

УДК 616.3 : 612+612.017

Маслянюк Р.П., д.вет.н., професор, **Флюнт Р.Б.**, к.вет.н., доцент,
Романович М.С., к.вет.н, доцент, **Божик Л.С.**, к.вет.н, ст. викладач ©
*Львівський національний університет ветеринарної медицини та
біотехнологій імені С.З. Гжицького*

ІМУНОРЕГУЛЯЦІЯ МІКРОФЛОРИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ЛЮДИНИ І ТВАРИН

*Динамічний баланс мікрофлори шлунково-кишкового тракту(ШКТ) у тварин підтримується різними механізмами, як імунного, так і не імунного походження. До них відносяться як взаємодії між макро- і мікроорганізмами, так і між самими мікроорганізмами. Головну роль при цьому відіграє лімфоїдна тканина кишківника. Нормальна мікрофлора залучається до імунних механізмів, сприяє становленню імунної системи ШКТ, виконуючи імунорегуляторні функції, проявляє активність адюванта. Становлення власного імунітету починаючи з імунодефіциту новонароджених і до розвитку імунологічної компетентності, відбувається на тлі мікробної локалізації кишок. Індигенна мікрофлора є важливішим регулятором імунного дозрівання. Дослідження останніх років показали, що нормальний розвиток лімфоїдної тканини кишківника, а також індукція оральної толерантності в значній мірі залежить від індигенної молочнокислої мікрофлори (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). В свою чергу дисбіотичні відхилення можуть змінити фенотип лімфоїдної тканини кишківника в бік переважання Th2 клітин, а також сприяти розвитку алергічних реакцій та запальних процесів в організмі тварин. Соматичні гіпермутації та переключення класу антитіл на s IgA індукуються колонізацією кишечника різними облигатними бактеріями в цьому відіграють критичну роль в регуляції кишкової мікрофлори. В огляді розглядають можливі механізми розпізнавання різних таксономічних груп і формування відповіді на місцевому та системному рівнях. Цілком ймовірно, що центральну роль тут відіграють Toll-рецептори, цитокіни і ін. В останні роки було запропоновано новий механізм протизапальної дії коменсальної мікрофлори, включаючи дію NF- κ B-транскрипційного фактору. Подальші дослідження взаємодії мікрофлори з інтестинальним трактом макроорганізму дозволяє краще зрозуміти патогенез багатьох захворювань як ШКТ, так і тих, що мають системний характер і вдосконалювати шляхи їх лікування.*

Ключові слова: імунорегуляція, інтестинальний тракт, мікрофлора, лімфоїдна тканина кишківника.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) макроорганізму - це відкрита біологічна система, яка знаходиться в постійному контакті з мікросвітом. Основним принципом дії протективних механізмів, які здійснюють контроль за колонізацією ШКТ полягає в здатності відрізнити патогенні елементи (бактерії-

коменсали, пожива) від ентеропатогенів. В нормі існує регуляція та вибірковість механізмів захисту, які в кінцевому рахунку визначають імунологічну толерантність відносно індигенної мікрофлори чи імунну відповідь на антиген. Втрата «оральної» толерантності до коменсалів нормальної мікрофлори може спричинити алергію, реакцію аутоімунних розладів і запальних захворювань кишківника [7,8,21].

Нормальна мікрофлора ШКТ розділяється на облігатну і факультативну. До облігатної відносяться мікроорганізми, які постійно знаходяться в складі мікрофлори та відіграють важливу роль в метаболізмі макроорганізму та його захисті проти збудників інфекційних захворювань. Представники факультативної частини мікрофлори досить часто зустрічаються у клінічно здорових тварин і людей, але вони не постійні і час від часу змінюються.

Вияснено, що нормальна мікрофлора на 90-95% складається з анаеробних видів і всі факультативні мікроби та аероби складають до 5%. Якісні та кількісні співвідношення між різними групами мікроорганізмів характеризуються певною стабільністю, що важливо для реалізації різновидних функцій нормальної мікрофлори, таких як підтримання колонізаційної резистентності, участь у процесах травлення, синтезу вітамінів і бактерицидів. Поряд з цим нормальна мікрофлора залучається до імунних механізмів, сприяє становленню місцевого імунітету ШКТ, виконує імуномодулюючі функції, проявляє активність адюванта. В цьому плані привертає увагу період ранньої колонізації кишківника.

