

УДК 618.3-008.6-06-008.818

**В.Ф.Мислицький,  
С.С.Ткачук,  
О.В.Ткачук,  
М.Д.Перепелюк,  
Г.О.Мислицька**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ МОРФОГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕМБРІО- ТА ФЕТОГЕНЕЗІ

**Ключові слова:** ембріогенез,  
фетогенез, імунна система,  
дизрегуляція.

**Резюме.** Наведені результати аналізу літературних даних щодо сучасного погляду на роль імунної системи в морфогенетичних процесах протягом ембріо- та фетогенезу.

### Вступ

Упродовж багатьох десятиліть накопичувалися численні клінічні спостереження, які прямо чи опосередковано вказують на залежність різних гістогенезів при ембріональному розвитку від стану імунної системи в цілому, її первинних і вторинних лімфоїдних органів і гуморальних факторів імунітету зокрема [2, 20].

Особливу увагу приділено вивченню дизрегуляторної ролі імунної системи в порушеннях морфогенезу а також прямих доказів морфогенетичної функції лімфоїдних клітин.

Даних про морфогенетичну активність лімфоїдних клітин в ембріональному періоді знайти не вдалося. Однак є дані про порушення розвитку окремих органів і тканинних систем при вроджених генетично обумовлених станах, що характеризуються відсутністю тимуса (центрального лімфоїдного органа, від функції якого залежить набуття лімфоцитами імунологічної компетенції). У так званих «безтимусних» мишей, попри недорозвинені селезінку й лімфатичні вузли, розвиваються анемія та лімфопенія, як наслідок порушення проліферації і диференціації гемопоетичних попередників. Але крім цього, у тварин спостерігаються суттєві порушення морфогенезу шкіри і недорозвинення її дериватів. У них не розвивається волосяний покрив (голі миші), шкіра дуже стоншена внаслідок порушення процесів фізіологічної регенерації. Тварини відстають у рості, середня тривалість їх життя значно менша, ніж у тварин із нормальним розвитком тимуса [13].

Синдром ДіДжарджа – імунодефіцитне захворювання, зумовлене дефектом ембріогенезу органів, які диференціюються з III та IV зябрових кишень. Синдром характеризується відсутністю тимуса або різким зменшенням його маси (можливе ектопічне розташування залози в ділянці шиї), прищитоподібних залоз, явища гіпокальціємії (аж до тетанії впродовж

першого року життя), вадами розвитку серця і великих судин, атрезією стравоходу, дефектами розвитку обличчя. Захворювання є класичною моделлю ізольованої Т-клітинної недостатності. Кількість лімфоцитів периферичної крові в цих хворих нормальна або знижена, але при цьому Т-лімфоцити не визначаються або їх кількість різко зменшена. Слабко розвинені паракортикальні зони селезінки. Провідну роль у розвитку синдрому відіграє відсутність Т-хелперів, що поєднується з генетично зумовленою аплазією або гіпоплазією прищитовидних залоз. Із перших тижнів життя у хворих унаслідок зниженої стійкості до інфекцій розвиваються рецидивуючі грибові, вірусні, бактеріальні інфекції з ураженням шкіри, дихальних шляхів і кишкового тракту. Спостерігається агенезія або аплазія вилочкової залози та прищитоподібних залоз, неонатальна гіпокальціємія, нефрокальциноз, часті м'язові судоми, аномалії дуги аорти. Наявні численні вроджені вади органів і систем, які є наслідком порушення ембріо- та фетогенезу. Лабораторно: лімфоцитопенія, гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіпогаммаглобулінемія, порушення бласттрансформації лімфоцитів, зниження кількості Т-лімфоцитів. Гуморальний імунітет не зазнає змін. Уміст IqA, IqJ IqM у межах норми, а IqE – часто збільшений [16, 19].

Цікаво, що видалення тимуса в дорослих тварин суттєво не впливає на відновні регенеративні процеси в тканинах.

Імунній системі належить важлива роль у проліферативних процесах.

Крім захисту від мікрофлори, лімфоцити володіють трофічною функцією, під якою розуміється забезпечення проліферуючих клітин поживними речовинами, які звільняються нейтрофілами при їх руйнуванні. Зараз доказано [2, 7, 8], що в проліферативних процесах лімфоцитам належить більш важлива роль, ніж поліморфноядерним лейкоцитам. У відновлюваних органах, незалеж-

но від наявності чи відсутності ранової поверхні, скопичуються лімфоцити, які контактуючи з клітинами, що діляться, передають їм частину своєї ядерної субстанції [2]. Запальна реакція супроводжується активацією великої кількості різноманітних гуморальних чинників, котрі запускають процеси взаємодії нейтрофілів із макрофагами та лімфоцитами. Макрофаги продукують велику кількість цитокінів, особливо ІЛ1, який активує Т-хелпери, значення яких у відновних процесах дуже велике [21, 22, 27].

