



УДК 636.5:619

**А.С. АЛИЕВ**, докт. вет. наук, профессор  
Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины  
**А.К. АЛИЕВА**, канд. биол. наук, ассистент  
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,  
Санкт-Петербург

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА У ПТИЦ



*Формирование напряженного и продолжительного иммунитета определяется не только свойствами используемой вакцины, но и интенсивностью иммунного ответа, развитие которого регулируется цитокинами – сигнальными полипептидными медиаторами иммунной системы. В статье описана роль цитокинов в повышении способности организма птицы противостоять инфекции.*

**У**стойчивое благополучие промышленного птицеводства в значительной степени обеспечивается эффективной специфической профилактикой инфекционных заболеваний. В настоящее время для этого широко используют живые и инактивированные вакцины, имеющие как преимущества, так и недостатки.

Известно, что формирование напряженного и продолжительного иммунитета определяется не только свойствами используемой вакцины, но и интенсивностью иммунного ответа, развитие которого регулируется цитокина-

ми – сигнальными полипептидными медиаторами иммунной системы.

Цитокины — низкомолекулярные пептиды, выделяемые различными типами клеток, которые определяют межклеточные и межсистемные взаимоотношения, регулируют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в норме и в ответ на патологические воздействия [4]. Цитокины вызывают клеточные иммун-

ные реакции посредством стимуляции: аутокринной (стимуляции клеток, которые их продуцируют), интокринной (стимуляции внутри клеток продуцента), паракринной (стимуляции клеток, расположенных вблизи) и эндокринной (стимуляции клеток, расположенных на расстоянии) [3]. Образование и секреция этих высокоактивных молекул происходят одновременно и строго регулируются [12].

Основная биологическая активность цитокинов связана с регуляцией иммунного ответа, в которой они играют ведущую роль. Эта активность определяется специфическими мембранными рецепторами, которые экспрессируются во всех известных типах клеток. Цитокины обладают чрезвычайно высокой активностью в диапазоне от пико- до фемтомолярных кон-



© А.С. Алиев, А.К. Алиева, 2013



центрацій [14, 15]. Их біологічний ефект реалізується через взаємодіє в дію з специфічним рецептором, локалізованим на кліткової цитоплазматическої мембрані.

Белки-рецептори цитокинів – це структури, складаються з великої кількості суб'єдинці, які зв'язують ліганди і в той же час функціонують як сигнальні трансдуктори. Взаємодія між різними сигнальними системами дозволяє проводити різні стимули в клітці при різних фізіологічних умовах [3].

Цитокини діють за допомогою рецепторного механізму і позбавлені специфічності в відношенні антигенів. В зв'язі з цим специфічна діагностика інфекційних захворювань з допомогою визначення рівня цитокинів неможливо. Тем не менше, визначення їх концентрації в крові дає інформацію про функціональну активність різних типів імуннокомпетентних кліток, тяжкості запального процесу, його переходу на системний рівень і про прогноз захворювання.

В нормальних умовах цитокини знаходяться в неактивному або слабоактивному стані. В разі виникнення інфекції або іншої патології цитокинова мережа різко активується. Реалізація механізмів природної резистентності в місці введення патогена призводить до розвитку місцевої запальної реакції. При неефективності місцевої захисти відбувається інтенсивний викид цитокинів на системному рівні, визначаючи розвиток системного острофазового відпові. Нескільки пізніше включаються специфічні фактори і механіз-

ми імунореактивності, в запуску і координації яких вирішальну роль також грають цитокини, в частині ІЛ-2.

Виникнення цитокинового дисбаланса, а також продукування патогенами токсинів і молекул, зв'язують, інгібують або імітують активність окремих цитокинів, призводить до регуляторної дезорганізації імунної системи. Імунний відпові спрямований на неадекватну для захисти від патогенів дію, що сприяє прогресуванню інфекційного процесу.

Цитокини мають наступні властивості:

- надлишком – одні і ті ж цитокини виробляються клітками різних типів;
- пліотропністю – одні і ті ж цитокини можуть діяти на різні клітки-мішені;
- синергізм – для розвитку деяких імунних реакцій необхідно спільне діє різних цитокинів;
- антагонізм – одні цитокини можуть подавляти діє інших,
- каскадністю – при розвитку імунного відпові здатність одних цитокинів посилювати або послаблювати продукцію інших забезпечує реалізацію важливих активують або супресорних регуляторних функцій [3].