Відомо, що імунний статус тварин і людей в ранньому віці розглядають як функціональний імунодефіцит. Становлення власного імунітету від новонародження до розвитку імунної компенсації відбувається на тлі мікробної колонізації кишківника. Власне нормальній мікрофлорі належить суттєва роль у цьому процесі.

Для нормальної мікрофлори кишок неонатальних організмів характерним є високий рівень біфідобактерій до 95% всіх мікроорганізмів товстих кишок.

Крім біфідобактерій ШКТ колонізують також лактобактерії. Однак частота їх виявлення в ранньому віці значно нища, ніж біфідобактерій, а кількісний рівень групи бактерій менш стабільний і піддається значним коливанням. Так, в досліджах [5] встановлено, що у здорових дітей до 8 місяця життя кількість лактобактерій у кишках досягає 100%. Таку кількість лактобактерій пов'язують зі споживанням дітьми значної кількості молочних продуктів [15]. Крім цього, кількісний і якісний рівень інтестинальних лактобактерій, очевидно, залежить від стану контролю імунної системи організму порівняно з рівнями, характерними для менш імуногенних біфідобактерій [9,10].

В ряді робіт було відмічено, що бактерії роду *Lactobacillus* здатні активувати клітинний імунітет і пригнічувати гуморальну ланку протиінфекційного захисту [8,12]. Імунні ефекти індигенної молочнокислої мікрофлори тісно зв'язані з властивостями та біоактивністю людського та коров'ячого молока [12,14,28]. Серед факторів здатних модулювати імунну

систему, виділяють нуклеотиди, гормон пролактин а також розташовані на поверхні слизових оболонок кишок секреторні імуноглобуліни (sIgA)[25]. Виявлено також зв'язок між інтестинальною колонізацією бактероїдами та дозріванням місцевої імунної системи ШКТ. Було показано, що бактероїди виду *fragilis* здатні індукувати розвиток гуморальної імунної відповіді [15]. Зокрема, вияснено, що колонізація бактероїдами супроводжується підвищенням рівня секретуючих IgA і IgM антитіл клітинами крові. Було показано, що соматичні гіпермутації кластера генів імуноглобулінів і В-лімфоцитах солітарних лімфоїдних фолікулів слизової оболонки кишок і переключення класу антитіл на s IgA індукується колонізацією кишечника бактероїдами та іншими облигатно анаеробними бактеріями і, таким чином, відіграють критичну роль в регуляції кишкової мікрофлори [13].

Особливої уваги заслуговує лімфоїдна тканина, що асоційована з слизовою оболонкою ШКТ. Гістологічно в травному тракті виділяють слизову оболонку(*tunica mucosa*), підслизову оболонку(*tunica submucosa*), м'язову оболонку (*tunica muscularis*) і серозну оболонку(*tunica serosa*). В складі слизової оболонки виділяють епітелій, власну пластинку (*lamina propria*) та м'язову пластинку слизової (*lamina muscularis*). Верхні відділи травного тракту від ротової порожнини до кардіального сфінктера шлунка, а також дистальні відділи прямої кишки вистелені багатошаровим плоским епітелієм. Власна пластинка розташована під епітелієм і відокремлена від нього базальною мембраною. Лімфоїдна тканина кишечника (GALT-gut-associated lymphoid tissue), представлена різними клітинами та накопиченням клітин, розташованих як в епітелії, власній пластинці слизової, так і в підслизистій основі. Слід відмітити, що сумарна кількість зрілих антитіло продукуючих В-лімфоцитів у власній пластинці перевищує їх вміст в інших органах і тканинах імунної системи, таких як кістковий мозок, селезінка та лімфовузли. Імунокомпетентні клітини що володіють різною функціональною активністю, або дифузно у слизових оболонках або у вигляді скопичень-солітарних лімфоїдних фолікулів. Присутність лімфоїдних фолікулів, об'єднаних у великі кластери (пейерові бляшки) є характерною ознакою GALT тонких кишок. Лімфоїдні структури товстих кишок представлені переважно солітарними фолікулами.

