

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТВАРИН І ЙОГО КОРЕКЦІЯ

О. І. Рапа, Р. П. Масляк

Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій ім. С. З. Гжицького

Представлено аналітичний огляд літератури, присвячений питанням місцевого імунітету до збудників інфекцій в організмі тварин і можливості його корекції. Огляд включає результати експериментальних досліджень при вивченні вікових особливостей формування як місцевого, так і системного імунного захисту при розвитку інфекційних захворювань. Обговорюються механізми імунних відповідей на антигенні стимули, аналізується роль секреторних імуноглобулінів — SIgA, цитокінів, T — лімфоцитів різних субпопуляцій у забезпеченні стійкості тварин до інфекцій. Отримані результати можуть бути використані при оцінці нових препаратів для посилення місцевого імунітету при патології шлунково-кишкового тракту.

Схильність тварин до багатьох хвороб, різних за етіологією та патогенезом у значній мірі визначається станом імунної системи. Імунна система організму — багатокомпонентна структура, яка включає центральні та периферичні органи і забезпечує реакції на антигенні дії різного походження. У реалізації цих реакцій беруть участь різні популяції клітин і їх продукти. Характер та інтенсивність імунних реакцій залежать від ступеня антигенної дії та від функціонально стану різних ланок імунної системи. Клітинна взаємодія в імунній відповіді забезпечується системою цитокінів розчинних білків і поліпептидних продуктів, які синтезуються активованими імунокомпетентними клітинами (ІКК). Сьогодні відома велика кількість цитокінів: інтерлейкіни (ІЛ), інтерферони (ІНФ), ростові фактори (РФ), фактори некрозу (ФН), в тому числі пухлин (ФНП) та інші [3, 9]. Кожен цитокін має певну спрямованість дії, недостатність синтезу одного компенсується наявністю інших, здатних відновлювати подібну функцію. Цим визначається збалансованість цитокінового спектра. Цитокіни визначають усі етапи та наслідок реакції на патоген, характеризується протизапальним, імуностимулюючим, імуносупресивним гемопоетичним впливом, діють як рецептори на поверхні клітин-мішеней.

Крім цитокінів, які синтезуються ІКК, регулюючи дію на імунну відповідь мають продукти секреції клітин ендокринної (гормони) та нервової систем (нейропептиди, ендорпорфіни). У цьому полягає взаємодія трьох основних регулюючих систем організму — імунної, ендокринної та нервової — у реалізації захисних реакцій організму.

Імунна відповідь здійснюється рядом клітинних популяцій: антигенпредставляючі клітини (макрофаги (МФ), дендритні клітини (ДК), які передають інформації про наявність антигену Т-клітинам, які мають Т-клітинний рецептор (TCR), та В-лімфоцитам з імуноглобуліновими рецепторами. Отриманий сигнал викликає активізацію каскаду ферментних систем, які супроводжуються синтезом цитокінів — ростових факторів у певному специфічному клоні клітин: Т-гелпери-ефектори (CD4⁺) та кілери-супресори (CD8⁺), які визначають спрямованість імунної відповіді на різні антигенні чинники.

Останнім часом важливу роль у регуляції імунної відповіді надають двом основним субпопуляціям Т-гелперних клітин — Th-1 і Th-2 [1, 3, 8]. Встановлено, що антигени активують CD4⁺ клітини та продукцію ІЛ-10, що сприяє перетворенню Th-0 в Th-1 [1, 4].

Встановлена антагоністична дія цих двох субпопуляцій клітин: Th-1 регулюють інтенсивність клітинних реакцій, синтезуючи ІЛ-2, ІЛ-12, ІфН-8. Другий тип (Th-2) синтезують цитокіни ІЛ-4, 6, 10, 13, стимулюють гуморальну ланку імунітету, сприяють продукції В-клітинами імуноглобулінів і зв'язаних з ними захисних антитіл. Різниця у дії Th-1 і Th-2 субпопуляцій дуже важливий фактор регуляції, але оскільки вказані цитокіни можуть продукуватися також іншими клітинами, важко стверджувати, що регуляція імунної відповіді здійснюється лише цими типами гелперної популяції.

Лімфоцити-кілери-супресори (CD8⁺) також продукують різні цитокіни, в тому числі подібні з Th-2. Не виключається поява також інших типів Т-гелперів (Th-3, Th-0). Проте, згідно з сучасними даними, регулююча дія Th-1, Th-2 має велике значення для розуміння різних проявів захворювань у тварин і людини.

