

Протиімунні пристосування паразитів

З.Д. Воробець¹, Є.З Філяк^{1,2}, В.Г. Радченко³

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Інститут біології клітини НАН України, Львів

³Інститут зоології ім. І.І. Шмальгаузена НАН України, Київ

Резюме. Огляд присвячений протиімунним пристосуванням паразитів людини. Особливу увагу приділено аналізу та систематизації пристосувань паразитів. Не менше 98% жителів Землі принаймні один раз на рік стають жертвами атаки якогось паразита, а близько 30% населення планети уражені кишковими гельмінтозами. Більшість паразитів здатні виділяти токсичні продукти обміну, які виявляють антигенні властивості. Паразити людини — це досить штучно сформована група організмів, різноманітна за місцем паразитування, патогенною дією, будовою та розмірами. Паразитами людини є представники різних таксономічних груп тварин: від мікроскопічних малярійних плазмодіїв, що паразитують всередині клітини, до стьожкових черв'яків довжиною до 15 м, які паразитують в кишках ссавців, або до високоорганізованих членистоногих (комарі, москіти, кліщі тощо) з розвинутою нервовою системою та еволюційно розвиненими поведінковими особливостями, що підвищують їх шанси на виживання. У зв'язку з такою різноманітністю паразитів захист організму від інвазії ними має бути теж досить різноманітним. Основну роль у протипаразитарному захисті організму відіграє імунна система, що розвинула у процесі еволюції ефективні механізми захисту. У свою чергу, важко назвати паразита людини, який би не мав принаймні одного пристосування для уникнення дії імунної системи хазяїна.

Ключові слова: імунна система, імунний, пристосування, паразит.

Паразити були відомі людині ще, мабуть, на зорі виникнення людства. Дехто з істориків навіть на древніх наскальних рисунках віднаходить об'єкти, які інтерпретують як паразитів тварин, відомих людям. Проте переважна більшість науковців не визнають цю інтерпретацію і пальмову гілку першості віддають значно пізнішим зображенням. Одним із перших зображень паразитів вважають зображення кліщів на голові гієни, виявлене на стіні древньо-египетського поховання, датованого 1500 р. до н.е. Першою письмовою згадкою про паразити людини є месопотамський запис заклинання для заспокоєння «черв'яків, які живуть у зубах» (до XVIII ст. медициною помилково вважалося, що зуби людини

псують черв'яки, які в цих зубах живуть) (Mitrev M, Jasmer D.P., 2006).

Незважаючи на помилковість деяких суджень наших предків щодо паразитів, можемо стверджувати, що про паразитів людині було відомо дуже давно, і що люди і паразити еволюціонують разом уже протягом тривалого часу. Люди розвинули ряд пристосувань для боротьби з паразитами, а паразити, у свою чергу, розвинули численні адаптації для уникнення дії імунної системи людини.

В основному усі пристосування паразитів зводяться до:

- маскування від імунної системи хазяїна;
- підвищення стійкості самого паразита до дії імунної системи;

- пригнічення активації імунної системи у відповідь на паразитарну інвазію (рисунок).

Окрім того, цікаві протиімунні пристосування мають паразитарні членистоногі (кліщі, комахи) та круглі черв'яки, що паразитують у крові людини.

Маскування від імунної системи

Для маскування від імунної системи людини паразити можуть використовувати ряд пристосувань:

- експонування на власній поверхні лише таких своїх білків, що важко розпізнаються імунною системою як чужорідні (імунологічно інертні білки);
- постійна зміна своїх білків поверхні (антигенів), що заважає організму виробити стійкий імунітет проти паразита;
- зв'язування на поверхні паразита білків організму хазяїна, внаслідок чого імунні клітини просто «не можуть добратися» до паразита і розпізнають паразита як частину тіла людини.

Експонування імунологічно інертних білків

Деякі паразити (наприклад личинка *Trichinella spiralis*) вкриваються капсулою для уникнення дії імунної системи. Білки капсули є імунологічно набагато інертнішими, ніж білки поверхні личинки (Dzik J.M., 2006; Mitrev M, Jasmer D.P., 2006; Yopez-Mulia L. et al., 2007).

Зміна поверхневих антигенів

Африканські трипаносоми здатні змінювати структуру свого поверхневого глікопротеїну, що формує основу їх поверхневої оболонки. Зокрема, поверхня трипаносоми вкрита однією з 10 млн версій поверхневого глікопротеїну VSG (variant



surface glycoprotein). Майже всі трипаносоми в організмі людини синтезують одну і ту ж саму версію VSG. Проте час від часу вони можуть синтезувати іншу версію VSG (1 раз на 10^5 поділів) (Vincendeau P., Bouteille B., 2006).

Наприклад, для *Trypanosoma brucei* показано, що при потрапленні в тіло хазяїна вони починають розмножуватись, і більше ніж 99% усіх трипаносом синтезують одну і ту ж саму версію VSG. При цьому в організмі людини починає розвиватися специфічний імунітет проти цієї версії VSG, і трипаносоми починають знищуватись імунною системою. Проте частина трипаносом, яка синтезує іншу версію VSG, продовжує розмножуватись без особливих проблем, доки імунна система зайнята знищенням трипаносом з першим типом VSG. Таким чином, трипаносоми, що синтезують іншу версію VSG, встигають розмножитись ще більше, ніж до цього. І знову ж таки, поки імунна система розвиває ефективну імунну відповідь проти цієї, нової, версії VSG, то частина трипаносом починає синтезувати ще іншу версію VSG. Так може продовжуватись до безкінечності або доки організм хазяїна не помре від постійно наростаючої інвазії трипаносом, що усе змінюють і змінюють свої поверхневі антигени.

Вважають, що кожна трипаносома містить 1000 різних генів глікопротеїну VSG, проте, завдяки рекомбінації та мутаціям, кількість різних версій VSG, що можуть синтезуватися цими паразитами, сягає 10 млн (Vincendeau P., Bouteille B., 2006).