Імунологічно в лімфоїдній тканині кишечника виділяють індуктивну та ефекторну зони. Для індуктивної зони характерні також етапи імунної відповіді так, як розпізнання антигена та формування антиген специфічних клонів лімфоїдних клітин. Для ефекторної зони характерні синтез імуноглобулінів В-лімфоцитами, проведення клітинної цитотоксичності Т-кілерами, продукція цитокінів Т-лімфоцитами, макрофагами та НК-клітинами (природними кілерами).

В індуктивній зоні кишечника знаходяться пейерові бляшки, солітарні фолікули, фолікулярні утворення апендикса. В різних зонах фолікулів містяться зрілі лімфоцити, що знаходяться на різних стадіях диференціювання, а також макрофаги, фолікулярні дендритні клітини. Т-лімфоцити мають в основному CD4+фенотип з функцією посилення синтезу IgA-антитіл і в меншій мірі CD8+

фенотип, що опосередковує цитотоксичність та пригнічення імунної відповіді на антигени [7,8,10,23].

Ефекторна зона представлена двома відділами: lamina propria та епітелій слизової оболонки. На lamina propria присутні CD3⁺ Т-клітинами, що несуть $\alpha\beta$ ТКР, CD4⁺, CD8⁺ і NK-клітин, В1 лімфоцити, що беруть участь у синтезі низькоафінних антитіл, а також В-клітинні субпопуляції: CD5, CD11 і макрофаги [18].

Епітемальний шар слизової оболонки розглядають як ще один відділ ефекторної зони. До імунних механізмів залучається два основних компоненти цієї ділянки: внутрішньо епітеліальні лімфоцити (IEL) та епітеліальні клітини кишечника (ентероцити, IEL) [7-10].

IEL розглядають як природжений компонент захисту ШКТ та як антигенпрезентуючі клітини [7-10]. При стимуляції ІЕС можуть продукувати широкий спектр хемокінів і імунорегуляторних цитокінів. Основна роль ІЕС полягає в регуляції клітинного мікрооточення як у внутрішньо епітеліальних ділянках, так і на lamina propria, в адаптації клітин господаря до варіабельного вмісту ШКТ.

В регуляції імунної відповіді в ШКТ важливе значення мають цитокіни. Клітини, що залучаються до імунної відповіді на мікробні антигени, секретують розчинні медіатори-цитокіни. Ці регуляторні фактори природного і набутого імунітету складають: інтерлейкіни(ІЛ), інтерферони(ІФН), фактори некрозу пухлин(ФНП), хемокіни, фактори росту(ФР), колоніє стимулюючі фактори(КСФ). Порушення регуляції цитокінів, наприклад їх зростання, може призвести до неконтрольованої активації імунної відповіді [4]. Із цього випливає, що біологічний ефект цитокінів реалізується у формі імунної відповіді, толерантності чи навіть імунопатології.

При розгляді сучасних концепцій ролі цитокінів в імунній відповіді та в регуляції запальних процесів в організмі тварин, яка полягає в наступному. Контакт з чужорідними антигенами різної природи, в тому числі мікроорганізмами супроводжується сигналом «імунологічна тривога» при якому біохімічні структури патогенів (патоген-асоційовані молекулярні патерни РАР) служать стимуляторами цитокінів, до них відносяться ліпополісахариди (ЛПС), капсулярні полісахариди (зимозан), пептидоглікани, ліпопротеїди та ін.[6]. Рецептори, що розпізнають ці структури об'єднують у велику групу, що отримала назву PRR (патерн-розпізнавальні рецептори). Представники цієї групи були виявлені на мембранах великої кількості різних клітин. Крім групи молекул PRR на поверхні антиген-презентуючих клітин (АРК) і фагоцитів експресуються рецептори для імуноглобулінів класу G (Fc γ R) і комплементу (CR) [23].

Активация макрофагів у відповідь на чужорідний стимул супроводжується продукцією ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП α , фактору росту фібробластів.

Дендритні клітини, як і макрофаги здатні поглинати та піддавати процесингу мікробний антиген (перша стадія) і представляти антиген лімфоцитам. Основний атрибут цих клітин міграційна здатність, крім того, вони продукують

хемокіни-атрактанти для інших клітин, включаючи макрофаги, нейтрофільні гранулоцити та НК-клітини.

