

УДК 619:616.98:578.824.11:615.37

В.Г. СКИБІЦЬКИЙ, докт. вет. наук, професор

Г.В. КОЗЛОВСЬКА, канд. вет. наук, доцент

Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ

ІМУНІТЕТ ТВАРИННОГО ОРГАНІЗМУ ТА ПЕРСПЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ЙОГО КОРИГУВАННЯ

Висвітлюються питання філогенезу імунітету в тварин, характеризуються основні фактори клітинної його ланки та механізму протективної дії, наведено дані, що стосуються трансфер-фактора клітинного імунітету, перспектив його застосування у ветеринарній медицині.

Підтримання гомеостазу в постійно динамічних умовах довкілля – надзвичайно важлива й складна функція організму людини та тварини. Механізм її формувався протягом тисячоліть, не є завершеним і весь час удосконалюється відповідно до нових викликів довкілля.

Відомо, що в ранній період філогенезу в живих істот з'явилися механізми захисту, в основі яких був фагоцитоз без ознак специфічності. Цей фактор і досі залишається надзвичайно ефективним. Фагоцитарна реакція здійснюється клітинами щодо будь-якого стороннього компонента, який потрапив в організм.

Чітко виражені неспецифічні захисні клітинні реакції спостерігаються у безхребетних. Так, фагоцитарна активність властива ентодермальним клітинам найпримітивніших багатоклітинних організмів, у примітивних метазоа фагоцитують клітини ентодерми й мезодерми. Головною функцією ентодермальних фагоцитуючих клітин є травлення, а фагоцитоз клітин мезодерми включається у разі потреби захисту. У тканинних рідинах комах і інших безхребетних активно фагоцитують так звані блукаючі клітини – гематоцити [23]. У безхребетних виявляються також гуморальні фактори, що активізують фагоцитоз клітин,

зокрема комплементоподібні й аглютиніноподібні компоненти, продукти їх ак-

тивації – профеніоксидази (ПФО) [21]. Останні здатні «збуджувати» інші речовини, зокрема меланін, які лізують мікроорганізми. У безхребетних виявляються також лімфокиноподібні речовини, лізоцим і інші гуморальні фактори, які беруть участь у захисті організму. Таким чином, вже у безхребетних з'являються спеціалізовані елементи захисту, здатні розпізнати сторонні елементи.

Наступний, другий, етап еволюції системи захисту пов'язують із появою різних типів лейкоцитів, а третій – із появою лімфоїдної тканини [16]. Останній етап притаманний лише хребетним організмам. Елементи лімфоїдної системи виявляються вже в костистих риб. Вони поступово ускладнюються у земноводних і плазунів та набувають найбільшого розвитку у птахів і ссавців, у яких імунна система являє собою комплекс структур, що пронизують весь організм. Спостерігається поділ її на органи: центральні (червоний кістковий мозок, тимус, Bursa Fabricii чи її аналоги у ссавців) та периферичні (лімфатичні вузли, селезінка, кров тощо) [3]. Таким чином, чітко простежується становлення системи захисту від загальнофізіологічного явища, що стосується звичайного травлення, до формування механізмів, які дозволяють чітко диференціювати «своє» та «чуже».

Набувши якісно нової характеристики, система захисту організувалась у відносно автономну імунну систему, проте зберегла тісний зв'язок з елементами неспецифічного захисту. Характеризуючи механізми збереження гомеостазу організму, нині прийнято говорити про специфічний і неспецифічний імунітет.