Всі цитокини, а їх в нинішній часі відомо більше 30, за структурними особливостями і біологічеському дієвості діляться на кілька груп. За механізмом діє цитокини можна розділити на наступні групи:

- провоспалительні, забезпечують мобілізацію відпові на запальний процес;
- протівоспалительні, обмежують розвиток запалення (інтерлейкіни);
- регулятори кліткового і гуморального імунітету (природного або специфічного), мають своїми ефекторними функціями (протівовірусними, цитотоксическими) [8, 14].

До цитокинів відносять: інтерферо-

ни, інтерлейкіни, хемокіни, фактори некроза опухолі (ФНО), колонієстимулюючі фактори (КСФ) [4, 5, 16].

Інтерферони (ІФН) – це низькомолекулярні білки (протеїни і глікопротеїни), продукує клітками організму при введенні в нього вірусів і інших мікроорганізмів і при використанні інтерферогенних засобів, мають протівовірусними, протівопухольовими і/або імуномодулюючіми властивостями. Молекули інтерферонів прийнято позначати буквами грецького алфавіта (альфа, бета і гамма) в залежності від кліток продуцентів (лейкоцитів, фібробластів, лімоцитів):

- лейкоцитарний (α-інтерферон, продукується В-лімоцитами);
- фібробластний (β-інтерферон, синтезується фібробластами);
- імунний (γ-інтерферон, виділяється Т-лімоцитами).

Інтерферони є важливим фактором захисти макроорганізму на перших етапах розвитку вірусних інфекцій і в процесі маніфестації вірусного інфекційного процесу.

В нинішній часі у птахів відомі І і ІІ типи інтерферонів [10]. Тип І (ІФН-α/β) виробляють мононуклеарні клітки і фібробласти, заражені вірусами. Тип ІІ (ІФН-γ) продукують Т-лімоцити і природні клітки-кіллери [9]. ІФН-α і ІФН-β переважно беруть участь в формуванні протівовірусного імунітету, а ІФН-γ – це пліотропна молекула, яка в той або інший ступінь впливає на всі стадії запального процесу і імунного відпові [6]. Обидва типи ІФН були виділені (клоніровані) від кур [6, 11, 15].

Відомо, що неспецифічна захист організму від вірусів (внутрікліткових паразитів) реалізується двома шляхами.

Перший – захоп і знищення вірусів разом з зараженими ними клітками з допомогою цитотоксических кліток-кіллерів. Розпізнавши на поверхності зараженої клітки чужорідні антигени, клітки-кіллери вприскують в таку клітку-мішень вмістиме



своих цитоплазматических гранул, куда входят ФНО, протеолитические и липолитические ферменты, а также другие молекулы, повреждающие клетку-мишень [6, 11, 16]. Результатом атаки киллеров, как правило, является гибель клетки-мишени вместе с внутриклеточными паразитами.

Второй механизм неспецифической противовирусной защиты связан с интерфероном, который синтезируется клеткой-продуцентом в ответ на заражение вирусом. Клетка-продуцент выделяет (секретирует) молекулы интерферона, которые соединяются с соответствующими рецепторами на поверхности клеток, зараженных вирусом. Как в любом другом случае, взаимодействие цитокина (в данном случае интерферона) со специфическим рецептором влечет за собой передачу внутриклеточного сигнала к ядру клетки. В клетке активизируются гены, ответственные за синтез белков и ферментов, препятствующих самовоспроизведению вируса в этой клетке. Таким образом, интерферон блокирует биосинтез вирусных частиц в зараженной клетке. Это позволяет при вирусных инфекциях использовать препараты интерферона в качестве лечебных [9].

Активированные  $\gamma$ -интерфероном макрофаги пополняют ресурсы клеток-киллеров, но только при участии специфических противовирусных антител, которые образуют своеобразные мостики между макрофагами и зараженными клетками-мишенями. Специфический ответ на вирусные антигены неизбежно инициирует популяцию Т-клеток-помощников, которые в ответ на активацию начинают усиленно синтезировать и секретировать интерлейкин-2 (ИЛ-2). А этот ци-

токин известен своей способностью резко активизировать клетки-киллеры.

Интерлейкин-2 обладает относительно узким спектром мишеней среди иммунокомпетентных клеток. Основные из них – активированные Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки), для которых он является фактором роста и дифференцировки. ИЛ-2 воздействует также на моноциты, несущие рецептор для ИЛ-2 на своей поверхности, усиливая генерацию активных форм кислорода и перекисей. Его действие может быть прямым и опосредованным. ИЛ-2 работает на всех стадиях противодействия инвазии этиопатогенов [2, 13].