Подальший розвиток проблеми лімфоїдної регуляції проліферації отримала завдячуючи новим напрацюванням імунологів і вивченню закономірностей трансплантаційного імунітету, імунологічної толерантності й автоімунних процесів. Дослідження клітинних основ даних форм імунної відповіді показало, що центральне місце в їх реалізації займає лімфоцит, а імунна система в цілому відіграє виключну роль у збереженні гомеостазу організму, в тому числі й структурної сталості організму. Це, в свою чергу, послужило основою для теоретичного обґрунтування необхідності вивчення ролі системи імуногенезу в ліквідації наслідків травми, запалення, збереження структурної цілісності і клітинної численності організму [10, 14, 15] і його «морфостазу» [2]. Для прояву дії лімфоцитів зі стимулювальними та пригнічуючими властивостями є важливим їх співвідношення в організмі. Аналіз зміни співвідношення популяцій Т-хелперів і Т-супресорів у селезінці оперованих мишей і їх поведінки в імунологічних реакціях, дає можливість вважати, що відновні процеси органів із високо мітотичною здатністю (кістковий мозок, печінка, слизова шлунково-кишкового тракту) супроводжується накопиченням Т-хелперів, а органів зі слабким мітотичним потенціалом - Т-супресорів. І хоча залишається ще дуже багато питань, вже сьогодні можна ствердно говорити, що імунорегулювальні клітини (Т-хелпери і Т-супресори) відіграють важливу роль у реалізації обидвох складових морфогенетичної активності лімфоцитів: стимуляції і гальмування проліферації [17, 22, 25, 27].

Наявні на сьогодні дані вказують на те, що реалізація морфогенетичної функції лімфоцитами відбувається аналогічно реалізації їх імунологічної активності за рахунок клітинних контактів і продукції лімфокінів. Однак наявність цього механізму реалізації морфогенетичної функції вимагає наполегливого, детального експериментального вивчення.

Починаючи з 1936 року, коли видатний фізіолог Ганс Сельє опублікував у журналі

«Nature» статтю під назвою «Синдром, який викликається різними пошкоджувальними агентами», вперше ввів у біологію термін «стрес», науковцями накопичений величезний фактичний матеріал вивчення явища, яке сам Г.Сельє охарактеризував як «загальний адаптаційний синдром», тобто «загальну неспецифічну нейрогормональну реакцію організму на будь-яку пред'явлену йому вимогу» [1, 9, 26].

Ця захисна біологічна реакція розвивається у відповідь на дію широкого спектра агресивних факторів зовнішнього середовища, таких як інфекційні, температурні, больові агенти, психоемоційні, антропогенні чинники забруднення середовища проживання тощо [6, 9, 12, 25]. Уже давно відомо, що стресорні ситуації можуть служити причиною пригнічення імунних функцій організму, наприклад зниження його здатності протистояти інфекціям.

Є численні дані, що вказують на тісну взаємодію між нервовою, ендокринною та імунною системами [1]. Існують два основних шляхи, через які ЦНС здійснює свої впливи на імунну систему:

- більша частина лімфоїдних тканин має пряму симпатичну (аферентну) іннервацію – як кровеносних судин, які проходять через лімфоїдну тканину, так і самих лімфоцитів [3, 5, 6, 11, 13];
- нервова система прямо чи опосередковано контролює секрецію різних гормонів, зокрема кортикостероїдів, гормону росту, тироксину й адреналіну, які посередниками її впливу на імунну [18, 23, 29, 30].

Лімфоцити експресують рецептори для багатьох гормонів, медіаторів і нейропептидів, включаючи рецептори для стероїдів, катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) енкефалінів, ендорфінів, речовини Р і вазоактивного інтестинального пептиду (VIP). Стосовно імунної системи особливе значення має регуляція, опосередкована кортикостероїдами, ендорфінами й енкефалінами – агентами, котрі звільняються при стресі й мають імуносупресивну дію *in vivo* [18, 23, 29, 31].

При дії на організм стресіндукуючих чинників активується нейроендокринна система гіпоталамус – гіпофіз – кора надниркових залоз, у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса підвищується секреція кортиколіберину, як наслідок – в аденогіпофізі активується секреція АКТГ, що веде до підвищення секреції глюкокортикоїдів у корі надниркових залоз [1]. Установлено [20], що самі лімфоцити здатні реагувати на кортиколіберин, синтезуючи

власний АКТГ, який у свою чергу індукує секрецію кортикостероїдів.

Реалізація імунної відповіді здійснюється через дві субпопуляції лімфоцитів – Т-хелперів (Т-хелпери-клітини CD4<sup>+</sup>), які різняться набором (профілем) цитокінів, що ними синтезуються [26].

Від цього профілю буде залежати, яка з двох основних типів імунної відповіді буде реалізована.

