

УДК: 616. 3:612.66+612.017

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор, **Божик Л.Я.**, к.вет.н., ст.викл.,
Пукало П.Я., к.вет.н., доцент ©

*Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна*

ПРИРОДЖЕНІ КОМПОНЕНТИ ІМУНІТЕТУ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ ТВАРИН РАНОГО ВІКУ

В статті розглядаються основні фактори імунної системи і їх роль в забезпеченні імунного захисту в організмі тварин раннього віку проти інфекції. Проведено порівняльний аналіз затрат організму неонатальних тварин на захисні функції при патології різного походження, дозволяє оцінити функціональний стан клітинної і гуморальної ланок імунної системи. Обґрунтовуються основні умови нормальної роботи імунної системи – мінімізація витрат енергії та поживних речовин в період нормального функціонування всіх систем організму та в період патології. Реабілітація імунної системи визначається як нормальний стан імунного захисту на ранніх стадіях розвитку.

Дефекти в TLR-системі, що супроводжуються блокадою їх функціонування, незаперечно, можуть бути однією з причин підвищеної сприйнятливості до інфекційних захворювань, особливо в період раннього неонатального розвитку, коли механізми набутого імунітету ще недостатньо ефективні. Навпаки, гіперактивація цієї системи є важливим патогенетичним фактором запальних інфекційних захворювань, які можуть проявлятися в ранньому віці.

Ключові слова: природжений імунітет, неонатальний період, резистентність, інфекційна патологія.

УДК: 616. 3:612.66+612.017

Маслянюк Р.П., Божик Л.Я., Пукало П.Я.

*Львівський національний університет ветеринарної медицини і
біотехнологій імені С.З. Гжицького*

ВРОЖДЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ ИММУНИТЕТА В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В статье рассматриваются основные факторы иммунной системы и их роль в обеспечении иммунной защиты в организме животных раннего возраста против инфекции. Проведен сравнительный анализ затрат организма неонатальных животных на защитные функции при патологии различного происхождения, позволяет оценить функциональное состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Обосновываются основные условия нормальной работы иммунной системы – минимизация затрат энергии и питательных веществ в период нормального функционирования всех систем организма и в период патологии. Реабилитация иммунной системы

определяется как нормальное состояние иммунной защиты на ранних стадиях развития.

Дефекты в TLR-системы, сопровождающиеся блокадой их функционирования, неоспоримо, могут быть одной из причин повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям, особенно в период раннего неонатального развития, когда механизмы приобретенного иммунитета еще недостаточно эффективны. Напротив, гиперактивация этой системы является важным патогенетическим фактором воспалительных инфекционных заболеваний, которые могут проявляться в раннем возрасте.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, неонатальный период, резистентность, инфекционная патология.

UDC: 616. 3:612.66+612.017

Maslianko R.P., Bozhyk L.Ya., Pukalo P.Ya.

*Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology
named of S.Z. Gzickyj*

INNATE IMMUNITY IN INFECTIOUS COMPONENTS OF ANIMAL DISEASE EARLY AGE

The paper examines the main factors of the immune system and their role in providing immune protection in animals against infection early age. A comparative cost analysis of neonatal animals on body protective functions in the pathology of various origins, to evaluate the functional state of cellular and humoral immune system. Substantiates the basic conditions of the normal immune system – minimizing the cost of energy and nutrients in the normal functioning of all body systems and during pathology. Rehabilitation of the immune system is defined as the normal state of immune defense in the early stages of development.

Defects in TLR- system, with the blockade of their functioning , undeniably , can be one of the causes of increased susceptibility to infectious diseases , especially in the early neonatal period of development, when the mechanisms of acquired immunity still weak . In contrast, hyperactivation of this system is an important pathogenetic factor in inflammatory infectious diseases that may occur at an early age

Key words: innate immunity, the neonatal period , resistance, infectious pathology

Новонароджений молодняк найбільш чутливий до інфекційних захворювань в порівнянні з тваринами старшого віку. Це пов'язано з одного боку з функціональною незрілістю імунної системи [1], а з іншого боку, тим, що функціонування імунної системи у тварин в неонатальний період залежить від стану здоров'я матері та особливостей перебігу вагітності. Відомо, що інфекційно-запальні хвороби матері можуть приводити до внутрішньоутробному інфікування плоду при тривалому контакті його з інфікованим середовищем тварин та людини [2, 3, 9, 10].

