

УДК 61:612.017:615.371

**ГОРМОНАЛЬНОЕ ЗВЕНО МЕХАНИЗМА
ИММУНОСУПРЕССИИ****Волянский А.Ю., Смирненко Л.Л., Стеценко В.И.,
Кучма И.Ю.****Институт микробиологии и иммунологии им.
И.И.Мечникова АМН Украины
Национальный научный центр «Институт экспери-
ментально и клинической
ветеринарной медицины»****Введение**

Резистентность к инфекционным воздействиям определяется состоянием нейроэндокринно-иммунной системы организма, в частности, функциональными возможностями гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС) и системы гипофиз-щитовидная железа [1]. Глюкокортикоидные и тиреоидные гормоны осуществляют регуляцию метаболической и функциональной активности клеток и органов иммунной системы, являются модуляторами иммунных процессов и медиаторами нейроиммунных и иммуногормональных взаимодействий [2, 3]. Нарушения в эндокринной системе сопровождаются и дополняются развивающимися нарушениями основных систем организма, прежде всего иммуногенеза. Иммунокомпетентные клетки экспрессируют специфические рецепторы к гормонам, что и определяет их модулирующее действие на функциональную активность иммунной системы. Установлено, что Т-супрессоры имеют большую экспрессию и аффинность рецепторов на мембране к гидрокортизону, и потому в 100 раз более чувствительны к его действию, чем Т-хелперы, что и является одним из механизмов регуляции подклассов клеток в физиологических условиях [4]. Среди многочисленных иммуноотропных эффектов глюкокортикоидов важным является их способность подавлять иммунные процессы вследствие супрессии ряда генов [5]. Показано [6], что взаимодействуя с клеткой, глюкокортикоидные гормоны связываются с внутриклеточными рецепторами. После димеризации глюкокортикоидрецепторные комплексы взаимодействуют с ядерными структурами, в процессе чего могут модифицировать функции транскрипционных факторов AP-1, NF-κB и JAK STAT. Важным компонентом иммуносупрессорного действия глюкокортикоидов является подавление экспрессии генов, зависящих от транскрипционного сайта связывания NF-κB. Кортикостероиды способны индуцировать и образование трансформирующего фактора роста (ТФРβ), который может подавлять иммунный ответ [2].

Исследование характера, интенсивности и физиологического значения гормональных реакций, вызванных действием антигенов и иммуногенов, имеет существенное значение для разработки методов коррекции иммунного ответа и усовершенствования систем применения вакцинных препаратов. Учитывая роль гормональной регуляции в процессах иммуногенеза, изучение особенностей функциональной активности системы гипофиз-щитовидная железа и глюкокортикоидной функции

ГГАКС в динамике формирования иммунного ответа позволит выявить оптимальные гормональные характеристики, способствующие формированию полноценного иммунного ответа. Нами исследованы особенности гормонального звена формирования поствакцинального иммунитета у кролей в условиях антигенной нагрузки вирусом диареи крупного рогатого скота (ВД КРС), штамм "Oregon C-24V".

Материалы и методы

Исследования проведены на двух группах кролей по пять животных весом 2,5 - 3,0 кг. Кролям опытной группы внутримышечно в дозе $2,0 \times 10^{6,5}$ ТЦД_{50/мл} вводили вирус ВД КРС, штамм "Oregon C-24V". Кролям контрольной группы вводили физиологический раствор. Пробы крови отбирали из краевой ушной вены (утром, до кормления) до нагрузки и в динамике развития иммунной реакции: через 2 часа, через 24 часа и через семь суток после введения вирусов.

Антитела к ВД титровали в реакции нейтрализации. Концентрацию глюкокортикоидного гормона коры надпочечников (кортизол) и гормонов системы гипофиз-щитовидная железа (тиреотропин, тироксин, трийодтиронин) определяли в сыворотке крови методом радиоиммунологического анализа с использованием стандартных наборов реактивов производства ИБОХ АН Республики Беларусь. Радиоиммунологические исследования были проведены на базе изотопной лаборатории ННЦ „ИЭКВМ”. Сыворотку крови сохраняли при -18° С. Статистическую обработку результатов исследования выполняли на ПК с использованием пакета прикладных программ "Excel".

Результаты исследования и их обсуждение

Серологическим анализом напряженности иммуногенеза в реакции нейтрализации у животных, привитых вирусом диареи, не обнаружено активного антителообразования (титр антител 1:4 и 1:8). Полученные результаты согласовываются с особенностями патогенеза вирусной диареи. Известно [7], что характерной особенностью для ВД является блокирование иммунореактивности организма вследствие поражения иммунокомпетентных клеток. Об этом свидетельствует значительное снижение титров противовирусных антител, угнетение нормальных механизмов защиты, прежде всего гуморальных факторов и фагоцитарной функции. Следствием патогенного действия вируса диареи является иммуносупрессия.