Таким чином, імунна система хазяїна не встигає реагувати на зміну зовнішньої оболонки трипаносом. Цим пояснюється дуже висока смертність хворих, уражених африканськими трипаносомами (наприклад сонна хвороба після укусу мухи цеце).

Малярійний плазмодій після потраплення в організм людини декілька разів змінює свої поверхневі антигени у процесі розвитку та постійно змінює місце знаходження: внутрішньоклітинне паразитування — позаклітинне перебування в пошуках нової клітини-жертви. При паразитуванні всередині еритроцита інфіковані еритроцити розпізнаються та ефективно знищуються (в основному клітинним імунітетом в селезінці хворого). При виході малярійного плазмодія з клітин печінки або еритроцита у міжклітинний простір у боротьбу вступає значною мірою антитілозалежний імунітет. Таким чином, часто при малярії імунній системі «важко вибрати» між Тх1- та Тх2-залежними відповідями, що не сприяє ефективній боротьбі проти збудника. Окрім того, білкова оболонка спорозоїта малярійного плазмодія викликає утворення антитіл, які не взаємодіють із плазмодієм на еритроцитарній стадії розмноження (Ghosh K., Ghosh K., 2007; Komisar J.L., 2007)

Trichinella spiralis також на різних стадіях свого розвитку експресує різні поверхневі антигени (Vincendeau P., Bouteille B., 2006). Дуже багато паразитів людини використовують зміну своїх поверхневих антигенів для уникнення ефективної імунної відповіді організму хазяїна.

Зв'язування на поверхні паразита білків організму хазяїна

Для шистосом показано, що при культивуванні їх у середовищі за наявності плазми крові та еритроцитів людини ці паразити здатні депонувати на своїй поверхні білки людини (наприклад антигени груп крові А та В, та інші білки) (Caulfield J.P., Cianci C.M., 1985; Caldas I.R. et al., 2008). Таким чином, ці плоскі черв'яки маскуються під людські тканини, і імунні клітини не розпізнають їх як паразита, а сприймають як частинку людського організму.

Інші пристосування для маскування

Внутрішньоклітинні паразити, проникаючи всередину клітин, таким чином «ховаються» від імунної системи. Проте майже усі клітини людського організму розщеплюють частину своїх внутрішньоклітинних білків і експонують ці частини білків на поверхні клітини (за допомогою головного комплексу гістосумісності). У свою чергу, імунні клітини постійно перевіряють, які саме білки експоновані всіма клітинами. У разі, якщо вони впізнають на поверхні якоїсь клітини чужорідний білок (наприклад білок внутрішньоклітинного паразита), то імунні клітини сприймають таку клітину як інфіковану і починають її знищувати, вбиваючи таким чином і паразитів, які «засіли» всередині цієї інфікованої клітини. Таким чином, просте «ховання» паразита всередині інших клітин людини не є ефективним і лише відтермінує його знищення. Тому більшість внутрішньоклітинних паразитів людини виробили також інші механізми захисту від імунної системи. Наприклад, лейшманії здатні знижувати рівень синтезу головного комплексу гістосумісності II типу в інфікованих макрофагах (Meier C.L. et al., 2003), що, у свою чергу, значно зменшує презентування деяких білків лейшманій на поверхні макрофага і таким чином знижує імовірність виявлення його інфікованості.

Підвищення стійкості паразита

Різні види лейшманій виявляють неоднакову стійкість до розщеплення комплектом. Зокрема, *Leishmania tropica* володіє на порядок нижчою стійкістю до пошкодження системою комплексу людини, ніж *Leishmania donovani* (Hoover D.L. et al., 1984). Як вважається, саме тому *Leishmania tropica* при проникненні в організм людини досить швидко викликає імунну відповідь, інфекція ефективно блокується у шкірі імунною системою людини. Таким чином, *Leishmania tropica* інфікує лише шкіру, викликаючи шкірний лейшманіоз, від якого хворі часто можуть одужати самостійно без медикаментозного втручання. Водночас система комплексу людини не здатна ефективно боротися проти *Leishmania donovani*, що, в свою чергу, зумовлює поширення цього паразита по внутрішніх органах людини, викликаючи вісцеральний лейшманіоз — тяжке захворювання, яке часто призводить до летального кінця. Від-

значимо, що лейшманії можуть використувати саме рецептор комплексу для проникнення всередину макрофагів і паразитування в цих імунних клітинах (Aptois J.C. et al., 1998). При потрапленні в макрофаг лейшманій паразитується у лізосомах. Для захисту від ушкодження активними сполуками кисню всередині макрофагу лейшманії продукують супероксиддисмутазу — фермент, що розщеплює ці активні сполуки кисню (Mehlotra R.K., 1996; Supek F., 1997; Antoine J.C. et al., 1998). Окрім того, ліпософоглікопротеїнова мембрана лейшманій може функціонувати як пастка для активних радикалів (кисню та оксиду нітрогену). Для захисту від розщеплення ферментами лізосом лейшманії експонують на своїй поверхні білок Grp63, який нейтралізує деякі шкідливі для цього паразита ферменти лізосом макрофага.

Показано, що *Trichomonas vaginalis* здатна розщеплювати оксид нітрогену та інші активні сполуки кисню, підвищуючи таким чином стійкість до дії імунної системи людини (Selkirk M.E. et al., 1998). Проте ці дані, як і інші дані щодо проімунних пристосувань *Trichomonas vaginalis* (наприклад здатність пригнічувати активацію лімфоцитів), потребують підтвердження, оскільки дещо не узгоджуються з патологічними проявами цього паразита.