Внутрішньоутробне інфікування, в свою чергу, викликає раннє включення імунної системи плоду, з можливим подальшим порушенням її функції аж до розвитку вторинної імунної недостатності у новонароджених. Вік матері у корів

також може бути фактором імунного дефіциту у новонароджених телят. Наприклад, первістки при інших однакових умовах (годівлі, утримання) народжують телят з дефіцитом імуноглобулінів і зв'язаних з ними захисних антитіл порівняно з повновіковими коровами (після 3-4 лактації) на 25-30% менше [10, 11].

Найбільш чутливими до бактеріальних і вірусних інфекцій є недоношені новонароджені діти [4] та телята, що перенесли тяжку перинатальну гіпоксію [6, 9].

Крім цього, причинами, що сприяють розвитку гострих інфекцій у новонароджених є природжені первинні імунодефіцити, а також широке використання антибіотиків та інших препаратів в якості превентивної терапії.

Імунна система складається з двох компонентів: природженого та набутого імунітету, взаємодія яких забезпечує ефективний перебіг імунної відповіді, зокрема, елімінацію інфекційних агентів (бактерій, вірусів і шкідливих грибів). Протягом останніх років значна кількість досліджень була присвячена вивченню механізмів набутого імунітету [6, 9]. Менше уваги приділялося вивченню механізмів природженого імунітету, особливо у дітей і тварин раннього віку. В даний час вивчення механізмів природженого імунітету стало однією з основних завдань клінічної імунології [7].

В неонатальний період набутий імунітет характеризується значною незрілістю, в зв'язку з чим у новонароджених зокрема у недоношених дітей і тварин, відсутня імунна пам'ять і знижена здатність до формування специфічних антитіл до антигенів [7, 13]. Тому специфічний захист проти інфекції залежить від природженого імунітету та пасивно набутої резистентності материнського походження. Система природженого імунітету є біологічно більш старшою лінією захисту організму проти патогенів і функціонує спираючись на запалення та фагоцитоз [12, 13]. Механізми природженого імунітету забезпечують швидку елімінацію патогенів і запобігання інфекції на ранніх етапах, коли до факторів адаптивного імунітету відносять наступні: анатомічні бар'єри (шкіра та слизові оболонки), фізіологічні бар'єри (температура тіла, низький рівень рН шлунка, гуморальні фактори – лізоцим, інтерферони, антимікробні пептиди, компоненти системи комплементу), фагоцитарний бар'єр (хемокіни, обмеження запальних процесів у вогнищі ураження).

Ефективне функціонування анатомічних і фагоцитарних бар'єрів забезпечується за рахунок так званих рецепторів природженого імунітету, дослідженням яких присвячено численні роботи останніх років. Ці рецептори розташовані на клітинах, забезпечуючи ефективні функції природженого імунітету (фагоцити, епітеліальні та ендотеліальні клітини) [4, 12, 30].

Найбільшу зацікавленість серед окремих рецепторів природженого імунітету складають Toll-подібні рецептори (Toll-like Rs) [5, 16-18]. Це консервативні трансмембранні структури білкової природи, які складаються з цитоплазматичних і мембранних ділянок. Ці рецептори вперше описані у дрозофіл, де вони, з одного боку, відповідали за ембріональний розвиток, з іншого боку – забезпечували антигрибковий імунітет [24]. На сьогодні відомо, що у ссавців і людини зокрема, виявлено 13TLRs. Основною функцією TLRs у

рамках розвитку природженого імунітету є швидке розміщення інфекційних патогенів (бактерій, вірусів, грибків) та сигналізація про їх несанкціоноване проникнення через анатомічні бар'єри. Таким чином, вони здатні регулювати активацію природженого імунітету та забезпечувати взаємозв'язок з набутим імунітетом, через антиген-презентуючі клітини (дендритні клітини, макрофаги). Більшість TLRs експресуються класичними імунними клітинами – фагоцитами. Є дані проте, що перебуваючи на поверхні тканин (епітеліальних клітинах кишечника, ендотелію судин, мікроглії, кератиноцитах шкіри) [28].