© В.Г. Скибіцький, Г.В. Козловська, 2015



Головну роль в імунних реакціях відіграють лімфоцити, тому їх називають антигенреактивними та імунокомпетентними клітинами. Родоначалниками лімфоцитів є стовбурові клітини, в процесі диференціації яких, крім лімфоцитів, формуються також інші клітини крові. Похідні стовбурових клітин (напівстовбурові клітини), що мігрують у тимус, під впливом клітинних і гуморальних факторів диференціюють у Т-лімфоцити та їх субпопуляції. Специфічними маркерами Т-лімфоцитів є розташовані на поверхні їх мембран антигени *Thi-1*, *HTLA*, рецептор для еритроцитів барана *CD2* (*ОКТ11*) і антиген *CD3* (*ОКТ3*). Деякі з Т-лімфоцитів набувають особливої здатності до взаємодії з макрофагами та В-лімфоцитами. Це так звані Т-лімфоцити-хелпери (від англ. *help* – допомагати). Вони несуть на поверхні маркер *CD4* (*ОКТ4*), а також рецептор до *Fc*-фрагмента *IgM*. Т-хелпери презентують модифікований антиген В-лімфоцитам, що стимулює індукцію останніх у плазматичні клітини – продуценти антитіл. Частина Т-лімфоцитів-хелперів стимулює інші Т-хелпери. Їх називають Т-лімфоцитами-ампліферами (від англ. *amplify* – підсилувати). Певна частина Т-лімфоцитів несе на поверхні рецептор *CD8* (*ОКТ8*), рецептори до *Fc*-фрагмента імуноглобуліну *G*. Їх називають Т-лімфоцитами-супресорами (від англ. *supress* – пригнічувати). Вони належать до регулятивних клітин з гальмівною функцією – пригнічують розвиток імунних реакцій організму. Нині описано кілька різновидів Т-лімфоцитів із супресорною активністю. Серед них фігурують, зокрема, неспецифічні й специфічні. Останні гальмують імунну відповідь організму щодо певних антигенів, тоді як неспецифічні гальмують її незалежно від антигенів, регулюючи таким чином клітинну проліферацію. Супресорну функцію клітин активізує гормон тимуса – тимопоетин. Супресорна функція лімфоцитів надзвичайно важлива як фактор, що запобігає розвитку аутоімунних, алергійних процесів. У той же час гіперфункція супресорних клітин може призвести до імунодефіцитного

стану. Інші субпопуляції Т-лімфоцитів також виконують важливі функції. Так, Т-диференціюючі клітини змінюють диференціювання стовбурових клітин у міелоїдному й лімфоїдному напрямках, Т-лімфоцити пам'яті зберігають інформацію щодо антигену, з яким вони контактували раніше, протягом 10–15 років, і здатні передавати її іншим клітинам.

Частина стовбурових клітин дозріває і диференціює незалежно від тимуса – у клоакальній сумці (бурсі Фабриціуса), а у ссавців, очевидно, – в лімфоїдних структурах кишечника чи в червоному кістковому мозку. Вони отримали назву В-лімфоцитів (бурсозалежних). В-лімфоцити здатні вступати в контакт з антигеном безпосередньо або ж опосередковано – через Т-лімфоцити-хелпери, тобто Т-незалежним чи Т-залежним шляхом. Т-незалежний варіант має місце при дії деяких небілкових антигенів, які характеризуються мітогенною активністю. Цей варіант активації В-лімфоцитів вважається примітивним. При ньому синтезуються виключно *IgM*.

Більш досконалим є Т-залежний шлях. Під впливом

більшості антигенів Т-лімфоцити-хелпери, синтезуючи *IL2*, стимулюють проліферацію та поділ В-лімфоцитів. За участі інших цитокінів, зокрема *IL4*, *IL5*, В-лімфоцити трансформуються у плазматичні клітини – продуценти антитіл. Завдяки чіткій регуляції цього процесу з боку цитокінів відбувається синтез імуноглобулінів, які належать до різних класів, що, як відомо, має певну логіку у формуванні заключних захисних механізмів. Під час диференціації В-лімфоцитів формуються також клітини пам'яті, які забезпечують оперативну гуморальну відповідь під час повторного контакту організму з відповідним антигеном [2, 6, 7].