Крім органів імунітету, що беруть участь в реалізації системної імунної відповіді на дію патогенних чинників, в організмі існує клітинний комплекс, який забезпечує місцеві захисні реакції — місцевий імунітет. Поняття про місцевий імунітет вперше запропоновано А. М. Безредком у 1926 р. Цей імунітет здійснюється слизовими оболонками, що вистеляють респіраторний, шлунково-кишковий і сечостатевиий тракти. Вони постійно знаходяться під впливом екзогенно проникаючих патогенів інфекційного та неінфекційного характерів [1, 3, 9]. Слизові оболонки включають поверхневий епітелій, шар сполучної тканини та серозний прошарок, лімфоїдні фолікули, в яких містяться переважно В-лімфоцити та незначне число Т-клітин. Велика кількість лімфоїдних фолікулів є у слизових оболонках тонкого кишечника. Це — пейєрові бляшки — важлива ланка імунної системи, які вважаються аналогом «сумки фабриціуса» у птахів, де проходить формування В-лімфоцитів.

Слизові оболонки у ссавців містять toll-like рецептори (TLR) на антигенпрезентуючих клітинах. Це рецептори здатні зв'язуватися з різними мікроорганізмами TLR, що експресуються клітинами слизових оболонок, відіграють важливу роль у розвитку неспецифічної резистентності та формуванні специфічних імунних процесів на патогени [3, 10]. У слизових оболонках формується захисний бар'єр для хвороботворних факторів, головним чином інфекційної природи. При цьому майже завжди відсутні явища запальних реакцій без пошкодження тканин. При розвитку запальних процесів переважно інфекційного походження, в слизових оболонках розвивається імунна відповідь, аналогічна до системного імунітету.

Лімфоцити у слизових оболонках розташовуються між епітеліальними клітинами (інтраепітеліальні Т-лімфоцити). Вони функціонально дещо відрізняються від лімфоцитів периферичної крові, експресують на своїй поверхні антиген-1 слизових оболонок (HML-1 human mucosal lymphocyte antigen 1) [6].

У слизових оболонках є різні популяції та субпопуляції лімфоцитів: CD4⁺, CD25⁺, CD8⁺ та ін. Кількість та співвідношення цих клітин може змінюватися залежно від виду патогена. Особлива роль при цьому відводиться Т-клітинам, рецептор який їх розпізнає містить α - і β -ланцюги (α - і β -лімфоцити), що здатні сприймати антигенну структуру в поєднанні з молекулами гістосумінності класу I (CD8⁺) чи класу II (CD4⁺).

Сьогодні відомо, що в імунній системі є Т-лімфоцити, що несуть рецептор, який містить гамма- чи дельта-ланцюги (Т-лімфоцити) [4, 6, 10]. Їх рівень у периферичній крові тварин і людини не перевищує 10 %. Особливістю γ/δ Т-клітин є те, що вони розпізнають антиген, не зв'язаний з головним комплексом гістосумінності (МНС), а лише з білками теплового шоку (HSP-Heat shock proteins). Припускають, що γ/δ Т-лімфоцити розпізнають антигени, що надходять в епітеліальний шар слизових оболонок, виділяють цитокіни, залучаючи інші клітини α/β Т-лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити та макрофаги. Це неспецифічна форма захисту, що сприяє формуванню наступного специфічного імунітету. У слизових оболонках виявляються В-лімфоцити, що розташовані у лімфоїдних фолікулах дихальних шляхів, пейєрових бляшках, лімфовузлах та інших органах. Після контакту з

антигенами В-лімфоцити трансформуються в плазматичні клітини, що продукують імуноглобуліни, головним чином IgA, який потім переключасться на секреторний IgA (SIgA). Цей вид імуноглобулінів практично відсутній у периферичній крові. Такому переключенню сприяють цитокіни, що продукуються Т-гелперами 2-го типу: ІІ-5, ІІ-6, трансформуючий фактор росту (ТФР).

Розвиток запальної реакції поєднується з підвищенням проникності кровоносних судин, виходом із них нейтрофільних гранулоцитів, які є основними клітинами запальної реакції. У нормальних умовах їх число невелике, але при гострих запальних процесах їх рівень різко зростає.

Особливе значення в місцевому імунному захисті мають МФ — головне джерело цитокінів. Макрофаги слизових оболонок відрізняються від моноцитів крові високою активністю фагоцитозу та кілерною здатністю. Це пов'язано як з безпосереднім контактом з патогенними агентами, так із дією цитокінів, синтезованих активованими лімфоцитами. Тканинні макрофаги володіють фагоцитарною та бактерицидною дією, секретують різні ферменти (гідролази, протеази), метаболіти (O_2 , і NO), простагландини, цитокіни тощо. Фагоцитарна активність забезпечується наявністю на їх мембрані великого числа рецепторів до різних класів імуноглобулінів, компонентів комплементу, цитокінам гормонам і інших білкових компонентів.