Лейшманії не єдині паразити, здатні до нейтралізації активних сполук кисню та нітрогену, які використовуються імунними клітинами для знищення паразитів. Зокрема види роду *Onchocerca* секретують супероксиддисмутазу (Selkirk M.E. et al., 1998), а філярії (уражають лімфатичну систему) містять на своїй поверхні глутатіонпероксидазу (Selkirk M.E. et al., 1998). Ці ферменти розщеплюють активні сполуки кисню з утворенням нетоксичних продуктів. Шистосоми на своїй поверхні мають глутатіон-S-трансферазу (Riveau G. et al., 1998). Завдяки цьому ферменту рівень активного глутатіону, що зв'язує небезпечні для паразита активні сполуки, постійно підтримується на високому рівні.

Нематоди вкриті міцною кутикулою, що захищає їх від дії ферментів, метаболітів та інших небезпечних для паразита речовин організму хазяїна. Шистосоми вкриті щільним тегументом, який також захищає їх і потовщується протягом періоду розвитку цих черв'яків. Зовнішня оболонка ряду черв'яків може злущуватись під дією імунної відповіді. Деякі паразити здатні розщеплювати на своїй поверхні антитіла з відщепленням Fc-кінця, унеможливаючи таким чином впізнавання імунними клітинами та системою комплексу таких антитіл на поверхні паразита.

Пригнічення імунної системи або блокування імунної відповіді

Переважна більшість паразитів здатна пригнічувати імунну відповідь організму. Проте, незважаючи на величезну різноманітність імуносупресивних пристосувань різних паразитів, більшість відомих нам

адаптації для пригнічення імунної відповіді зводяться до:

- тотального пригнічувального впливу на всю імунну систему;
- порушення регуляції Тх1- та Тх2-типу імунної відповіді;
- пригнічення презентування паразитарних антигенів макрофагами;
- пригнічення проникнення імунних клітин у місця паразитування паразитів;
- блокування імунної відповіді завдяки секреції розчинних антигенів.

Тотальне пригнічення всієї імунної системи

Личинки *Trichinella spiralis* виділяють лімфотоксичні речовини, що викликають загибель лімфоцитів. Деякі цестоди та нематоди здатні секретувати простагландини — окремі з яких здатні розширювати судини та пригнічувати активацію імунної відповіді (Kelly J.D., Dinien J.K., 1976; Ottesen E.A., 1987). Ряд метаболітів паразитів здатні індукувати продукцію простагландинів макрофагами людини. Для одного із типів *Leishmania donovani* показано, що вони здатні пригнічувати секреції макрофагами інтерлейкіну (IL)-1. Відомі паразити, які вибірково та специфічно стимулюють супресорні Т-лімфоцити людини, внаслідок чого починається продукування великої кількості IL-10 та TGF- β , (transforming growth factor-beta, — трансформуючий фактор росту-бета), які є чи не найбільш ефективними цитокинами пригнічення імунної відповіді.

Тотальне неспецифічне інгібування паразитами імунної системи організму хазяїна викликає в останніх підвищення чутливості до бактерійних і вірусних захворювань. Окрім того, деякі дослідники вважають, що таке пригнічення імунної системи людини при малярії є причиною зв'язку між малярією та лімфомою Беркїта (McNally R.J., Parker L., 2006).

Порушення регуляції Тх1- та Тх2-типу імунної відповіді

Для багатьох паразитів показана ефективна боротьба імунної системи проти паразита лише при активації винятково Тх1- або Тх2-типу імунної відповіді. Якщо ж проходила активація не того типу імунної відповіді чи обох цих типів одночасно, то такі люди і піддослідні тварини виявляли підвищену схильність до цього паразитарного захворювання та були не здатні побороти паразитарну інвазію. Цей ефект деколи використовується паразитами для зниження ефективності імунної відповіді. Так, за ефективну боротьбу проти лейшманії та трипаносом відповідає Тх1-залежний імунітет (von Stebut E., Udey M.C., 2004). Відповідно, деякі форми *Leishmania donovani* здатні активувати Тх2-залежну імунну відповідь з одночасним зниженням рівня IL-2 та інтерферону-гамма, які є індукторами Тх1-залежної імунної відповіді (von Stebut E., Udey M.C., 2004; Mansueto P. et al., 2007). У цьому разі перебіг хвороби особливо тяжкий, а вилікування хворого без медикаментозного втручання майже неможливе. *Trypanosoma cruzi* виділяє фактор (Mosca W., Briceño L., 2003), що пригнічує експресію IL-2 — цитокіну, який

стимулює імунну відповідь, активуючи зокрема Т-лімфоцити Тх1-типу.

При філяріозах деякі філярії здатні пригнічувати активацію Тх1-залежної імунної відповіді, у той час як Тх2-залежна теж пригнічується або залишається інтактною (Elson L.H. et al., 2004; Babu S. et al., 2006). У пацієнтів із тяжкою формою філяріозу та шистосомозу відзначають блокування IgE-залежної імунної відповіді за рахунок великої кількості IgG4.

Пригнічення прояву паразитарних антигенів макрофагами та дендритними клітинами

Макрофаги та дендритні клітини — перша лінія захисту організму від інвазійних паразитів. Окрім того, ці клітини презентують паразитарні антигени на своїй поверхні і, таким чином, сприяють виникненню специфічного імунітету. Саме тому велика кількість пристосувань паразитів вироблена для пригнічення функції цих клітин. Зокрема, встановлено, що в організмів, інфікованих шистосомами, порушується презентування антигенів на поверхні макрофагів та дендритних клітин. Африканські трипаносоми знижують презентацію антигенів та блокують секрецію прозапального IL-1. Деякі паразити виділяють розчинні антигени та інші сполуки, блокуючи презентацію антигенів дендритними клітинами та макрофагами. Один із типів *Leishmania donovani* здатен при інфікуванні пригнічувати синтез макрофагами головного комплексу гістосумісності II типу та знижувати секрецію IL-1 (Meier C.L. et al., 2003).

