



УДК 616.36-002.2-08:612.017

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, Г. Л. Роганкова, Т. В. Чабан

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ В МЕХАНІЗМАХ ХРОНІЗАЦІЇ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський державний медичний університет

Порушення функціональної активності та формування стійкого дисбалансу імунної системи відіграють важливу роль у розвитку та перебігу хронічних захворювань печінки [1–3].

Дослідженнями останніх років встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як у процесі подавання антигену, так і при реалізації імунної відповіді — ефекторних реакціях [4–6].

Відомо, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами заснований на здатності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих рецепторів, які розпізнають антиген, що знаходяться на їх поверхні. Ефективне розпізнавання на клітинах, що презентують антиген, супроводжується міжклітинним контактом і формуванням імунологічного «синапсу» — структурованої зони контакту між клітинами, що забезпечує здійснення тієї або іншої форми імунологічного розпізнавання та пов'язаної з ним сигналізації [7]. При цьому дія сильного антигену супроводжується залученням до утворення міжклітинного контакту значно

більшої частини клітинної мембрани Т-лімфоцитів [8].

Міжмолекулярні та міжклітинні взаємодії в імунній відповіді підрозділяються на 3 категорії: між комплексом молекул Т-клітинного рецептора, зрілих Т-лімфоцитів, Т-хелпером та молекулою МНС; між молекулами адгезії та молекулами, що забезпечують стимулюючий ефект для клітин, які вступили до взаємодії [9].

Вивчення механізмів міжклітинної сигналізації на молекулярному рівні показало, що клітина, яка отримала специфічний сигнал, запускає каскад ферментативних реакцій. Основними механізмами передачі сигналу є фосфорилування та дефосфорилування. В цих процесах беруть участь два типи ферментів: кінази і фосфатази [10; 11].

Процес передачі сигналу включає 5 етапів: зв'язування з лігандом, активація сигналу, перетворення сигналу, активація ефектора; ослаблення сигналу. Порушення передачі сигналу на кожному з цих етапів можуть призвести до патологічних процесів та захворювань [12].

Функціональні можливості імунокомпетентних клітин багато в чому визначаються їх

внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких провідне значення мають процеси вільнорадикального окислення (ВРО) й утворення активних форм кисню [13].

Складні процеси міжклітинної взаємодії виникають і на наступному етапі специфічної імунної відповіді — ефекторних реакціях. Відповідь ефекторних клітин Т-хелперів (CD₄-лімфоцитів) визначає подальшу форму імунної відповіді: клітинну або гуморальну [14; 15].

Міжклітинна кооперація забезпечується медіаторами білкової природи — цитокінами. Цитокіни діють або в мембрано-асоційованій, або в дифузній формі, зв'язуючись зі специфічними рецепторами клітин, при цьому клітини розглядаються не як мішені, а як медіатори дії цитокінів. Для цитокінів характерний взаємозв'язок одного з другим: вплив одного цитокіну на клітину спричинює вироблення цієї клітиною інших цитокінів. Це явище називають цитокіним каскадом [10; 16].

Різноманітність дії медіаторів, що продукуються Тх1 та Тх2 клітинами, забезпечує динамічну рівновагу функції цих клітин. Порушення рівноваги



субпопуляції Т-хелперів або одночасне включення Тх1 і Тх2 призводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імунопатологічних реакцій [14; 17].

Важливим регуляторним цитокином, який підтримує баланс між Тх1 і Тх2, є ІЛ-12, що продукується макрофагами й дендритними клітинами. На дозрівання Тх1 впливає ІЛ-12 та стимулює їх проліферацію. Другий важливий регуляторний цитокин — ІФН- γ , що пригнічує функціонування Тх2. Порушення балансу продукції цитокинів Тх1 та Тх2 клітинами посідає важливе місце в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV-інфекції [15; 18].