В останні роки серйозна увага приділяється клітинам, які раніше не вважалися імунокомпонентними, зокрема ендотеліоцитам, фібробластам. Вони також є джерелом цитокінів і медіаторів. Крім цього, цитокіни, що продукуються резидентними клітинами, стимулюють ендотелій судин, який й сам є джерелом біологічно активних речовин, коагуляції та адгезійних молекул [6]. Ендотеліальні клітини продукують фактори зсідання крові, сприяють обмеженню розповсюдження патогенів організмом.

Останнім часом склалося чітке уявлення про те, що до органів, які відповідальні за формування імунних реакцій, слід віднести легені [1]. Бронхолегенева система першою піддається дії різновидних антигенів. Імунна відповідь формується як лімфоїдними структурами легенів (лімфомодулі, дифузні лімфоїдні нагромадження, перю бронхіальні лімфовузли та ін.), так і системою фагоцитарних клітин, головним чином ендотеліальним клітинам бронхів і альвеол.

Показники місцевого імунітету (число лімфоцитів у ексудаті, рівень імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів, фагоцитоз клітин) неоднозначні при плевритах, бронхітах, перипневмоніях різного генезу. Інтенсивність клітинних і гуморальних порушень неоднозначна у окремих пацієнтів, а також на різних етапах хвороби. Це може визначити напрям і терміни імунотерапії (стимулююча, пролонгуюча) та допомогти оцінити повноцінність та ефективність лікування.

Великого значення набувають дослідження місцевого та системного імунітету при інших видах патології, зокрема при перитонітах, ентеритах, запальних процесах шлунка та тонкого кишківника.

Так, у хворих людей з необмеженими формами перитоніту відмічено порушення стану місцевого імунітету, які проявлялися змінами співвідношення ІКК (збільшення числа НГ і зниження кількості перитонеальних макрофагів), пригнічення поглинальної та перетравної здатності макрофагів, помірним пригніченням їх метаболічної активності [6]. Ступінь виявлених імунних порушень залежав від тяжкості інтоксикацій, найбільш виражені вони були у хворих з інфекційно-токсичним шоком. Автор провів імунокорекцію виявлених порушень шляхом ведення тималіну в комплексну терапію хворих. Застосування тималіну сприяло підвищенню ефективності лікування хворих, яке супроводжувалося поліпшенням факторів місцевого імунітету.

У другій серії дослідів було застосовано ендолімфатичне введення тималіну та левамізолу в комплексному лікуванні хворих з деструктивним апендицитом, ускладненим

перитонітом. При імунологічному дослідженні хворих були виявлені порушення у місцевій ланці імунітету, ступінь якої залежав від тяжкості змін у черв'якоподібному відростку та вираженості інтоксикацій. Тималін підвищував ефективність лікування як у реактивній, так й у токсичній фазі, а левамизол — у комплексному післяопераційному лікуванні лише в реактивній фазі перитоніту. Обидва препарати істотно поліпшували стан місцевого імунітету, в тому числі активність фагоцитуючих клітин.

Наведені вище роботи свідчать про можливість імунокорекції стану місцевого імунітету та доводять доцільність місцевого застосування імуномодельючих препаратів.

Складною проблемою залишається отримання патологічного субстрату для досліджень місцевого імунітету. Так, при захворюваннях респіраторного тракту не завжди вдається, за рядом причин-стан хворого (деструктивні процеси в легенях, відсутність необхідного ендоскопічного обладнання тощо), отримати бронхо-альвеолярний змив (БАЗ).

Останнім часом з'явилися роботи, автори яких, досліджуючи індуковане мокротиння, доводять, що цей метод дозволяє отримати результати, які характеризують стан місцевого імунітету [13].

Згідно з сучасними даними 90 % випадків зараження тварин і людини відбувається при передачі збудників інфекцій через слизові оболонки. Така форма передачі пов'язана з тим, що слизові оболонки респіраторного та шлунково-кишкового тракту є основними воротами інфекції. Це, по суті, перша лінія захисту організму від численних патогенів. Імунна система слизових поверхонь оберігає епітелій та тканини і органи, які він вкриває, від зовнішніх пошкоджень. Ефективний місцевий імунітет може створювати бар'єр, який здатний доповнити системний імунітет, і тим самим підвищити ефективність загального захисту в організмі тварин і людини.