Існують дані, які свідчать, що при малярії деякі антигени малярійного плазмодія можуть зв'язуватися з поверхнею неінфікованих еритроцитів. Макрофаги селезінки при фільтрації крові пізнають ці антигени на поверхні здорових еритроцитів та сприймають ці еритроцити як інфіковані, фагоцитуючи їх (Wylar D.J., 1983; Krücken J. et al., 2005). Таким чином, макрофагами селезінки фагоцитуються не лише інфіковані, але й набагато більша кількість здорових еритроцитів. У свою чергу, при фагоцитозі великої кількості еритроцитів у макрофагах накопичується гемозоїн (продукт розщеплення гемоглобіну), що пригнічує активність макрофагів.

Пригнічення проникнення імунних клітин в місця локалізації паразитів

Деякі черв'яки виділяють інгібітор еластази, пригнічуючи таким чином проникнення нейтрофільних лейкоцитів у місця їх паразитування (Tort J. et al., 1999). Для дуже багатьох паразитів показане пригнічення синтезу хемокінів запалення чи пригнічення їх виділення (Tort J. et al., 1999).

Блокування імунної відповіді завдяки секреції розчинних антигенів

Деякі паразити секретують розчинні форми антигенів в оточуюче середовище. Такі антигени можна, в свою чергу, поділити на три групи:

- полісахариди та глікопротеїни;
- псевдоантигени;
- розчинна форма антигенів поверхні паразита.

При секреції паразитами полісахаридів і глікопротеїнів ці антигени поглинаються макрофагами та дендритними клітинами (Ilg T. Et al., 1994; Lee D.L., 1996). Проте ці сполуки пригнічують здатність макрофагів до розщеплення та процесингу антигенів, і, таким чином, пригнічується здатність макрофагів презентувати частини антигенів на своїй поверхні. Подібно діють і деякі бактерії та паразити, глікозилуючи свої поверхневі білки.

Секреція розчинних псевдоантигенів полягає у продукуванні паразитами білків, які відсутні на поверхні цього паразита. Таким чином паразит індукуює імунну відповідь організму проти цих псевдоантигенів, відволікаючи увагу імунної системи від антигенів поверхні паразита (Lee D.L., 1996; Donelson J.E., 2003).

Секретуючи розчинну форму власних антигенів поверхні, різні паразити викликають різні імносупресивні процеси. Зокрема такі розчинні антигени можуть зв'язуватися із специфічними проти них антитілами, блокуючи таким чином зв'язування цих антитіл з антигенами на поверхні паразита (наприклад *Plasmodium falciparum*) (Jakobsen P.H. et al., 1991; Reese W.H. et al., 2004). Подібним чином ці розчинні антигени можуть блокувати зв'язування специфічних рецепторів цитотоксичних клітин з антигенами на поверхні паразита (показано для *Trypanosoma brucei*). Окрім того, при секреції достатньо великої кількості таких розчинних антигенів у комбінуванні із секрецією певних цитокинів паразити можуть викликати імунну толерантність до цих антигенів, імітуючи таким чином виникнення толерантності імунної системи організму хазяїна до власних антигенів.

Слід також зазначити факт сорбції розчинної форми антигенів малярійного плазмодія на поверхні здорових еритроцитів (див. вище — вплив паразитів на активність макрофагів).

Інші імносупресивні пристосування паразитів

Окремі паразити можуть секретувати розчинні форми протеаз, здатні розщеплювати антитіла в крові з відділенням Fc-кінця антитіл. Деякі паразити мають спроможність пригнічувати продукцію цитокинів активації повільної гіперчутливості.

Інколи дуже важко провести межу між вищезазначеними типами пристосувань паразитів до пригнічення імунної відповіді, оскільки в більшості випадків один і той самий паразит здатен викликати декілька імносупресивних процесів, деякі з них активуються одними і тими ж метаболітами або білками паразита. Окрім того, арсенал імносупресивних адаптацій внутрішніх паразитів надзвичайно великий. І, незважаючи на величезний поступ у дослідженнях в цьому напрямку за останні 25 років, наші знання ще далекі від досконалості.

Інші пристосування паразитів

Дуже цікавим є пристосування деяких паразитів до використання цитокінів і гормонів організму хазяїна для регуляції своїх процесів. Наприклад, гамазовий кліщ, що живе у вуликах азіатських бджіл, і не є паразитом людини, використовує гормони бджіл для регуляції власного розмноження та линяння (Rosenkranz P. et al., 1990).

Проте, найдивовижнішим є приклад, коли паразити використовують цитокіни запалення для регуляції своїх процесів. Наприклад інтерферон-гамма стимулює ріст і поділ *Trypanosoma brucei*, а фактор некрозу пухлин-альфа індукуює відкладення яєць зрілими *Schistosoma mansoni*.

Протимунні пристосування павукоподібних (кліщів) і комах

Як відомо, слина усіх кровосисних членистоногих (кліщів, москітів, комарів) може містити компоненти, що здатні:

- пригнічувати біль/свербіння у місці укусу;
- зупиняти згортання крові;
- блокувати у травному тракті комах активність компонентів імунної системи людини, що потрапили з кров'ю;
- пригнічувати розвиток в організмі хазяїна імунітету проти компонентів слини комах та уникнення пошкодження паразита імунною системою людини.

Завдяки тому, що слина кровосисних комах містить компоненти, які пригнічують імунну систему організму хазяїна, ці комахи дуже часто та ефективно використовуються збудниками хвороб для перенесення від людини до людини. Зокрема, збудники малярії, жовтої лихоманки, лейшманіозу, філяріозу переносяться москітами та комарами; збудники енцефаліту, бореліозу переносяться кліщами тощо. Вважається, що саме здатність слини кровосисних комах блокувати імунну відповідь у місці укусу дозволяє збудникам малярії, лейшманіозу в перші години після зараження не зважати на імунну систему людини та розвинути первинне вогнище інфекції в її тілі.

Для уникнення отримання ушкоджень від імунної системи хазяїна кровосисні членистоногі виробили ряд пристосувань.

