаном, 6 - изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2 в сочетании с препаратом глюкозаминмурамилдепептид, 7 - изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2 в сочетании с сапонинсодержащим иммуностимулятором КвилА, 8 - изолированные гликопротеиды вируса гриппа H3N2 в сочетании с препаратом «Иммувир»

**Рисунок 1** - Титры IgG антител в сыворотках мышей иммунизированных гликопротеидами вируса гриппа птиц А/Алматы/8/98 (H3N2) в сочетании с различными иммуностимуляторами

Проведённые исследования показали (рисунок 1), что при подкожной иммунизации мышей вирусными антигенами в сочетании с различными иммуностимуляторами титр специфических IgG антител в сыворотках иммунизированных животных составлял от  $\log_2 8$ , (иммунизация вирусными антигенами без иммуностимулятора) до  $\log_2 17$  (иммунизация вирусными антигенами в сочетании с иммуностимуляторами хитозан и Квил А).

Таким образом, по результатам проведённых экспериментов установлена чёткая зависимость активности продукции вирусспецифических антител от вида применяемого иммуностимулятора: наибольшие титры IgG антител в сыворотках иммунных животных регистрировали при иммунизации субъединичной гриппозной вакциной в сочетании с иммуностимуляторами Хитозан, Квил А и Иммувир. Применение указанных иммуностимуляторов в составе субъединичной вакцины позволяло добиться высокого уровня гуморального иммунного ответа при подкожной иммунизации мышей.

#### Литература

- 1 Медуницын Н.В., Покровский В.И.. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. – Москва: ГЭОТАР–Медиа. – 2005.
- 2 Wikman M., Friedman M., Pinitkiatisakul S., Andersson C., Hemphill A., Lövgren-Bengtsson K., Lundén A., Ståhl S. General strategies for efficient adjuvant incorporation of recombinant subunit immunogens // *Vaccine*. – 2005. – Vol. 23, №17-18. – P. 2331 – 2335.
- 3 Bramwell V.W., Perrie Y. Particulate delivery systems for vaccines // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. – 2005. – Vol. 22, №2. – P. 151-214.
- 4 Mutwiri G., Gerdts V., Lopez M., Babiuk L.A. Innate immunity and new adjuvants // *Rev. Sci. Tech*. – 2007. – Vol. 26, №3. P. 147-156.
- 5 Petrovsky N, Aguilar J.C. Vaccine adjuvants: current state and future trends // *Immunol. Cell Biol*. – 2004. – Vol. 82, №5. – P. 488-496.