Вивчення вмісту в сироватці крові цитокинів Тх1 типу (ІЛ-2 і ІФН- γ) та Тх2 типу (ІЛ-4) у хворих на гепатит С показало значну роль Тх2 і переважання реакцій гуморального імунітету. Переважання реакцій гуморального імунітету призводить, на відміну від клітинно-опосередкованих реакцій імунітету, не до елімінації інфікованих вірусом клітин, а до тривалого співіснування вірусу в організмі та до хронізації процесу [18; 19].

Дослідженнями останніх років встановлено, що інтерлейкіни, інтерферони, фактори росту та інші цитокини мають суттєве значення в регуляції апоптозу клітин імунної системи [4; 16; 20]. Імунна реакція на антигени вірусу, що здійснюється Т-лімфоцитами, розглядається як основна причина апоптозу. Розвиток апоптозу за участю Т-лімфоцитів, пов'язаний з їх дією на Fas-рецептори, що належать до сімейства рецепторів для фактора некрозу пухлин. Встановлено, що на НК-клітинах печінки експресовано багато Fas-ліганду. Приєднання ліганду до Fas-рецептора на гепатоцитах призводить до апоптозу клітини-мішені. Апоптоз, опосередкований Fas-системою,

розглядається як один із основних механізмів порушення гепатоцитів при HCV-інфекції [21; 22].

Останніми роками вивчаються нові механізми передачі сигналу в клітинах, не пов'язані з поверхневими рецепторами клітини. Одним із таких механізмів є міжклітинна сигналізація за участю оксиду азоту. Цитокини, такі як ІФН- γ , фактор некрозу пухлин, ІЛ-1, можуть стимулювати продукцію більшої кількості оксиду азоту протягом тривалого періоду. Тривале вироблення оксиду азоту може призвести до значних порушень передачі сигналу внаслідок стимуляції гуанілатциклази [23]. Встановлено значення оксиду азоту в ушкодженні гепатоцитів при хронічному гепатиті В і С [24].

Субпопуляція нормальних кілерів (НК-клітини) є важливим фактором комплексу міжклітинних взаємодій у противірусному захисті.

Ефекторні функції НК-клітин — цитотоксичність (у відношенні клітин-мішеней) та продукція цитокинів (ІФН- γ , ФНП, ІЛ-5, ІЛ-8). НК-клітини опосередковують цілу низку регуляторних взаємодій із іншими клітинами організму і є одним з основних джерел інтерферону [6; 25].

Активація НК-клітин вносить певний вклад у відхилення імунної відповіді в бік Тх1 та її розвиток за клітинним типом [16]. Відомо, що НК-клітини беруть активну участь практично в усіх реакціях імунної системи: в регуляції процесів проліферації, диференціювання, в лізисі бактерій та внутрішньоклітинних паразитів. Відмічено зменшення відсотка клітин, які експресують молекули CD16+ у хворих на хронічний гепатит С (ХГС), що пов'язано з порушенням механізмів активації НК-клітин імунорегуляторними цитокинами [26].

У дослідженнях деяких авторів показано, що білкові продукти вірусного походження

впливають на ключові ланки імунної відповіді: представлення антигену, передачу поза- та внутрішньоклітинних сигналів, здатність клітин до апоптозу. При цьому дія вірусних факторів, у тому числі й HCV, має схожість із дією цитокинів та їх рецепторів [27].

Однією з причин феномену персистенції HCV є висока варіабельність вірусу — постійна мінливість його антигенної структури. Сьогодні розрізняють 6 основних генотипів HCV та приблизно 30 підтипів, при цьому різниця в послідовності нуклеотидів становить близько 30 %. Формування в одного хворого багатьох антигенних варіантів (квазівидів), що постійно змінюються, знижує ефективність імунологічного розпізнавання Т-клітинами антигену на клітинах, які презентують антиген [28].