Компоненти слини — подібні до білків ссавців, на яких ці членистоногі живляться

Для пригнічення болю/свербіння та блокування згортання крові, розширення судин жертви комах використовують речовини білкової та небілкової природи. Ці речовини можуть викликати утворення специфічних антитіл класу G. Для зниження імунної відповіді членистоногі використовують речовини, максимально подібні до молекул жертви. Наприклад, слина кліщів містить простагландини, які розширюють судини та блокують згортання крові. За своєю будовою вони подібні до простагландинів людини E₂ та I₂ і тому не викликають у неї імунної відповіді (Daug-

schies A., Joachim A., 2000; Bowman A.S., Sauer J.R., 2004). Окрім того, простагландини у комбінації з іншими факторами можуть знижувати імунну відповідь.

Слина комах пригнічує розвиток специфічного імунітету в організмі хазяїна

Слина кліща *Ixodes scapularis* містить білок, що може зв'язуватися з IL-2, блокуючи його активність та знижуючи синтез рецепторів до цього цитокіна. IL-2 — це цитокін, що стимулює імунну відповідь організму через посилення активності Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів і NK-клітин. Таким чином, цей білок слини кліща *Ixodes scapularis* пригнічує активацію імунної відповіді при укусі (Gillespie R.D. et al., 2001).

Для багатьох кліщів у слині показана наявність білків, що зв'язуються з гістаміном — молекулою, яка часто виділяється мастоцитами у відповідь на паразитарні інвазії. Гістамін зв'язувальний білок слини кліщів пригнічує виникнення реакції гіперчутливості в місці укусу та розвитку імунної відповіді (Paesen G.C. et al., 1999). Проте іншими дослідниками показано, що слина кліщів містить також фактори стимуляції виділення гістаміну. Це дає підстави вважати, що низькі дози гістаміну в тканинах людини необхідні кліщу, проте фізіологічного пояснення цьому досі не знайдено (Mulenga A. et al., 2003).

У слині кліщів *Dermacentor andersoni* та *Amblyomma americanum* виявили білок, подібний за будовою та активністю до фактора пригнічення міграції макрофагів (macrophage migration inhibitory factor — MIF) ссавців (Jaworski D.C. et al., 2001). Слина кліща *Ixodes scapularis* містить білок Salp-15 (Hovius J.W. et al., 2007). Цей білок блокує активацію CD4-позитивних Т-лімфоцитів через пригнічення кальційзалежних сигнальних шляхів. Ліпокалін із слини *Ixodes ricinus* може зв'язувати гістамін та серотонін (Beaufays J. et al., 2008).

Прикладів пригнічення імунної системи компонентами слини комарів, москітів або кліщів є безліч. Зазначимо, що деякі з цих пристосувань є унікальними лише для якогось одного виду цих паразитів, а інші — властиві для великої групи цих членистоногих.

Секрети членистоногих у травному тракті блокують активність імунної системи людини

У слині багатьох кліщів виявлено білок кальретікулін (calreticulin), що за будовою подібний до кальретікуліну ссавців (Sanders M.L. et al., 1998). Цей білок може зв'язуватися із C1q-компонентом комплексу та блокувати активацію останнього. Відзначимо, що кальретікулін слини кліща *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* викликає утворення специфічних антитіл у крові людини, але не в крові великої рогатої худоби, на яких він зазвичай живиться. Окрім того, у слині більшості кліщів виявлено білки, здатні зв'язуватися з IgG. Слина *Ixodes scapularis* містить білок масою 20 кДа, що зв'язується із C3b-компонентом

комплексу, блокуючи його активацію (Valenzuela J.G. et al., 2000).

Протимунні пристосування «кров'яних нематод»

Найпоширенішими нематодами-паразитами крові людей і тварин є шистосоми. Філярії, що викликають слонову хворобу, паразитують зазвичай у лімфатичній системі (у крові виявляють значно рідше). Оскільки у крові міститься більшість компонентів імунної системи людини, то усі паразити крові паразитують, таким чином, у середовищі, що дуже ворожо налаштоване проти них. Завдяки цьому у цих паразитів розвинувся ряд унікальних пристосувань для пригнічення імунної системи хазяїна. У свою чергу, імунна система людини також розвинула окремі механізми розпізнавання та знищення нематод-паразитів крові.

Деякі із пристосувань шистосом були розглянуті вище, при обговоренні типів пристосувань паразитів до імунної системи. Зокрема, шистосоми вкриті міцним тегументом, який потовщується у процесі дозрівання шистосом і захищає їх від цитотоксичної дії імунної системи.

Маскуючі та детоксикаційні пристосування

Для маскування від імунної системи тегумент більшості шистосом вкритий шаром імунологічно інертних сполук, що важко впізнаються імунною системою організму хазяїна як чужорідні. Окрім того, через якийсь час після потраплення шистосом у кров на поверхні цих паразитів з'являються білки крові хазяїна (наприклад антигени груп крові А, В та антигени резус-фактора, головний комплекс гістосумісності типу I та II, α₂-макроглобулін, рецептори до Fc-кінців імуноглобулінів) (Caulfield J.P., Cianci C.M., 1985; Caldas I.R. et al., 2008). Деякі з цих білків синтезуються шистосомами, а інші пасивно отримуються в готовому вигляді від хазяїна. Більшість поверхневих білків шистосом ідентичні до білків хазяїна чи подібні до них. Така молекулярна мімікрія білків виробилася внаслідок тривалої еволюції шистосом. Відомо, що деякі білки цих паразитів у процесі еволюції змінювалися, уподібнюючись до білків хазяїна. З іншого боку, встановлено, що деякі білки шистосом синтезуються із генів, «вкрадених» із геному хазяїна. Припускається, що така «крадіжка» генів хазяїна паразитом могла відбуватися за посередництва ретровірусів, які слугували переносниками генів людини в геном шистосом.

Характерно, що молекулярна мімікрія спостерігається не лише для білків зовнішньої оболонки шистосом, але й для внутрішніх білків паразита, і навіть для його сигнальних (регуляторних) білків і гормонів (Salzet M., 2000; Inal J.M., 2004). Наприклад, міозин, тропоміозин, деякі ензими та фактори росту шистосом володіють надзвичайно високою гомологією з білками організму хазяїна. Така молекулярна мімікрія білків шистосом утруднює боротьбу

імунної системи людини навіть із шистосо-мою, у якої пошкоджено тегумент.