Активация наївних (в стані спокою) Т-клітин є, з одного боку, результатом розпізнання презентуючи антигенних пептидів (імуногенів) в комплексі з молекулами МНС класу II (Major Histocompatibility complex) на поверхні макрофагів, дендритних клітин, ентероцитів і інших АПК. В свою чергу експресія відповідних сигналів на поверхні АПК запускається лише при активації останніх через PRR. Наявність двох активуючих сигналів є обов'язковою умовою активації наївних Т-лімфоцитів. В цьому випадку коли непідготовлений Т-лімфоцит отримує лише «перший активаційний сигнал» (пептид у комплексі МАС класу II) він зазнає активаційного апоптозу або входить в стан клональної анергії. Даний механізм, очевидно бере участь у формуванні периферичної толерантності у непатогенних елементів, які попадають у просвіт ШКТ [23].

Лімфоїдна тканина, що асоційована з ШКТ комутована в основному на продукцію IgA. Інактивовані Т-гелперні клітини (CD4+) локалізується в зародковому центрі фолікулів, де відбувається процес Т- і В-міжклітинної кооперації. В подальшому специфічні Т- і В-лімфоцити мігрують в ефекторну зону через лімфотік та кровотік. Хомінг активованих лімфоцитів слизової оболонки кишок здійснюється за допомогою експресії ними молекулінтегрини $\alpha 4\beta 7$, які в свою чергу, беруть участь у розпізнанні адресинів ендотелію кровоносних судин слизової оболонки кишечника (MA α CAM-1) [10].

З іншого боку при розгляді механізмів продукції IgA викликають зацікавлення дані, що демонструють існування шляхів примітивного, незалежної від Т-клітин IgA-відповіді на бактерії-комесали ШКТ [20]. Так, зокрема, було доведено, що антигени клітин кишкової стінки та білки ешерихій здатні у мишей індукувати Т-незалежний синтез IgA В-клітинами, що дифузно локалізовані на lamina propria.

Слід підкреслити, що в механізмах імунорегуляції на рівні ШКТ беруть участь Т-гелпери двох фенотипів : Th1 s Th2 [18,23]. Клітини Th1 беруть участь в регуляції клітинного імунітету, а Th2-гуморального. При цьому експансія одної популяції тягне за собою супресію другої популяції лімфоцитів.

Що стосується регуляції цитокінами про- і протизапальних стимулів, то на сьогоднішній день не існує єдиної концепції, що б пояснювала механізми імунної відповіді на компоненти облігатної частки нормальної мікрофлори кишок.

На моделях *in vitro* було показано, що на рівні ШКТ можливо селективне розпізнання сигналів, які надходять від різних бактерій. Так, при обробці ентеротоксинів лінії NT-29 грамнегативними бактеріями, відмічено синтез протизапальних цитокінів, зокрема ФНП, ІЛ-4, МСР-1, ТМ-КСФ і ця індукція посилювалася при комбінації *E.coli* з ІФН γ , з іншого боку, кисломолочні бактерії подібного ефекту не викликали. В інших дослідженнях при вивченні взаємодії лакто- і біфідобактерій з лейкоцитами крові за допомогою протонної цитометрії було встановлено, що штам *Lactobacillus johnsonii* La1,

високоадгезивний до ІЕС, стимулював імунікомпетентні клітини (час проінкубації становив 3-5 днів) як у напрямку проліферації, так і продукції цитокінів ІЛ-12 та ІФН- γ , подібного ефекту не спостерігали при використанні штамів *E.coli*. Крім того було показано, що при спільному культивуванні клітин лінії CaCo 2 з мононуклеарами та стимулювання штамми *E.coli* K-12I *Lactobacillus Kasei* 681 була індукована продукція протизапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-8 і МСР-1. Інший вид лактобацил (*L.johnsonii*) не стимулював продукцію цих цитокінів і не посилював синтез мРНК і ТФР β [10].

Таким чином, другою концепцією, що дозволяє пояснити механізми оральної імуніологічної толерантності, є проявлення активності супресорного фактору ТФР β (трансформуючий фактор росту). Припускають, що його функція зв'язана з супресією прозапальних стимулів індукованих умовно-патогенною мікрофлорою. Клітинами продуцентами ТФР β служать Т-гелпери (СД4+) клітини та макрофаги. Вважають, що цей цитокін продукується Th-3 клітинами при стимулюючій дії ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, які синтезуються Th-2 клітинами. Ці фактори та клітини продукуються переважно в пейєрових бляшках кишківника.