Отсутствие проявления иммунологического ответа на нативный вирус диареи сопровождалось выраженными изменениями реактивности глюкокортикоидной функции ГГАКС и функциональной активности системы гипофиз-щитовидная железа, что свидетельствует как об их участии в стрессорной реакции организма на заражение, так и о вовлечении в реализацию механизма иммуносупрессии (таблица).

Таблица. Концентрация гормонов в сыворотке крови кролей при антигенной стимуляции вирусом диареи КРС ($M \pm m$)

Гормональные показатели	Группы животных	До антигенной стимуляции	После антигенной стимуляции		
			2 часа	24 часа	7 суток
Кортизол, нмоль/л	Контрольная	169,01±22,58	137,94±21,19	175,40±24,91	169,99±4,48
	Опытная	169,68±24,31	297,78±35,90*	307,24±6,14**	301,07±14,86**
Тиреотропин, мМЕ/л	Контрольная	1,07±0,26	1,03±0,19	1,03±0,19	1,13±0,18
	Опытная	1,13±0,34	0,93±0,27	2,37±0,07**	0,73±0,03
Тироксин, нмоль/л	Контрольная	32,00±3,87	43,43±0,77	46,83±5,89	31,83±1,64
	Опытная	44,17±1,67	21,50±0,47**	14,37±0,64**	11,40±0,67**
Трийодтиронин, нмоль/л	Контрольная	7,00±0,25	6,90±0,32	6,43±0,20	6,73±0,41
	Опытная	6,30±0,51	5,40±0,43*	5,33±0,18**	7,80±0,11
Тиреоидный индекс, %	Контрольная	22,53±2,83	15,90±0,89	14,10±1,36	21,16±0,69
	Опытная	14,2±0,87	25,06±1,47**	37,16±0,52***	68,86±4,17***

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$; P – достоверность разности относительно уровня контрольной группы.

Достоверные изменения уровня тиреотропина у животных опытной группы наблюдались только через 24 часа после антигенной стимуляции, когда его концентрация в сыворотке крови на 130 % ($P < 0,01$) превышала уровень в контрольной группе. Концентрация тироксина в сыворотке крови кролей опытной группы снижалась на протяжении всего эксперимента: через 2 часа на 21,93 нмоль/л ($P < 0,01$), через 24 часа на 32,46 нмоль/л ($P < 0,01$) и на 20,43 нмоль/л ($P < 0,01$) через семь суток относительно уровня в контрольной группе. Это снижение в период от 2-х до 24-х часов составило 33 % ($P < 0,001$), а к 7-м суткам еще 21 % ($P < 0,001$). Концентрация трийодтиронина в сыворотке крови также снижалась через 2 часа на 22 % ($P < 0,05$), а через сутки на 17 % ($P < 0,01$), после чего восстанавливалась до уровня в контрольной группе. Однако возрастающие потребности организма в тиреоидных регуляторных агентах в процессе развития компенсаторной адаптационно-трофической реакции на инфекционный агент обеспечивались вполне достаточным уровнем метаболически активной формы тиреоидных гормонов, о котором косвенно судили по величине тиреоидного индекса ($T_3/T_4 \times 100\%$). Величина тиреоидного индекса (ТИ) возрастала у животных опытной группы через 2 часа на 57 % ($P < 0,01$), через 24 часа на 163 % ($P < 0,001$), а через 7 суток на 225 % ($P < 0,001$) относительно уровня у животных контрольной группы. Увеличение уровня ТИ в период от 2 до 24 часов составило 48% ($P < 0,01$), а от 24 часов к 7-м суткам – еще до 85 % ($P < 0,01$).

Антигенная стимуляция иммуногенеза экспериментальных животных вызвала выраженную активацию глюкокортикоидной функции ГГАКС. Уровень кортизола повышался через 2 часа на 116 % ($P < 0,05$), через 24 часа на 75 % ($P < 0,01$), а к 7-м суткам на 77 % ($P < 0,01$) относительно контрольного. Известно [1, 4], что глюкокортикоидная регуляция иммуногенеза зависит от иммуногенности дозы антигена. Глюкокортикоидные гормоны ГГАКС в физиологических количествах способствуют формированию полноценного специфического иммунитета. Чрезмерное повышение уровня кортизола угнетает