Поверхня шистосом містить також фермент глутатіон-S-трансферазу, який бере участь у глутатіонзалежній дезактивації активних сполук кисню та нітрогену, які використовуються клітинами імунної системи людини для знищення паразита (Riveau G., 1998).

Пригнічення імунної системи організму хазяїна

Для пригнічення імунної системи хазяїна шистосоми використовують безліч пристосовань, деякі з яких проаналізовано вище. Відомо, що шистосоми пригнічують активність макрофагів (Wilson M.S. et al., 2007). Крім того, шистосоми знижують презентацію паразитарних антигенів макрофагами, зупиняючи, таким чином, розвиток специфічного антитілозалежного імунітету. Для зниження активності імунної системи шистосоми використовують адренкортикотропний гормон, морфіно- та кодеїноподібні сполуки тощо (Kavaliers M. et al., 1984; Duvaux-Miret O. et al., 1990; Salzet M., 2000).

Таким чином, у зв'язку із широкою різноманітністю паразитів, які відрізняються розмірами, будовою, локалізацією в організмі хазяїна, у процесі еволюції сформувався широкий спектр досить ефективних захисних механізмів організму людини від паразитарних інвазій. Основну роль у протипаразитарному захисті організму відіграє імунна система. З іншого боку, важко назвати паразита людини, який би не мав хоча б одного пристосування для ухилення від дії імунної системи.