Після взаємодії клітин природженого імунітету, що несуть TLRs патоген, відбувається передача сигналу в глибину клітини з подальшою активацією додаткових молекул: адапторних білків (наприклад MyD88), протеїнокіназ (наприклад: IRAK-IV і транскрипційних факторів (наприклад NFkB), результатом чого є зміна експресії більшості генів прозапальних цитокінів.

Враховуючи особливості імунної відповіді у новонароджених, керуючись фактами, наведених раніше, очевидно, що TLRs потрібний для ефективної роботи імунної системи у неонатальний період розвитку. Більше того, власне у новонароджених вони повинні відігравати ключову роль у проти інфекційному захисті. Нажаль, на підставі результатів наявних даних неможливо представити чітку картину функціонування TLRs ланки імунітету у новонароджених організмів. Існують лише численні дані, які свідчать про важливість цієї системи рецепторів природженого імунітету.

За даними [16, 20] у мишей, починаючи з 14-15 доби ембріонального періоду і до народження, TLRs широко представлені в тканинах легень де розміщуються на поверхні альвеолярного епітелію та альвеолярних макрофагах.

Враховуючи важливу роль TLRs в реалізації природженого імунітету логічно припустити, що дефекти на рівні самих рецепторів і різних компонентів, які беруть участь в передачі сигналу, а також факторів, які регулюють цю функцію можуть привести до розвитку інфекційних захворювань. Дійсно, є дані що підтверджують це припущення. Показано, що причини порушень функцій TLRs можуть бути такі: мутації в генах TLRs, поліморфізм генів які кодують TLRs, мутація факторів систем передачі сигналів TLRs.

Мутації TLRs. В даний час у людини описано дві мутації гена TLR 4 з якими пов'язують відсутність адекватної імунної відповіді на ЛПС (ліпополісахариди) *in vivo* та *in vitro*. У носіїв цієї мутації зростає чутливість до грамнегативних збудників інфекцій, в цей же час знижується ризик розвитку атеросклерозу [21]. У новонароджених дітей ASP 299 Gly та Thr 399Ile мутації асоціюються з високим ризиком розвитку тяжкого бронхіаліту, викликаного RS-вірусом, і чутливістю до менінгококових інфекцій [18, 27]. У недоношених дітей, описано мутації рецепторів природженого імунітету, асоційовані з сепсисом TLR4 (TLR4-896G) та CD14(CD14-159T) [15].

Поліморфізм генів TLRs передбачає, що з одного і того ж гена може бути скопійовано декілька різних структурних копій одного і того ж білку. При цьому частина скопійованих варіантів або не володіє активністю, або ж не може мати протилежну функцію. У випадку TLRs поліморфізм може призводити до порушення розпізнавання інфекційних агентів і дисбалансу функціонування

системи природного імунітету, що в подальшому буде проявлятися як підвищена чутливість до інфекцій та розвитку хронічних запальних процесів.

Одним із найбільш вивчених варіантів TLR-поліморфізму є TLR4 (Asp299у), який тісно пов'язаний з розвитком гематогенного остеомієліту та системного кандидозу, хвороби Крона, виразкового коліту [19, 29, 32].

Мутації факторів системи передачі сигналів з TLRs передбачають появу генетичних дефектів на рівні різних компонентів сигнальних шляхів. Діти з таким генетичним дефектом з раннього віку страждають різними піогенними інфекціями, що викликаються *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* [30].