Окрім Т- і В-лімфоцитів існують т. зв. нульові лімфоцити – клітини, в яких відсутні маркери вищеназваних лімфоцитів. Ця популяція містить надзвичайно важливі клітини з цитолітичною характеристикою. Є два їх різновиди: природні (натуральні) кілери (ПКК, ПК чи НК) і кілерні клітини (К-клітини). Особливістю їх є те, що



УВАГА! ТРИВАЄ ПЕРЕДПАЛАТА НА ЖУРНАЛ НА 2015 РІКІ!

вони здатні лізувати клітини-мішені, на відміну від цитотоксичних Т-лімфоцитів, без попередньої сенсibilізації відповідними антигенами. Генез природних кілерних клітин (ПК) не пов'язаний із тимусом. Вони експресують на свою поверхню рецептори до цитокінів ІЛ2 та інтерферону. Останні активізують функцію ПК, яка зводиться до імунологічного нагляду й відіграє важливу роль у протипухлинному й протівірусному імунітеті. Особливістю ПК є ще й те, що вони, на відміну від цитотоксичних Т-лімфоцитів, здатні спонтанно вбивати модифіковані клітини без наявності молекул МНС I та II.

Кілерні клітини (К-клітини) також не пов'язані з тимусом, не фагоцитують. Вони несуть на своїй поверхні рецептори до Fc-фрагмента IgG і здатні до антитілозалежного цитолізу. Це явище не опосередковується комплементом і відоме як феномен антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ).

Реалізація цього явища вимагає мізерної кількості відповідних антитіл на поверхні клітин-мішеней. Вважається, що роль антитіл у цьому випадку зво-

диться лише до «адресної» функції, в результаті чого вони розпізнаються К-клітинами. Окрім останніх, подібну функцію можуть виконувати також еозинофільні гранулоцити, макрофаги та моноцити. Важливе значення мають ПК, так само як і продуценти ряду цитокінів – регуляторів імунної відповіді [1].

Надзвичайно важливими клітинами системи захисту організму є макрофаги, які характеризуються високою фагоцитарною активністю, є антиген-презентуючими клітинами. Вони першими контактують з антигенами, модифікують їх і експресують на свою поверхню. Відбувається взаємодія антигену і комплексу гістосумісності. Останнє дозволяє Т-хелперам розпізнати антиген і зумовлює подальший розвиток імунних реакцій. Макрофаги мають важливе значення в антибактерійному, антивірусному імунітеті. Вони здатні фагоцитувати і знищувати багато різноманітних патогенів. У той же час чимало останніх може знаходитись у цих клітинах без пошкодження, що сприяє поширенню їх по організму за допомогою цих інтенсивно мігруючих клітин. Макрофаги екскретують ряд важливих цитокінів, зокрема

ІЛ1, що активує Т-лімфоцити, стимулює проліферацію та диференціацію Т- і В-лімфоцитів, гранулоцитів тощо.

Серед цитокінів, які регулюють клітинну ланку імунного захисту, особливе значення належить фактору перенесення (ФП) – трансфер-фактору (ТФ), який здатний клітинно-опосередковану імунну реакцію на антиген, відому як гіперчутливість сповільненого типу (ГСТ), переносити від імунного донора до неімунного реципієнта [4, 24, 25].

Це низькомолекулярні (1,5–10 кД) олігорибонуклеопептиди [15, 18]. Отримати ТФ у чистому вигляді поки що не вдалося. Доведено, що здатність тварин продукувати ТФ регулюється генетично, проте перенесення ГСТ генетично не обмежене [17]. Фактор перенесення може бути ефективним засобом імунотерапії хворих із широким спектром імунопатології людини, включаючи інфекції [24] та злоякісні новоутворення [22].