У людини Т-х1 клітини, як правило, продукують ІФγ, ФАПβ, ІЛ-2 й беруть участь в опосередкованих клітинами запальних реакціях. Деякі цитокіни, які продукуються Т-х1, володіють протизапальною активністю, а також стимулюють цитотоксичні клітини і Т-ефектори гіперчутливості сповільненого типу. У протилежність Т-х1-клітинам Т-х2-клітини синтезують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-9, ІЛ-10 та ІЛ-13 і посилюють утворення антитіл, особливо класу імуноглобуліну Е, котрі стимулюють гіперпродукцію антитіл і алергійні реакції. Попри все цитокіни, які виділяються Т-х1-клітинами, пригнічують активність Т-х2-клітин і навпаки.

Таким чином, будь-яка імунна відповідь відбувається в напрямку або Т-х1 або Т-х2 типу.

Кортикостероїди інгібують продукцію цитокінів Т-х1-клітинами, не впливаючи на Т-х2 - відповідь. Крім того, вони індукують утворення ТФРβ, який може подавляти імунну відповідь.

Взаємодія між ендокринною й імунною системами не є однонаправленою. Показано [13], що цитокіни, зокрема ІЛ-1 і ІЛ-6, діють в обидвох напрямках, відіграючи роль модуляторів взаємодії цих двох систем. Дані цитокіни служать потужними модуляторами продукції кортикостероїдів наднирковими залозами завдячуючи своєму впливу на кортиколіберини.

Крім того, що ІЛ-1 продукують мікрофаги, а ІЛ-6 – Т-клітини, здатність до синтезу обох цих цитокінів мають нейрони і клітини глії [31], а також клітини, локалізовані в гіпофізі і надниркових залозах.

Це ще раз підкреслює важливу роль даних цитокінів як медіаторів двонаправленої дії при реакції організму на стрес.

### Література

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы / И.Г.Акмаев // Пробл.эндокринологии.-2000.-Т.43, №1.-С.3-9.
2. Бабаева А.Г. Роль иммунной системы в дисрегуляции морфогенетических процессов / А.Г. Бабаева // Дисрегуляторная патология / Под ред. акад. РАМН Г.Н. Крыжановского.-М.: Медицина, 2002.-С.366-386.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев.-М.:Триада-Х, 2004, 276 с.
4. Вдовиченко Ю.П. Роль нарушений иммунной системы у формировании акушерских та перинатальных усладнений /

Ю.П.Вдовиченко, І.С.Глазков, Г.П. Кіяшко // Перинатологія та педіатрія, 2000.-№ 3.-С.14-18.

5. Володин Н.Н. Компьютерная томография в комплексной диагностике при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга новорожденных / Н.Н.Володин, М.И.Медведев, А.В. Горбунов // Рос. вест. перинатологии и педиатрии.- 2003. -№1.-С.19-25.

6. Володин Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н.Володин, М.В.Дегтярева, А.С.Симбирцев // Journal on Immunorehabilitation.- 1999.-№ 2 (1).-С. 175-184.

7. Гольмберг Е.М. Роль гемопозиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитотоксических моелосупрессиях / Е.М. Гольмберг, А.М.Дыгай, В.В. Жданов.-Томск: STT.-1999.-128 с.

8. Гольмберг Е.Д. Механизмы дисрегуляции системы крови при патологии / Е.Д. Гольмберг, А.М.Дыгай, В.В. Жданов.-Дисрегуляторная патология.-М.:Москва, 2002.-С.-386-395.

9. Дисрегуляторная патология. Руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н.Крыжановского.-М.:Медицина, 2002.-632 с.

10. Дыгай А.М. Воспаление и гемопоз.-Томск, 1992.-276 с.

11. Кашкін К.П. Стратегія імунолабораторних досліджень у клініці інфекційних захворювань (лекція) / К.П.Кашкін, В.А.Бехало // Клінічна лабораторна діагностика. - №3.-2004.-С.23-34.

12. Кириллова Л.Г. Реактивная тревожность и психотерапия беременных с высоким риском пренатального поражения центральной нервной системы плода / Л.Г.Кириллова, В.Ф.Лапшин, Т.Н.Пушкарева [и др.] // Перинатологія та педіатрія, 2002.-№ 2.-14-16.

13. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора и др.: Пер. с англ. - М., 2000.-806 с.

14. Корчинська О.О. Актуальні аспекти передчасних пологів на фоні цитомегаловірусної інфекції / О.О.Корчинська // 36. наук. праць співроб. КМАПО ім.П.Л.Шупика.- Київ 2003.-ВІП.12, КН.3.-С.56-61.

15. Корчинська О.О. Вплив цитомегаловірусної інфекції на перебіг вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів / О.О.Корчинська // Науковий вісник Ужгородського ун-ту, серія "Медицина".-2001.-вин.15.-С.151-153.