Виявлено також, що ПАМР (паттерни) патогенів є могутніми активаторами природженого імунітету, тому на основі них можна створити високоефективні імуотропні препарати. За спрямованістю такі препарати можуть бути двох типів: агоністи TLRs-імуностимуляторами для лікування імунодефіцитів і антагоністи TLRs – імунодепресанти для терапії хронічних імунозапальних хвороб. В даний час розробки таких препаратів ведуться за кордоном. Наприклад, окремі біологічно активні фрагменти виділені з бактеріальної ДНК-СрG-олгонуклеотиди (агоністи TLR9) або із ЛПС-монофосфорид-ліпід А (агоніст TLR4) вже використовується в якості ад'ювантів, які включають до складу вакцин з метою посилення антитілоутворення. Синтетичні агоністи TLR7/8 мають тривалу історію застосування в якості противірусних терапевтичних препаратів. Нова генерація синтетичних агоністів TLR 7 (R-848-002) демонструє високі імуностимулюючі властивості і індукує продукцію цитокінів типу Th1 (ФНО α , ІЛ-2) на достатньо високому рівні [17, 26].

Дефекти в TLR-системі, що супроводжуються блокадою їх функціонування, незаперечно, можуть бути однією з причин підвищеної сприйнятливості до інфекційних захворювань, особливо в період раннього неонатального розвитку, коли механізми набутого імунітету ще недостатньо ефективні. Навпаки, гіперактивація цієї системи є важливим патогенетичним фактором запальних інфекційних захворювань, які можуть проявлятися в ранньому віці [3].

Література

1. Вельтищев Ю.Е. О стратеги приобретенных направлениях педиатрии / Ю.Е. Вельтищев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. – №1. – С. 2-8.
2. Ковальчук Л.В. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме к при патологии / Л.В. Ковальчук, М.В.Хорева // ЖМЭИ. – 2005. – №4. – С. 96-104.
3. Козлов Н.Г. http://peptek.ru/product/licopid/articles_koslov_lek_wozd_2005.html. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета.
4. Кокряков В.Н. Очерк о врожденном иммунитете / В.Н. Кокряков // СПб «Наука». – 2006. – 266с.

5. Кравців Ю.Р. Toll-подібні рецептори. Нові важливі компоненти імунітету тварин / Ю.Р. Кравців, Р.П. Маслянюк // *Наук. вісник ЛНАВМ.* – 2006. – С. 92-98.
6. Кравців Ю.Р. До питання неспецифічного і специфічного імунітету в організмі тварин / Ю.Р. Кравців, Р.П. Маслянюк // *Наук. вісник ЛНАВМ.* – 2006. – С. 76-81.
7. Маслянюк Р.П. Становлення та розвиток імунологічної реактивності у телят раннього віку / Р.П.Маслянюк, Р.Б. Флюнт // *Біологія тварин.* – 2006. – №8. – С. 76-79.
8. Маслянюк Р.П. Епізоотологічні основи імунітету неонатальних тварин / Р.П. Маслянюк, Ю.Р.Кравців // *Метод. рекомендації для слухачів післядипломної освіти.* – Львів. – 2007. – 28с.
9. Маслянюк Р.П. Становлення та розвиток імунологічної реактивності у плодів і телят раннього віку / Р.П.Маслянюк, А.І. Падовський // *Сільський господар.* – 2008. – №9-10. – С.24-31.
10. Маслянюк Р.П.Стан неспецифічної резистентності вагітних корів різного віку і їх телят / Р.П. Маслянюк, О.В. Михалюк // *Наук.-техн. бюлетень інституту біології тварин.* – 2009. – вип.10. – С.42-46.
11. Маслянюк Р.П. Чинники розвитку вторинного імунодефіциту і його корекція / Р.П. Маслянюк, Б.В. Гутий, Т.Р. Селантєва // *Наук. вісник ЛНУВМ та БТ.* – 2013. – Т. 15. – С. 140-145.
12. Меджито Р. Врожденный иммунитет / Р. Меджито // *Казанский мед. журнал.* – 2004. – 2004. – №3. – С. 161-169.
13. Семенов.Е.Ф. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов / Е.Ф. Семенов // *ЖМЭИ.* –2007. – №4. – С. 93-100.
14. Яковлева Н.И. Клиническая и иммунологическая оценка состояния здоровья беременных, родильниц, новорожденных, проживающих в различных зонах радиационного напряжения / Н.М. Яковлева, М.В. Федорова // *Рос. вестник перинатол. и педиатрии.* –1994. – № 2. – С. 6-7.
15. Ahtens B. Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / B. Ahtens, E. Kattner // *J. Pediatr. Res.* – 2004. – v. 55. – P. 652-656.
16. Droheman B. Toll-like receptors 2 is expressed by alveolar epithelial cell type 2 and macrophages the human lung /B. Droheman, T.Goldman // *Histohem. Cell. Biol.* – 2003. – v. 119. – P. 103-108.
17. Evelyn A. The role of Toll-like receptors in herpes simplex infections in neonates /A. Evelyn, J. Belko, C. Tu et al // *Infect. Dig.*2005. – v. 191. – P. 146-148.
18. Faber J.Human Toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infant / J. Faber, C.U. Mejes et al // *J. Pediatr Infect.* – 2006. – v. 25 – P. 80-81.
19. Franchimond D. Deficient post bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The Toll-like receptors (TLR) 4 ASP 299 gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis /D. Franchimond, S. Verneire // *Gut.* – 2004. – v. 53. – P. 978-992.
20. Harju K. Ontogeny of TLR-2,TLR-4 in mice / K. Harju, Y. Glumoff // *J. Pediatr. Res.* – 2001. – v. 49. – P. 81-83.