При болезнях бактериальной этиологии в самом начале инфекции в борьбу включаются фагоцитирующие клетки – нейтрофилы и макрофаги. Первый сигнал к мобилизации эти клетки получают от самих бактерий-агрессоров в виде молекул их токсинов [1]. Действие микробных токсинов на соответствующие рецепторы служит сигналом активации многих генов в геноме клеток макрофагов. При этом активируется продукция цитокинов – молекул, которые служат для связи макрофагов с другими клетками. Под влиянием цитокинов усиливается прилипание циркулирующих лейкоцитов к эндотелию сосудов, их выход из сосудов и мобилизация в очаге инфекции. Те же цитокины усиливают антибактериальную активность фагоцитов. Если фагоцитирующие клетки не справляются с очищением очага инфекции от бактерий, интерлейкин-1 (ИЛ-1) исполняет роль межклеточного сигнала, вовлекающего в процесс активации Т-лимфоциты и включающего механизмы специфического иммунного ответа [8].

Активированные Т-лимфоциты пополняют ресурсы противовоспалительных цитокинов, синтезируя  $\gamma$ -интерферон, активирующий макрофаги.

Существенную помощь фагоцитирующим клеткам в борьбе с бактериями оказывают продукты В-лимфоцитов – специфические антитела-иммуноглобулины. Взаимодействуя с антигенами бактерий, антитела как бы подготавли-

вают бактерии для фагоцитоза, делая их более «удобоваримыми».

Колонистимулирующий фактор (КСФ) — полипептидный фактор роста, регулирующий деление и дифференцировку костномозговых стволовых клеток и клеток крови. У птиц, как и у млекопитающих, известны и детально изучены четыре КСФ, получившие название от типа клеток, на которых они действуют.

Мульти-КСФ, или интерлейкин-3 (ИЛ-3) индуцирует развитие макрофагов, гранулоцитов, эозинофилов, тучных клеток и эритроидных клеток. Макрофагальный КСФ (М-КСФ) и гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) способствуют выживанию, пролиферации и дифференциации макрофагов и гранулоцитов соответственно [7]. Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ), взаимодействуя с миелоидными клетками-предшественниками, стимулирует деление и дифференцировку их в нейтрофилы или макрофаги.

Оказалось, что препараты неочищенных цитокинов птиц проявляют *in vitro* кроветворные эффекты, сходные с эффектами, вызываемыми Г-КСФ, М-КСФ и ГМ-КСФ млекопитающих.

На сегодняшний день у птиц клонирован только миеломоноцитарный фактор роста кур (МФРк), который участвует в дифференциации преимущественно мононуклеарных клеток костного мозга. По своей структуре МФРк имеет сходство с человеческим Г-КСФ и интерлейкином-6 (ИЛ-6). Введение *in ovo* рекомбинантного МФРк увеличивает количество регенерирующих клеток костного мозга у суточных цыплят с последующим увеличением числа моноцитов в периферической крови и усилением их функциональной активности. Аналогичный эффект продолжительностью 15 суток имеет место при введении однодневным цыплятам рекомбинантного МФРк с помощью вектора вируса оспы птиц.

В ответ на инфекцию или повреждение тканей запускается обеспечивающий раннюю защиту каскад неспецифических процессов (острофазовая реакция), ограничивающих действие

повреждающего фактора в первичном очаге. Острофазовая реакция начинается после активации как местных фагоцитарных, так и неиммунных клеток (фибробластов и эпителиальных клеток) и выработки ими провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1, 6 и 12 (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12) и ФНО.

Эти цитокины действуют синергично, вызывая локальный и системный иммунный ответ на повреждающий фактор. Местные реакции, развивающиеся вследствие влияния продукции провоспалительных цитокинов, включают в себя повышение проницаемости сосудистой стенки, индуцирование экспрессии адгезивных молекул на эндотелии сосудов, индуцирование локальной выработки хемокинов, а именно ИЛ-8, для привлечения специфической популяции лейкоцитов к очагу инфекции [1]. Системный ответ, опосредованный провоспалительными цитокинами, проявляется лихорадкой, выработкой острофазных белков в печени и выделением КСФ эндотелиальными клетками, что приводит к гемопоэзу и временному повышению способности соответствующих лейкоцитов противостоять инфекции [1].

Механизмы взаимодействия клеточного и молекулярного звеньев как при воспалении, так и формировании иммунитета направлены на защиту организма от патогенов, что контролируется сложной системой цитокинов [6].

В заключение отметим, что использование природных и рекомбинантных цитокинов, обладающих широким спектром иммунодулирующего и адъювантного действия, является новым подходом к решению проблемы профилактики и лечения инфекционных заболеваний в современном промышленном птицеводстве.