Перспективи подальших досліджень. Слід було б провести експериментальні дослідження з вивчення вікових особливостей формування як місцевого, так і системного імунного захисту при розвитку інфекційних захворювань. Отримані результати можна буде використати для створення та оцінки нових препаратів, які б підвищували імунний захист в організмі тварин і людини.

STATE OF LOCAL IMMUNITY AND ITS CORRECTION

O. I. Rapa, R. P. Maslianko

SUMMARY

An analytical literature review dealing with the problems of local immunity to causative agents of infections, and their correction possibilities are given in this article. The review includes the data of experimental research of age characteristics of forming local immunity and system of immune defense at development of infectious diseases. Regulatory mechanisms of response to antigen stimulation, the multivalent role of secretory immunoglobulins — SIgA and cytokines and T-cells of different subpopulations ($SD4^+$, $SD8^+$) resistant to infections are discussed. Obtained results could be used for the development of new drugs to increase animals' immunity at gastrointestinal pathology.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ЖИВОТНЫХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

О. И. Рапа, Р. П. Маслянюк

АННОТАЦІЯ

Представлен аналітичний огляд літератури, присвяченої проблемам місцевого імунітету проти возбудителів інфекцій в організмі тварин і можливості його корекції. Огляд включає результати експериментальних досліджень при вивченні вікових особливостей формування як місцевої, так і системної імунної захисти при розвитку інфекційних захворювань. Обговорюються механізми імунної відповіді на антигенну стимуляцію, аналізується роль секреторних імуноглобулінів — SIgA, цитокінів, Т-лімфоцитів різних субпопуляцій в забезпеченні стійкості до інфекцій. Отримані результати можуть бути використані при оцінці нових препаратів для посилення місцевого імунітету при патології шлунково-кишкового тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — Полиграф плюс, 2006.
2. Кравців Ю. Р. Імунітет слизових оболонок кишечника тварин / Ю. Р. Кравців, Р. П. Маслянюк // Науковий вісник ЛНУВМ та БТ. — 2009. — Т. 11(41). — С. 134–140.
3. Маслянюк Р. П. Основи імунології / Р. П. Маслянюк. — Львів, 1999. — 472 с.
4. Маслянюк Р. П. Імунітет та інфекційні хвороби / Р. П. Маслянюк, Ю. Р. Кравців // Сільський господар. — 2008. — № 9–10. — С. 14–18.
5. Маслянюк Р. П. Імунопатогенезис інфекційного процесу у тварин / Р. П. Маслянюк, Р. Б. Флюнт, М. С. Романович // Науковий вісник ЛНУВМ та БТ. — 2009. — Т. 11 (42), 4.1. — С. 90–96.
6. Чапов А. В. Эндолимфатическое введение иммунокорректора в комплексном лечении больных деструктивным аппендицитом, осложненным перитонитом : автореф. дис... канд. мед. наук. / А. В. Чапов. — Ярослав, 1987. — 19 с.
7. Якобисяк М. Імунологія : пер. з польської / М. Якобисяк; за ред. В. В Чоп'як. — Вінниця : Нова книга, 2004. — 872 с.
8. Funderburg N. Toll — like receptor ligands induce human T-cell activation and death? A model for pathogenesis / N. Funderburg // Plos ONE. — 2008. — V. 3. — P. 1915.
9. Mestecky J. Humoral immune responses to the human immunodeficiency virus-type-1 (HIV-1) in the genital tract compared to other mucosal sites / J. Mestecky // J. Immunol. — 2007. — V. 73. — P. 86–97.
10. Palardini M. Mucosal immune dysfunction in AIDS pathogenesis / M. Palardini, I. Franc // AIDS Rev. — 2008. — V. 10. — P. 36–46.
11. Seipp R. Mucosal immunity and vaccines / R. Seipp. — 2003. — [http://www. scq. nec. ca](http://www.scq.nec.ca).
12. Yoshino N. Novel adjuvant for mucosal immunity / N. Yoshino, F. X. Lu, K. Fujihashik et al. // I. Immunol. — 2004. — V. 183. — P. 6850–6857.
13. Yu I. S. Generation of mucosal anti-human immunodeficiency virus type responses of recombinant Mycobacterium smegmatis / I. S. Yu // Clin. vaccine Immunol. — 2006. — V. 13. — P. 1204–1211.
14. Zhang H. Human immunodeficiency virus type 1 gag-specific mucosal immunity after oral immunization with papillomavirus pseudoviruses encoding gag / H. Zhang // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 10249–10257.

Рецензент: старший науковий співробітник лабораторії імунології, кандидат ветеринарних наук Огородник Н. З.