21. Kiechl S. TLR 4 polymorphism ant atherosclerosis / S. Kiechl, M.Reind // N. Engl. J. Med. – 2002. – v. 347. – P. 485-492.
22. Klelyn A. The role of Toll-like receptors in herpes simplex infections in neonates / A. Klelyn, J. Belko, C.T u et al // Infect. Dig. 2005. – v. 191. – P. 166-168.
23. Kutukculer N.Arg 753 Glin polymorphism of the human Toll-like receptors-2 gene in Children with recuren fibrите infections / N. Kutukculer // Biochem. genet. – 2004. – v. 53. – P. 978-992.
24. Lemaire B. The dorsoventral regulatory gene as settespatzle toll /cacatus controls the patients antiphungal response in Drosophila adults / B. Lenaire, E. Nicolas // J. Biol. Chem. – 1990. – v. 86. – P. 973-983.
25. Lewis D.B. Developmental immunology and role host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection / D.B. Lewis // Philadelphia. – 2001. – P. 125-138.
26. Levy O. Unique oficacy of Toll-like receptor 8 agonists inactivating human neonatal antigenpresenting cells / O.Levy, E.Suter // Blood. – 2006. – v. 108. – P. 1284-1290.
27. Mandellberg T.G. Association between common TLR 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / G. Mandellberg // J. Infect. Dis. – 2004. – v. 189. – P. 2057-2060.
28. Mentzhitow R. Innate Immunity / R. Mentzhitow // N. Engl. J. Med. – 2001. – v. 1. – P. 136-144.
29. Montes A.H. The (TLR4 Asp 259 Gly) polymorphism is a risk factor of gram -negative and hematogenonsosteomyelitis / A.H. Montes // J. Clin. Exper. Immunol. – 2006. – v. 43. - P. 404-413.
30. Picard C.Pyogenic bacterial infections in humans with JRAK-4 deficiency / C. Picard, A. Puel // Science. – 2003. – v. 28. – P. 2076-2079.
31. Taylor M.E. Primary structure of mannose receptor contains multiple motifes ressmbling carbohydrate recognition domains /M.E. Taylor, M.R. Conory // J. Biol. Chem. – 1990. – v. 256. – P. 12156-12162.
32. Van der Graaf C.A. Candida-specific JFN-gamma deficiency and Toll-like receptors polymorphism in patients with chronic mucocutaneons candidasis / C.A. Van der Graaf // J. Eur. Cytokine Netw. – 2006. – v. 17. – P. 29-43.
33. Zinkernagel R.M. Maternal antibiotics, childhood infections, and autoimmune disease / R.M. Zinkernagel // N. Engl. J. Med. – 2001. – v. 345. – P. 1331-1335.

Рецензент – д.вет.н., професор Головач П.І.