Є також повідомлення щодо ефективності ФП у ветеринарній медицині [19, 20]. Науковцям кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Національного університету біоресурсів та природокористування України вдалося отримати зразки індукторного трансфер-фактора, специфічні щодо вірусу хвороби Ауескі [10], вірусу сказу [11, 12], корона- та ротавірусу великої рогатої худоби [5, 9], чуми м'ясоїдних [13]. В усіх випадках мали місце специфічна сенсibilізація лімфоцитів, активізація їх бласттрансформуючої активності, а також вірогідне зростання фагоцитарної активності нейтрофілів. На лабораторних моделях (білі миші, мурчаки) доведено виразний превентивний ефект при хворобі Ауескі (на мурчаках) та рабійній інфекції (на білих мишах). В умовах клініки продемонстровано позитивний ефект застосування специфічного трансфер-фактора при лікуванні хворих на чуму собак [13].

ВИСНОВОК

Оцінюючи імунний статус організму, прийнято характеризувати стан клітинної та гуморальної його ланок, визначати специфічні й неспецифічні пов'язані з ними фактори. Важливо





при цьому не забувати про їх надзвичайну інтегрованість та неоднозначну ефективність щодо різних патогенів. Відомо, що в одних випадках провідне значення мають гуморальні фактори імунітету, в інших – клітинні. У процесі визначення імуногенної активності імуноотропних препаратів встановлюють переважно рівень індукованих ними антитіл. У більшості випадків це правильно. Проте слід мати на увазі можливе формування індукованої патогеном імуносупресії, або ж навпаки. З приводу останнього доречно згадати алеутську хворобу норок, при якій гіпергаммаглобулінемія ніяк не відображає рівня захисту організму. Антитіла, перебуваючи в комплексах з антигеном, навіть посилюють специфічний патологічний процес. Чіткі корелятивні зв'язки між рівнем гуморальних антитіл і протективною активністю препарату частіше мають місце при патології, зумовленій екстрацелюлярними патогенами й багатьма «вибуховими» вірусами. Що ж стосується внутрішньоклітинних патогенів, зокрема вірусів, які модифікують цитоплазматичну мембрану клітини, а це, зокрема, герпес-, ретро-, флаві-, рабдо-, ортоміксовіруси тощо (виділяються з уражених ними клітин шляхом «брунькування»), факторам клітинного імунітету належить провідна роль. Ефективним засобом стимуляції останніх являється трансфер-фактор клітинного імунітету.