Визначення рівня про- і протизапальних цитокінів у відповідь на відповідні стимули інтестинальної мікрофлори було використано для оцінки імунного стану, зокрема, дітей раннього віку з запальними процесами слизової оболонки товстих кишківників [1].

Відмічені особливості продукції цитокінів у дітей з вираженими запальними процесами (неонатальна пневмонія) [3]. При вивченні постнатальної адаптації імунної системи новонароджених було виявлено переважання прозапальних цитокінів на тлі зниження потенціалу протизапальних факторів. Автори вважають, що розвитку системної запальної реакції у здорових дітей раннього віку на тлі інтенсивної стимуляції поживними антигенами та антигена мікробного походження, очевидно, запобігає збільшення синтезу лімфоцитами протизапальних цитокінів ІЛ-4 і ТФР β та запускання ними механізмів зворотнього зв'язку [2].

Заслужує також уваги, ще одна концепція, запропонована [22,27], яка пояснює механізми обмеження або попередження імунної запальної відповіді на інтестинальну мікрофлору. Центральну роль в цьому процесі, за даними авторів, належить клітинам епітелію кишківника, які здатні регулювати синтез ефекторних молекул запалення при різних прозапальних стимулах. Показано, що експресія цитокінів епітелієцитами відбувається за участі фактора транскрипції NF κ B, що є компонентом еволюційно-стародавнього сигнального трансдукторного шляху, що починається з первинного розпізнавання консервативних мікробних структур (РАМР) рецепторами групи PRR [22,27].

NF- κ B як ДНК зв'язуючий білок і ефектор транскрипції, активується великою кількістю протизапальних стимулів і бере участь у синтезі *de novo* протизапальних цитокінів, хемокинів, білків адгезії, необхідних для реалізації запальних функцій. Прозапальні стимули продукують NF- κ B через регулююче фосфорилування і протеоліз його інгібітора (І κ B). В стані спокою NF- κ B зв'язані зі своїм інгібітором. Так що його сигнальна амінокислотна

послідовність, яка відповідає за транспорт в ядро маскується і NF- κ B залишається в цитоплазмі. Фосфорилування I κ B за допомогою I κ B-кіназ (I κ B κ 1 і I κ B κ 2), приводить його до деградації, що дозволяє NF- κ B переміститися в ядро, зв'язувати з енхансерними послідовностями та активує транскрипцію генів-мішеней, які кодують синтез медіаторів запалення, зокрема IL-1, IL-8 та ФНП α . Було встановлено цілий ряд патоген-асоційованих молекулярних патернів (ЛПС, пептидоглікани, фалегіни, бактеріальні та грибові ліпопротеїди) запускають TLR—опосередковану активацію NF- κ B. Дана гіпотеза дозволяє відповісти на запитання: 1) якщо протизапальні ентеропатогени активують NF- κ B то чи не здатні патогенні макроорганізми селективно атенювати цей шлях і індукувати імунологічну толерантність. Позитивна відповідь була отримана в досліджах *in vitro* при взаємодії авірулентного штаму сальмонел з експериментальною моделлю епітелію людини, що не приводило до індукції синтезу ефекторних молекул запалення [22]; 2) як співіснують дружні мікроби з макроорганізми. Автори представляють слизову епітелію кишечника як імунологічний і анатомічний бар'єр, клітини якого експресують на поверхнях сімейства TLR, MHC 1 і MHC 2 клітин, що дозволяє їм брати участь в процесах розпізнання та презентації антигенів мікробного походження [27].

Таким чином, якщо ентеропатогени активують NF- κ B то взаємодія з ентероцитами коменсалів може призвести до пригнічення їх активності його інгібітором і супресії синтезу прозапальних цитокінів. На підставі цього припускають, що використання в якості пробіотиків непатогенної індигенної мікрофлори може виявитися ефективним при терапії хворих з запальними процесами кишечника, види бактерій потенційно здатні відмінити NF- κ B-активацію та пригнічити запальну відповідь макроорганізму.