Література

- Antoine J.C., Prina E., Lang T., Courret N. (1998) The biogenesis and properties of the parasitophorous vacuoles that harbour *Leishmania* in murine macrophages. *Trends Microbiol.*, 6(10): 392–401
- Babu S., Blauvelt C.P., Kumaraswami V., Nutman T.B. (2006) Cutting edge: diminished T cell TLR expression and function modulates the immune response in human filarial infection. *J. Immunol.*, 176(7): 3885–3889.
- Beaufays J., Adam B., Decrem Y. et al. (2008) Ixodes ricinus tick lipocalins: identification, cloning, phylogenetic analysis and biochemical characterization. *PLoS One*, 3(12): e3941.
- Bowman A.S., Sauer J.R. (2004) Tick salivary glands: function, physiology and future. *Parasitology*, 129(Suppl.): S67–81.
- Caldas I.R., Campi-Azevedo A.C., Oliveira L.F. et al. (2008) Human schistosomiasis mansoni: immune responses during acute and chronic phases of the infection. *Acta Trop.*, 108(2–3): 109–117.
- Caulfield J.P., Cianci C.M. (1985) Human erythrocytes adhering to schistosomula of *Schistosoma mansoni* lyse and fail to transfer membrane components to the parasite. *J. Cell. Biol.*, 101(1): 158–166.
- Daugeschies A., Joachim A. (2000) Eicosanoids in parasites and parasitic infections. *Adv. Parasitol.*, 46: 181–240.
- Donelson J.E. (2003) Antigenic variation and the African trypanosome genome. *Acta Trop.*, 85(3): 391–404.
- Duvaux-Miret O., Dissous C., Gautron J.P. et al. (1990) The helminth *Schistosoma mansoni* expresses a peptide similar to human beta-endorphin and possesses a proopiomelanocortin-related gene. *New Biol.*, 2(1): 93–99.
- Dzik J.M. (2006) Molecules released by helminth parasites involved in host colonization. *Acta Biochim. Pol.*, 53(1): 33–64.
- Elson L.H., Shaw S., Van Lier R.A., Nutman T.B. (1994) T cell subpopulation phenotypes in filarial infections: CD27 negativity defines a population greatly enriched for Th2 cells. *Int. Immunol.*, 6(7): 1003–1009.
- Ghosh K., Ghosh K. (2007) Pathogenesis of anemia in malaria: a concise review. *Parasitol. Res.*, 101(6): 1463–1469.
- Gillespie R.D., Dolan M.C., Piesman J., Titus R.G. (2001) Identification of an IL-2 binding protein in the saliva of the Lyme disease vector tick, *Ixodes scapularis*. *J. Immunol.*, 166(7): 4319–4326.
- Hoover D.L., Berger M., Nacy C.A. et al. (1984) Killing of *Leishmania tropica* amastigotes by factors in normal human serum. *J. Immunol.*, 132(2): 893–897.
- Hovius J.W., Ramamoorthi N., Van't Veer C. et al. (2007) Identification of Salp15 homologues in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 7(3): 296–303.
- Ilg T., Stierhof Y.D., Wiese M. et al. (1994) Characterization of phosphoglycan-containing secretory products of *Leishmania*. *Parasitology*, 108 (Suppl.): S63–71.
- Inal J.M. (2004) Parasite interaction with host complement: beyond attack regulation. *Trends Parasitol.*, 20(9): 407–412.
- Jakobsen P.H., Hviid L., Theander T.G. et al. (1991) Isolation and characterization of a soluble antigen complex of *Plasmodium falciparum* with pyrogenic properties. *APMIS*, 99(1): 21–29.
- Jaworski D.C., Jasinskas A., Metz C.N. et al. (2001) Identification and characterization of a homologue of the pro-inflammatory cytokine Macrophage Migration Inhibitory Factor in the tick, *Amblyomma americanum*. *Insect. Mol. Biol.*, 10(4): 323–331.
- Kavaliers M., Podesta R.B., Hirst M., Young B. (1984) Evidence for the activation of the endogenous opiate system in hamsters infected with human blood flukes, *Schistosoma mansoni*. *Life Sci.*, 35(23): 2365–2367.
- Kelly J.D., Dineen J.K. (1976) Prostaglandins in the gastrointestinal tract: evidence for a role in worm expulsion. *Aust. Vet. J.*, 52(9): 391–397.
- Komisar J.L. (2007) Malaria vaccines. *Front. Biosci.*, 1(12): 3928–3955.
- Krücken J., Mehnert L.I., Dkhil M.A. et al. (2005) Massive destruction of malaria-parasitized red blood cells despite spleen closure. *Infect. Immun.*, 73(10): 6390–6398.
- Lee D.L. (1996) Why do some nematode parasites of the alimentary tract secrete acetylcholinesterase. *Int. J. Parasitol.*, 26(5): 499–508.
- Manueto P., Vitale G., Di Lorenzo G. et al. (2007) Immunopathology of leishmaniasis: an update. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 20(3): 435–445.
- McNally R.J., Parker L. (2006) Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leuk. Lymphoma*, 47(4): 583–598.
- Mehlotra R.K. (1996) Antioxidant defense mechanisms in parasitic protozoa. *Crit. Rev. Microbiol.*, 22(4): 295–314.
- Meier C.L., Svensson M., Kaye P.M. (2003) *Leishmania*-induced inhibition of macrophage antigen presentation analyzed at the single-cell level. *J. Immunol.*, 171(12): 6706–6713.
- Mitreva M., Jasmer D.P. (2006) Biology and genome of *Trichinella spiralis*. *WormBook*, 23: 1–21.
- Mosca W., Briceño L. (1993) Cell mediated immune response in patients with Chagas. Correlation with the presence of Chagasic cardiomyopathy. *Biol. Res.*, 26(1–2): 225–231.
- Mulenga A., Macaluso K.R., Simser J.A., Azad A.F. (2003) The American dog tick, *Dermacentor variabilis*, encodes a functional histamine release factor homolog. *Insect. Biochem. Mol. Biol.*, 33(9): 911–919.
- Ottesen E.A. (1987) Description, mechanisms and control of reactions to treatment in the human filariases. *Ciba Found. Symp.*, 127: 265–283.
- Paesen G.C., Adams P.L., Harlos K. et al. (1999) Tick histamine-binding proteins: isolation, cloning, and three-dimensional structure. *Mol. Cell.*, 3(5): 661–671.
- Reece W.H., Pinder M., Gothard P.K. et al. (2004) A CD4(+) T-cell immune response to a conserved epitope in the circumsporozoite protein correlates with protection from natural *Plasmodium falciparum* infection and disease. *Nat. Med.*, 10(4): 406–410.
- Riveau G., Poulain-Godefroy O.P., Dupré L. et al. (1998) Glutathione S-transferases of 28kDa as major vaccine candidates against schistosomiasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 93(Suppl. 1): 87–94.
- Rosenkranz P., Rachinsky A., Strambi A. et al. (1990) Juvenile hormone titer in capped worker brood of *Apis mellifera* and reproduction in the bee mite *Varroa jacobsoni*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 78(2): 189–193.
- Salzet M., Capron A., Stefano G.B. (2000) Molecular crosstalk in host-parasite relationships: schistosome- and leech-host interactions. *Parasitol. Today*, 16(12): 536–540.
- Sanders M.L., Jaworski D.C., Sanchez J.L. et al. (1998) Antibody to a cDNA-derived calreticulin protein from *Amblyomma americanum* as a biomarker of tick exposure in humans. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 59(2): 279–285.
- Selkirk M.E., Smith V.P., Thomas G.R., Gounaris K. (1998) Resistance of filarial nematode parasites to oxidative stress. *Int. J. Parasitol.*, 28(9): 1315–1332.
- Supek F., Supekova L., Nelson H., Nelson N. (1997) Function of metal-ion homeostasis in the cell division cycle, mitochondrial protein processing, sensitivity to mycobacterial infection and brain function. *J. Exp. Biol.*, 200(Pt. 2): 321–330.
- Tort J., Brindley P.J., Knox D. et al. (1999) Proteinases and associated genes of parasitic helminths. *Adv. Parasitol.*, 43: 161–266.
- Valenzuela J.G., Charlab R., Mather T.N., Ribeiro J.M. (2000) Purification, cloning, and expression of a novel salivary anticomplement protein from the tick, *Ixodes scapularis*. *J. Biol. Chem.*, 275(25): 18717–18723.
- Vincendeau P., Boutelle B. (2006) Immunology and immunopathology of African trypanosomiasis. *An. Acad. Bras. Cienc.*, 78(4): 645–665.
- von Stebut E., Udey M.C. (2004) Requirements for Th1-dependent immunity against infection with *Leishmania major*. *Microbes Infect.*, 6(12): 1102–1109.
- Wilson M.S., Mentink-Kane M.M., Pesce J.T. et al. (2007) Immunopathology of schistosomiasis. *Immunol. Cell. Biol.*, 85(2): 148–154.
- Wyler D.J. (1983) Splenic functions in malaria. *Lymphology*, 16(2): 121–127.
- Yépez-Mulia L., Hernández-Bello R., Arizmendi-Puga N. et al. (2007) Contributions to the study of *Trichinella spiralis* TSL-1 antigens in host immunity. *Parasite Immunol.*, 29(12): 661–670.

Противоиммунные приспособления паразитов

З.Д. Воробец, Е.З. Филяк, В.Г. Радченко

Резюме. Обзор посвящен противоиммунным приспособлениям паразитов человека. Особое внимание уделено анализу и систематизации приспособлений паразитов. Не менее 98% жителей Земли хотя бы один раз в год подвергаются атаке какого-либо паразита, а примерно 30% населения планеты поражены кишечными гельминтозами. Большин-

ство паразитів способны выделять токсичные продукты обмена, обладающие антигенными свойствами. Паразиты человека — это достаточно искусственно сформированная группа организмов, разнообразная по месту паразитирования, патогенному действию, строению и размерам. Паразитами человека являются представители разных таксономических групп: от микроскопических малярийных плазмодиев, паразитирующих внутри клетки, до ленточных червей длиной до 15 м, паразитирующих в кишечном тракте млекопитающих, или до высокоорганизованных членистоногих (комар, москит, клещ и т.д.) с развитой нервной системой и эволюционно развитыми поведенческими особенностями, способствующими их выживанию. В связи с таким разнообразием паразитов защита организма человека от инвазии ими тоже должна быть достаточно разнообразной. Основную роль в противопаразитарной защите организма играет иммунная система, сформировавшаяся в процессе эволюции эффективные механизмы за-

щиты. В свою очередь, трудно назвать паразита человека, не имеющего хотя бы одного приспособления для избегания влияния иммунной системы хозяина.