СПИСОК

ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Вершигора А.Е. Основы иммунологии / А.Е. Вершигора. – К.: Высшая школа, 1980. – 502 с.
- Дранник Г.Н. Иммуноотропные препараты / Г.Н. Дранник, Ю.А. Гриневиц, Г.М. Дизик. – К.: Здоров'я, 1994. – 285 с.
- Маслянюк Р.П. Основы иммунології / Р.П. Маслянюк. – Львів: Вертикаль, 1999. – 471 с.
- Методичні рекомендації з отримання та тестування фактора перенесення активного імунітету проти патогенних бактерій та вірусів / [В.Г. Скибіцький, М.Я. Співак, О.В. Степанюк та ін.]. – К.: НАУ, 2000. – 11 с.
- Онуфрієв В.П. Вивчення діалізованих екстрактів лімфоцитів / В.П. Онуфрієв, В.Г. Скибіцький, С.В. Миськевич та ін. // Тваринництво України. – 1988. – С. 16 – 17.
- Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. – М.: Мир, 1999. – 368 с.
- Ройт А. Основы иммунологии / А. Ройт; пер. с англ. – М.: Мир, 1999. – 326 с.
- Сергеев В.А. Вирусные вакцины / В.А. Сергеев. – К.: Урожай, 1993. – 331 с.
- Скибіцький В.Г. Перспективи препаратів на основі нативних та індукованих факторів молозива і молока корів / В.Г. Скибіцький, В.В. Столюк, Г.В. Козловська / Матер. конференції проф.-виклад. складу, наук. співробітників і аспірантів ННІ ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва. 5–6 квітня 2006 р., НАУ, Київ. – К., 2006. – С. 102.
- Степанюк О.В. Властивості фактора перенесення (ФП) до збудника хвороби Ауескі / О.В. Степанюк // Ветеринарна медицина України. – 1999. – № 9. – С. 14–15.
- Столюк В.В. Імуномодельючі властивості трансфер-фактора активного імунітету / В.В. Столюк, В.Г. Скибіцький // Вісник аграрної науки. – 2003. – № 9. – С. 32–34.
- Столюк В.В. Вплив антирабічного трансфер-фактора на деякі показники клітинного імунітету морських свинок / В.В. Столюк, В.Г. Скибіцький, А.В. Бережанська // Науковий вісник НАУ. – 2002. – Вип. 50. – С. 189–191.
- Ташута О.С. Вплив трансфер-фактора, специфічного щодо чуми м'ясоїдних, на показники периферичної крові собак / О.С. Ташута, В.Г. Скибіцький, С.Г. Ташута // Аграрна освіта і наука. – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 87–93.
- Шивінда А.Е. Одержання, тестування та перспективи використання діалізованих екстрактів лімфоцитів (ДЕЛ), що містять фактор перенесення (ФП) / А.Е. Шивінда, О.В. Степанюк, В.Г. Скибіцький та ін. // Науковий вісник НАУ. – 1998. – № 6. – С. 94–102.
- Dwyer J.M. Transfer-Factor in the age of molecular biology / J.M. Dwyer // A review. Biotherapy. – 1996. – Vol. 9. – P. 219–232.
- Flanink M.F. Changes in the immune system during metamorphosis of Xenopus / M.F. Flanink // Immunol. Today. – 1987. – Vol. 8. – P. 58–64.
- Kirkpatrick C.H. Transfer factor / C.H. Kirkpatrick // J. Allergy Clin. Immunol. – 1988. – Vol. 81. – № 5. – P. 803–813.
- Lawrence H.S. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes/ H.S. Lawrence // J. Clin. Inv. – 1955. – Vol. 34. – P. 219–232.
- Mykula I. Dialysable leucocyte extract used in the prevention of salmonella in calves / I. Mykula, J. Pisl, J. Rosocha // Veterinary immunology and immunopathology. – 1992. – Vol. 32. – P. 113–124.
- Mykula I. Stabilization of salmonella – specific dialysable leucocyte extracts / I. Mykula // Veterinary immunology and immunopathology. – 1993. – Vol. 32. – P. 103–112.
- Pilstrom L. Immunoglobulin in fish-genes expression and structure / L. Pilstrom, B. Beagten // Fish Shellfish. J. Immunol. – 1996. – Vol. 4. – P. 243–262.
- Pilotti V. Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy / V. Pilotti, M. Mastorilli, G. Pizza, C. De vinci // Biotherapy. – 1996. – Vol. 9. – P. 117–121.
- Rinkevich B. Invertebrate Immunology / B. Rinkevich, W. Miller // Progress in molecular and submolecular biology. – Springer Verlag New York. – 1998. – P. 250.
- Viza D. AIDS and transfer factor: Myths, certainties and realities / D. Viza // Biotherapy. – 1996. – Vol. 9. – P. 17–26.
- De Witt B. What is Transfer factor / B. De Witt, J. Ramaekers // Cell. Immunol. – 1995. – Vol. 164. – № 2. – P. 203–206.

Одержано 28.05.2015

Імунітет животної організму і перспективне средство його коректирования.

В.Г. Скибицкий, А.В. Козловская

Освещаются вопросы, касающиеся филогенетического иммунитета у животных, характеризуются основные факторы его клеточного звена и механизма протективного действия, приведены данные, касающиеся трансфер-фактора клеточного иммунитета, перспектив его применения в ветеринарной медицине.

Immunity of animal organism and promising means of their correction. V.G. Skybitskiy, G.V. Kozlovskaya

The problems relating to phylogenetic immunity in animals, characterized by the main factors of its cellular level and the mechanism of their protective action, data relating to transfer factor of cellular immunity, the prospects for its use in veterinary medicine. ◉