На завершення слід підкреслити, що механізмам імунорегуляції належить ключова роль у формуванні імунної системи ШКТ та підтриманні оптимального балансу при взаємодії мікрофлори з цією поліфункціональною життєво важливою системою організму.

Література

1. Бельмер С.В. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей/С.В.Бельмер, А.С.Симберцев. Прусс. Мед. Журнал.-2003.-№11.-с.116-119.
2. Володин Н.Н. Роль про- и противоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей/Н.Н.Володин, М.В.Дехтярева, Л.В.Ковальчук//Int. Y Immunnorehabit.-2000.-V2.-р.-175-184.
3. Дехтярева М.В. Особенности продукции цитокинов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции /М.В.Дехтярева, Н.Н.Володин, И.Г.Солдатова, Л.В.Ковальчук. Мед.иммунол.2002.-№2.-с.69-76.
4. Ковальчук Л.В. Система цитокинов /Л.В.Ковальчук//М.-1999.-74с.
5. Пикина А.П. Сравнительный анализ качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей раннего возраста /А.П.Пикина, Е.А.Постникова, А.Н.Сафронова//РГМУ. 2003.№4.с.46-52

7. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет /А.И.Хавкин//Русс.мед.журнал.-2003.-№11.-с.122-125.
8. Хантов Р.М. Иммуная система ЖКТ:особенности строения и функционирования в норме и патологии/Р.М.Хантов,Б.В.Пинечин//Иммунология.-1997.-№5.-с.4-7.
9. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М.Хантов //М. ВНИТИ РАМ.-2001.-223с.
10. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А.Ярилин //М.Медицина.-1999.-668с.
11. Blum S. Intestinal microflora and the interaction with immunocomplement celes, S.Blum, S.Alvares, D.Haller/ Antonie van Leewenhock. -1999.v.76.-p.199-205.
12. Campbell N. The intestinal epithelia cell: processing and presentation of antigen to the mucosal immune system / N. Compbell // Immunol.Rev /2000.v.172/p.313-324.
13. Duffil. C. Interaction mediating bacterial translation in the immune intestine / L.C.-'--// J.Wutz/ 2000.v.130.p.423-436.
14. Fagarasan S. Clinical roles of activation induced cytidinedeaminase in the homeostasing of gut flora /Science/ 2003/v298.-p.1424-1427.
15. Goldman A.S. /modulation of the intestinal tract by human milk interfaces and interactions. An evolutionary Perspective /J.Nutr.-2000.-v.130.-p426-431.
16. Gronlung M.M. Importance of intestinal colonization in the maturation of human humoral immunity in early infancy a prospective follow up study of healty infants/Arch.Dis.Child.FetalNeonatalTd./-2000.-v.83.-p.186.
17. Guarner F. Gutflora in healh and disease. //Lancet.-2003.-v.361.-p.512-519.
18. Hilll. M.J. The normal gut bacterial flora. On the of the gut normal bacteria in Human toxicology and Pharmacology //London:TaylorFrancis-1995.-p.3-17.
19. Holt P. G. Atopic allergy and other hypersensitivities actiology and phatogenesis of allergic disease // Curr. Opin. Immunol/ -1995.-v.10.-p.42-47.
20. Makowiak P. A. The normal microbial flora //N.Engl.J/Med.-1983.-v.387.-p.83-93.
21. Macpherson A.J. Acrititative T-cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA-responces to commensal Bacteria //Siencie.-2000.-v.288.-p.2223-2226.
22. Meyer L. Oral tolerance new approachers problems // Clin.Immunol.-2000.-v.94.-p.1-8.
23. Neich A.S. Procariotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkBabiqutation //Siencie.-2000. v.289.-p.1360-1363.
24. Neutra M.R. Regional immune response to microbial pathogens//Immunol.Infect.Dis.-2002.-v.42.-p.459.
25. Salustro F. Chemokines and chemokines receptors in T-cell priming and Th-1/Th-2 mediated responces // Immunol. Today.-2006.-v.19.-p.568-574.
26. Sekine K. Iduction and activation of tumorocidel cells in vitro and in vivo by the bacterial cell well of Bifidobacteriuminfantis //Bifidobacteria and Microflora.-2004.-v.23.-p.65-72.