антителогенез. В проведенном эксперименте доза нативного цитопатогенного ВД КРС вызвала выброс глюкокортикоидов в количествах, оказывающих депрессирующее воздействие на антителогенез. Показано [8, 9], что гиперфункция коры надпочечников в условиях стресса (а вакцинация – это стресс) сопровождается угнетением функциональной активности клеток эффекторов, десинхронизацией метаболического обеспечения компонентов гистогематологического барьера органов иммунной системы, может быть причиной морфологического и иммунологического проявления вторичного иммунодефицита и нарушения коррелятивных связей паренхиматозно-сосудистого комплекса. Результаты эксперимента показали, что антигенная стимуляция кролей ВД КРС, штамм „Oregon C-24V”, в дозе $2,0 \times 10^{6,5}$ ТЦД_{50/мл} не вызвала формирования ответной иммунной реакции, и для разработки нового вакцинального препарата должен быть использован инактивированный ВД КРС. Гормоны системы гипофизитовидная железа и глюкокортикоидные гормоны ГГАКС вовлечены в механизм реализации иммуносупрессорного воздействия вируса диареи КРС на организм, что свидетельствует о возможности их использования для ранней оценки уровня иммуногенности вирусных штаммов при разработке новых вакцинальных препаратов.

Литература

1. Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction //Immunol. and Cell Biol.-2001.-79, № 4.-P. 350-357.
2. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ.–М.: Мир, 2000.–592 с. Гл. Регуляция иммунного ответа.–С. 237–257.
3. Husband A. J. The immune system and integrated homeostasis //Immunol. and cell. biol.–1995.–Vol. 73, № 4.–P. 377–382.
4. Дранник Г. Н., Гриневич Ю. А., Дизик Г. М. Иммунотропные препараты.–К.: Здоровья.–1994.–288 с.
5. Ashwell J. D., Lu F. W. M., Vacchio M. S. Glucocorticoids in T cell development and function //Annu. Rev. Immunol. 18.–Palo Alto (Calif.), 2000.–P. 309–345.

6. Rook G. A. W. Glucocorticoids and immune function //Best Pract. and Res. Clin. Endocrinol. and Metab.–1999.–13, № 4.–P.567–581.
7. Лярски З. Диагностика вирусных болезней животных. М.: Колос.–1980.–400 с.
8. Хайтов Р. М., Лесков В. П. Иммуитет и стресс //Рос. Физиол. Ж.-2001.-Т. 87, № 8.-С. 1060–1072.
9. Ягмуров О. Д. Стресс и иммунная система /Учен. зап. СпбГМУ.–1999.–6, № 4.–С. 100–104.

УДК 61:612.017:615.371

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЗВЕНО МЕХАНИЗМА ИММУНОСУПРЕССИИ

Волянский А.Ю., Смирненко Л.Л., Стеценко В.И., Кучма И.Ю.

Институт микробиологии и иммунологии им.

И.И.Мечникова АМН Украины,

Национальный научный центр «Институт экспериментально и клинической ветеринарной медицины»,

Исследовали реактивность гормонов системы гипофиз-щитовидная железа и глюкокортикоидных гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокорти-кальной системы (ГТАКС) при иммунизации кролей вирусом диареи крупного рогатого скота (ВД КРС), штамм „Oregon С-24V”. Исследуемые системы вовлечены в механизм реализации иммуносупрессорного воздействия нативного ВД КРС на организм, что свидетельствует о возможности их использования для ранней оценки уровня иммуногенности вирусных штаммов при разработке новых вакцинальных препаратов.

Ключевые слова: кортизол, тиреоидные гормоны, иммуногенез.

УДК 61:612.017:615.371

ГОРМОНАЛЬНА ЛАНКА МЕХАНІЗМУ ІМУНОСУПРЕСІЇ

Волянський А.Ю., Смирненко Л.Л., Стеценко В.І., Кучма І.Ю.

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України, м.Харків

Національний науковий центр «Інститут експериментальної та клінічної ветеринарної медицини», м.Харків

Досліджували реактивність гормонів системи гіпофіз-щитоподібна залоза та глюкокортикоїдних гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи при імунізації кролів вірусом діареї великої рогатої худоби (ВД ВРХ), штамп „Oregon 3-24V”. Означені системи залучено до механізму реалізації імуносупресорного впливу нативного ВД ВРХ на організм, що свідчить про можливість їхнього використання для ранньої оцінки рівня імуногенності вірусних штампів при розробці нових вакцинальних препаратів.

Ключові слова: кортизол, тиреоїдні гормони, імуногенез.

UDC 61:612.017:615.371

HORMONAL BRANCH OF IMMUNOSUPPRESSION MECHANISM

Volyansky A.J., Symyrenko L.L., Stetsenko V.I., Kuchma I.J.

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology

National centre of science "Institute of experimental and clinical

veterinary medicine", Kharkov

The hormonal reactivity of hypophysis-thyroid gland system and glucocorticoid hormones of hypothalamo-hypophyso-adrenocortical system in immunization of rabbits with a bovine diarrhea virus strain "Oregon With - 24V"(BDV) was studied. The examined systems are involved in mechanism of the immunosuppression influence of BDV on the organism. This indicates that these systems can be used for an early estimation of virus strains immunogenicity level in the new vaccine preparation development.

Key words: cortisol, thyroid hormones, immunogenesis