16. Мислицький В.Ф. Основи імунопатології / В.Ф. Мислицький, В.П.Пішак, С.С.Ткачук [та інші] // Чернівці:Медакадемія, 2002.-217 с.

17. Новикова С.В. Компенсаторные механизмы плода в условиях плацентарной недостаточности / С.В.Новикова, В.А.Туманова, Л.С.Логутова [и др.] // Под ред В.И.Краснопольского. -М., 2008. -211 с.

18. Пішак В.П. Концепція патогенезу порушень стрес активності у самців із синдромом пренатального стресу / В.П. Пішак, С.С.Ткачук, В.Ф.Мислицький // Архив клин. и эксперим. мед.-2002.-Т.П, №1.-С.100-107.

19. Пішак В.П. Спадкові синдроми з основами фенотипом діагностики. Словник довідник / В.П. Пішак, В.Ф.Мислицький, С.С.Ткачук.-2010.-Чернівці:Медуніверситет.-608 с.

20. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл.-М.:Мир, 2000.-592 с.

21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // ОБЗОРЫ. - Москва. - 2001. - С. 4-8.

22. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин // Иммунология. -2000.-№ 1.-С. 61-64.

23. Царегородцев А.Д. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации / А.Д.Царегородцев, И.И.Рюмина // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.- 2001, Т. 46, №2. -С. 4-7.

24. Azinni P. Syphilis (Treponema pallidum) In: Nelson textbook of pediatrics. Behrman R., Kliegman R., Jenson H., (Eds), Philadelphia.-2004.-P.978-82.

25. Fattal-Valevski A. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up / A.Fattal-Valevski, Y.Leitner, M.Kutai [et al.] // J. Child Neurol. -1999. - Vol. 14. - P. 724.

26. Fishbein N.J. Teaching atlas of brain imaging / N.J.Fishbein,W.P.Dillon, A.J.Barkovich // Thiene, New-York,

Stuttgart.-2000.-P.329-332.

27. Hasebe A. Partial purification of the active entities in the cultural supernatant of Mycoplasma fermentans that induce interleukin-6 production by human gingival fibroblasts / A.Hasebe, K.Shibata, L.Dong [et al.] // Abst. 13 th Int. Cong. of 10 M Fukuoka, Japan. - 2000. - P. 169.

28. Kubik-Huch K.A. Ultrafast MR imaging of the fetus / K.A.Kubik-Huch, I.A.Hiusman, J.Wisser [et al.] // Am. J. Roentgenol.- 2000.- № 174(6).-P. 1599-1606.

29. Reznikov A. Opioids a responsible for neurochemical feminization of the brain in prenatally stressed mall rats / A. Reznikov, N.Nosenko, L.Tarasenko // Neuroendocrinal lett.-2005.-Vol., №1.-P.35-38.

30. Smorgick N. Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with Ureaplasma urealvticum / N.Smorgick, E.Frenkel, R. Zaidenstein [et al.] // Fetal. Diagn. Ther.-2007. - № 22 (2). - P. 90-93.

31. Sucato G. Demographic rather than behavioral risk factors predict herpes simplex virus type 2 infection in sexually active adolescents / G.Sucato, C.Celum, D.Dithmer [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J.- 2001.- №20.-P.422-426.

## РОЛЬ ИМУННОЙ СИСТЕМЫ В ДИСРЕГУЛЯЦИИ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭМБРИО- И ФЕТОГЕНЕЗЕ

*В.Ф.Мыслицкий, С.С.Ткачук, А.В.Ткачук,*

*М.Д.Перепелюк, А.А.Мыслицкая*

**Резюме.** Представлены результаты анализа литературных данных относительно современного взгляда на роль иммунной системы в дисрегуляции морфогенетических процессов в эмбрио- и фетогенезе.

**Ключевые слова:** эмбриогенез, фетогенез, иммунная система, дисрегуляция.

## THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM DYSREGULATION IN MORPHOGENETIC PROCESSES IN EMBRYO- AND FETOGENESIS

*V.F.Myslitsky, S.S.Tkachuk, A.V.Tkachuk, M.D.Perepeljuk,*

*A.A.Myslitskaja*

**Abstract:** The results of analysis of published data concerning modern perspective on the role of immune system dysregulation in morphogenetic processes in embryo- and fetogenesis has been analyzed.

**Key words:** embryogenesis, fetogenesis, the immune system, dysregulation.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and expir. pathol. - 2011.- Vol.10, №4 (38).-P.113-116*

*Надійшла до редакції 17.10.2011*

*Рецензент - проф. І. Й. Сидорчук*

*© В.Ф.Мыслицкий, С.С.Ткачук, О.В.Ткачук,*

*М.Д.Перепелюк, Г.О.Мыслицкая, 2011*