Цитокины действуют не отдельно сами по себе, а выполняют функцию стимуляторов или антагонистов других цитокинов, формируя сеть или каскад цитокиновых реакций, контролирующей локальный или системный клеточный иммунный ответ. Вместе с тем следует избегать упрощенного рассмотрения процессов, вызываемых цитоки-

нами, учитывая сложность и противоречивость их действия на организм.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Allison A.C.** Induction of cytokine formation by bacteria and their products / A.C. Allison, E.M. Eugui // J.R. Roth, C.A. Bolin, K.A. Brogden, E.C. Minion, M.J. Wannemuehler (Eds.). *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. – Washington, DC: ASM Press, 1995. – P. 303–332.
2. **Amrani D.L.** Effect of hepatocyte-stimulating factor and glucocorticoids on plasma fibronectin levels / D.L. Amrani, D. Mauzy-Melitz, M.W. Mosesson // *Biochemical Journal*. – 1986. – Vol. 238. – P. 365–371.
3. **Arai K.** Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses / K. Arai, E. Lee, A. Miyajima, S. Miyatake, N. Arai, T. Yakota // *Annual Review of Biochemistry*. – 1990. – Vol. 59. – P. 783–836.
4. **Balkwill F.R.** The cytokine network / F.R. Balkwill, F. Burke // *Immunology Today*. – 1989. – Vol. 10. – P. 299–304.
5. **Bartunek P.** Avian stem cell factor (SCF): production and characterization of the recombinant His-tagged SCF of chicken and its neutralizing antibody / P. Bartunek, L. Pichlikova, G. Stengl, G. Boehmelt, F.H. Martin, H. Beug, M. Dvorak, M. Zenke // *Cytokine*. – 1996. – Vol. 8. – P. 14–20.
6. **Baron S.** The Interferon System: A Current Review to 1987 / S. Baron, F. Dianzani, G.J. Stanton, W.R. Fleishmann. – Austin, TX: University of Texas Press, 1987.
7. **Clark S.C.** The human hematopoietic colony-stimulating factors / S.C. Clark, R. Kamen // *Science*. – 1987. – Vol. 236. – P. 1229–1237.
8. **Cohen M.C.** Cytokine function. A study in biologic diversity / M.C. Cohen, S. Cohen // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1996. – Vol. 105. – P. 589–598.
9. **De Maeyer E.** Interferons and Other Regulatory Cytokines / De Maeyer E., De Maeyer-Guignard J. – N. Y.: John Wiley & Sons, 1988. – P. 448.
10. **Digby M.R.** Cloning and expression of the chicken interferon-7 gene / M.R. Digby, J.W. Lowenthal // *Journal of Interferon Cytokine Research*. – 1995. – Vol. 15. – P. 939–945.
11. **Farrar M.A.** The molecular cell biology of interferon- $\gamma$  and its receptor / M.A. Farrar,

R.D. Schreiber // *Annual Review of Immunology*. – 1993. – Vol. 11. – P. 571–611.

12. **Fresno M.** Cytokine and infectious diseases / M. Fresno, M. Kopf, L. Rivas // *Immunology Today*. – 1997. – Vol. 18. – P. 56–58.
13. **Gendron R.L.** Expression of tumor necrosis factor alpha in the developing nervous system / R.L. Gendron, F.P. Nestel, W.S. Lapp, M.G. Baines // *International Journal of Neuroscience*. – 1991. – Vol. 60. – P. 129–136.
14. **Gillis S.S.** Recombinant Lymphokines and Their Receptors / S.S. Gillis. – N. Y.: Marcel Dekker, Inc, 1987. – P. 325.
15. **Grossber S.E.** Interferons: an overview of their biological and biochemical properties / S.E. Grossber; L.M. Pfeffer (Ed.) // *Mechanisms of Interferon Action*. – Boca Raton, FL: CRC Press, 1987. – P. 1–32.
16. **Jakowlew S.B.** Complementary deoxyribonucleic acid cloning of an mRNA encoding transforming growth factor-52 from chicken embryo chondrocytes / S.B. Jakowlew, P.J. Dillard, M.B. Sporn, A.B. Roberts // *Growth Factors*. – 1990. – Vol. 2. – P. 123–133.

*Исчерпывающий список литературы – у автора (aliew.axon@mail.ru).*

*Одержано 18.01.2012*

### Role of cytokines in the regulation of immunity in birds. A.K. Aliyeva, A.S. Aliyev

Formation of stress and duration of immunity is determined not only by the properties used by the vaccine, but the intensity of the immune response, the development of which is regulated by cytokines – signaling polypeptide mediators of the immune system. The role of cytokines in improvement of poultry body possibility to resist infection is described. ☉