Ключевые слова: иммунная система, иммунный, приспособления, паразит.

Anti-immune adaptation of parasites

Z.D. Vorobets, E.Z. Filyak,
V.G. Radchenko

Summary. This review is devoted to human parasite adaptation to host immunity. Special attention is paid to analysis and systematization of described adaptation. More than 98% of Earth's human population is attacked by parasite at least once per year and over 30% is affected by intestinal helminthes. The majority of parasites secrete toxic metabolites which may have antigenic properties. Human parasites are a group of parasites with different body structure, size and place of parasitism. Human parasites belong to different taxonomical groups of organisms

(from microscopic intracellular malaria parasite *Plasmodium falciparum* to giant 15 meters long intestinal tape-worms or arthropods with developed nervous system and complicated behavioral adaptations to facilitate their survival). Due to such diversity of parasites, anti-parasitic defensive system of human organism should be also diverse and effective. The main role in anti-parasitic defense of human organism plays immune system with numerous defensive mechanisms as a result of evolution development. On the other hand, it is difficult to find human parasite without at least one facility helping it to play a trick on human immune system.

Key words: immune system, immunity, adaptation, parasites.

Адреса для листування:

Воробець Зіновій Дмитрович
79010, Львів, вул. Пекарська, 69
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького
E-mail: vorobets@meduniv.lviv.ua

Реферативна інформація

Медичні, соціальні, психологічні, духовні аспекти штучного переривання вагітності

За матеріалами www.moz.gov.ua

Вперше опубліковано у «Щотижневик АПТЕКА»

17.02.2010 р. (www.apteka.ua)

У МОЗ України відбувся круглий стіл на тему «Медичні, соціальні, психологічні, духовні аспекти штучного переривання вагітності». У заході взяли участь Василь Князевич, міністр охорони здоров'я; Василь Лазоришинець, перший заступник міністра охорони здоров'я; Раїса Моїсеєнко, директор Департаменту материнства, дитинства та санаторного забезпечення МОЗ України; Тетяна Татарчук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «дитяча гінекологія», члени релігійних організацій, церков та конфесій, представники Бюро ВООЗ в Україні, фахівці Міністерства освіти і науки України, Міністерства у справах сім'ї, молоді та спорту.

В. Князевич зазначив, що демографічна криза в Україні зумовлена низьким рівнем народжуваності та високою загальною смертністю. Така ситуація виводить проблему здоров'я і тривалості життя в ранг загальнонаціональних. У контексті погіршення стану здоров'я жінок проблема незапланованої або небажаної вагітності стоїть у нашій країні дуже гостро.

Р. Моїсеєнко підкреслила, що негативний вплив абортів на показники материнської та маюкової смертності ні в кого не викликає сумніву. Щорічно у світі помирають приблизно 70 тис. жінок від причин, пов'язаних з абортими, — це 13% усіх материнських смертей. У 2009 р. в Україні померли 4 жінки від ускладнень, пов'язаних з абортим, — це 3,1% у структурі материнської смертності.

Особливу тривогу лікарів викликає непоправна шкода здоров'ю жінки, яка завдається внаслідок проведення кримінальних (зроблених за межами лікувального закладу) абортів. У 90-х роках ХХ ст. питома вага жінок, які померли від кримінального абортів, становила 93% померлих від причин, пов'язаних з абортим. Фахівці вважають, що заборона штучного переривання вагітності неминуче призведе до росту кримінальних абортів і, як наслідок, до росту материнської смертності. Тому,

враховуючи демократичний вибір кожної жінки та задля профілактики кримінальних абортів, одним із своїх першочергових завдань медици визначили забезпечення проведення абортів у умовах лікувально-профілактичного закладу. Разом з тим лікарі усвідомлюють значення просвітницької роботи щодо планування сім'ї та збереження кожної вагітності.

Основний програмний документ діяльності служби охорони материнства та дитинства — це державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», затверджена постановою КМУ від 27.12.2006 р. № 1849. Вона передбачає проведення низки заходів, спрямованих на зниження рівня штучного переривання вагітності. Завдяки цілеспрямованій політиці держави щодо профілактики абортів, а також впровадженню заходів планування сім'ї вдалося досягти за останнє десятиріччя зниження кількості абортів майже у 3 рази. У 1991–2008 рр. кількість абортів зменшилася більше ніж на 70%, а пологів — на 40%.

Під час проведеного круглого столу зазначалося, що за останні 10 років кількість абортів в Україні зменшилась у 6 разів, проте сьогодні вона значно перевищує показники інших країн Європи. Отже, незважаючи на реалізацію в Україні протягом останніх 15 років заходів із охорони репродуктивного здоров'я та планування сім'ї, рівень абортів як метод регулювання народжуваності залишається неприпустимо високим.

Згідно з даними офіційної статистики, в Україні у 2008 р. було зроблено понад 150 тис. абортів. За даними Державного комітету статистики на 1 січня 2009 р. кількість населення в Україні становила 46 143 тис. осіб. Відповідно до прогнозів демографічного розвитку України на період до 2050 р., розробленого фахівцями Інституту демографії та соціальних досліджень НАН, очікується, що цей показник може скоротитися до 36 млн осіб.

МОЗ стурбоване проблемами українського суспільства і вважає, що консолідація зусиль різних верств населення, релігійних організацій щодо зниження абортів шляхом їх запобігання та виховання високої моралі членів суспільства дасть змогу досягти спільної мети.