27. Unanue E. R. Innate immunity in bacterial infections //E.R.Unanue.Immunol. Infect.Dis.-2002.-v.42.-p.498-451.

28. Xavier P. J. How to get along-friendly microbes in a hostile world //Science/ -2002/ -v.289.-p.1483-1484.

29. Yasthi Hisaka. Immunomodulatory function of lactic acid bacteria // Antonie von Leuwenhock.-1999.-v.76.-p.383-389.

Summary

The dynamic balance in animal and human intestinal microflora composition is maintained by various immunological and nonimmunological mechanisms. Among them are host-microbial and intermicrobial interactions. However gut-associated lymphoid tissue (GALT) is still considered to play the major role. An immune dependent selection of intestinal microbial species starts in the early adaptation period and continues throughout the whole life. On the other hand the indigenous gut flora is considered to be a major regulator for local immunity maturation. Recent studies have shown that normal development of GALT as well as induction of oral tolerance to non-pathogenic elements (commensal bacteria) are crucially dependent on indigenous lactic acid flora (Lactobacillus sp, Bifidobacterium sp) Conversely, dysbiotic changes may lead to Th2 phenotype prevalence in GALT, systemic allergic reactions atopic disease or inflammatory bowel disease. Somatic hypermutations and sIgA switch were shown to be stimulated by the presence of Bacteroides genus. Further groups are launching differential responses at the intestinal and/or systemic level. Although the precise mechanisms of such recognition and molecules involved are largely unknown, pattern-recognition receptors (PRR)(Toll-like receptors, scavenger-receptors, lectins) are likely candidates. During the past few years a novel mechanism for antimicrobial action of commensal microflora involving NEMO transcription factor was proposed. Further deciphering of host-commensal molecular interface will probably shed light into pathogenesis of various bowel disorders or even systemic diseases and provide clues for the therapeutic preparation design.

Рецензент – к.б.н., доцент Турко І.Б.

УДК: 619:618.19 – 006.06:636.7

Мисак А.Р., к.вет.н., доцент ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького*

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У СУК

У статті висвітлено дані патолого-морфологічних досліджень пухлинного матеріалу від 127 сук із захворюваннями молочної залози. При цьому зроблено аналіз результатів цитологічних досліджень, що проводилися на етапі доопераційного обстеження онкологічно хворих тварин, а також представлено дані хірургічного втручання (мастектомії) та результати післяопераційної патогістологічної верифікації операційного матеріалу.

Ключові слова: *собаки, неоплазії молочної залози, цитологічний та гістологічний метод досліджень.*

Загальновідомо, що діагностика онкологічних захворювань є вкрай складною, а нерідко і недешевою процедурою. Адже, для з'ясування характеру неоплазій, встановлення точного діагнозу та нозологічної форми онкологічної хвороби необхідним є комплексне обстеження тварин і, відповідно, проведення цілої низки (клінічних, інструментальних, лабораторних, а в окремих випадках і спеціальних) досліджень. Безперечно, при діагностиці пухлин результати таких досліджень є важливі, однак для встановлення кінцевого діагнозу пріоритет залишається за даними патоморфологічного дослідження. Адже остаточно встановленою вважається злоякісна пухлина, яка підтверджена цитологічним чи гістологічним методом дослідження, а сформульований на основі цього патоморфологічний діагноз, відображає гістологічний тип новоутворення та ступінь його злоякісності. І як показує клінічна онкологічна практика, не володіючи даними мікроскопічного (цитологічного і гістологічного) дослідження, неможливо встановити точний і ранній діагноз на пухлину, призначити відповідне лікування, визначити об'єм і ступінь радикальності операції та передбачити перебіг і прогноз хвороби.

Слід відмітити, що на сьогодні у доступній літературі не завжди можна віднайти достатній об'єм інформації щодо морфологічних особливостей новоутворень молочної залози (МЗ) у собак, рідкісними є й повідомлення щодо доопераційного встановлення ступеня диференціювання пухлинних клітин та ідентифікації пухлин за гістологічними типами. Тому, **мета** наших досліджень полягала у вивченні діагностичних можливостей цитологічного методу за розпізнавання неоплазій МЗ на етапі доопераційного обстеження собак, а також встановлення гістологічного типу та ступеня злоякісності новоутворень за результатами післяопераційної морфологічної верифікації патологічного матеріалу.