Імунотропні властивості HCV сприяють високому ступеню адаптації HCV до дії системи імунного захисту. Вплив HCV на баланс Тх1 і Тх2, характер імунної відповіді, пригнічення механізмів апоптозу сприяє тривалій персистенції HCV в організмі хазяїна [29].

Отримані результати багатьох досліджень підтверджують наявність суттєвих порушень показників, що характеризують клітинну ланку імунітету у хворих на ХГС. Виявлена низька експресія CD3+ — загального популяційного маркера Т-лімфоцитів, CD4+клітин — Т-хелперів. Імунний статус хворих на ХГС характеризується дисбалансом співвідношення CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів та зниженням імунорегуляторного індексу — CD4+/CD8+ [15; 18; 26].

Як основні механізми ушкодження печінки при HCV-інфекції розглядаються пряма цитотоксична дія та імунопосередковане ушкодження гепатоцитів, а також реплікація вірусу в системі мононуклеарних фагоцитів. Феномен позапечінкової реплікації при ХГС



може суттєво впливати на функціональну активність імуннокомпетентних клітин [28].

На думку багатьох дослідників, одним із вирішальних факторів хронічного перебігу хвороби є недостатність інтерфероногенезу [2; 6; 30].

Інтерферони відіграють важливу регуляторну роль у збереженні імунного гомеостазу. Інтерферони мають широкий спектр біологічної активності: антивірусна, антипроліферативна, імуномодуюча, протизапальна й антибактеріальна. Препарати інтерферонів (α , β , γ) виявляють модулюючий вплив на активність моноклеарних фагоцитів.

Дія інтерферонів на імунокомпетентні клітини включає в себе їх активацію та вплив на диференціювання, модуляцію клітинних функцій та рецепторний апарат клітин імунної системи. З іншого боку, інтерферон впливає на чутливість клітин-мішеней до дії клітин-ефекторів імунної відповіді (цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги, НК-клітини) [16; 21; 31].

Інтерферон має широкий спектр імунологічної активності: стимулює фагоцитоз, активність НК-клітин, вироблення цитокінів. Інгібітором супресивних властивостей Т-лімфоцитів є γ -інтерферон.

Інтерферон- α та інтерферон- β мають один загальний рецептор. Після зв'язування зі специфічним рецептором клітинної мембрани γ -інтерферон індукує синтез деяких функціональних білків, у тому числі олігоаденілатсинтетази, яка активує ендорибонуклеазу, порушує РНК вірусів, пригнічуючи їх реплікацію. Крім того, γ -інтерферон підвищує активність протеїнкінази, внаслідок чого зменшується синтез білка, і, таким чином, утворення нових вірусних часток.

Найвищі показники ІФН- α та ІЛ-4 відмічались у хворих зі слабкою інфільтрацією, інтралобулярною дегенерацією,

лобулярним некрозом, незначним фіброзом.

У хворих на ХГС відмічається глибоке пригнічення інтерфероногенезу. При цьому інтерфероновий статус у хворих на ХГС характеризувався значно зниженою здатністю до продукції ІФН- α та ІФН- γ [32].

Таким чином, Т-клітинний імунітет та система ІФН відіграють провідну роль у патогенезі хронічного гепатиту С. Дисбаланс Т-системи імунітету та пригнічення інтерфероногенезу багато в чому визначають перебіг та наслідки захворювання. Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку диференціювання CD4⁺-лімфоцитів, який регулюється цитокинами.

Отримані дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи до визначення прогностично значущих показників імунітету та можливостей їх корекції. Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісній залежності з біохімічними процесами, що перебігають на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії. Імунобіохімічні механізми розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкривають перспективи щодо можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії під впливом препаратів із імуномодуючою та інтерферонстимулюючою дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4-6.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. руководство: Пер с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.

4. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы. — М.: Медицина: Здоровье, 2003. — 240 с.

5. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16-21.

6. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.

7. Ярилин А. А. Иммунный си-напс как структурная основа презентации антигена // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 347.

8. Nel A. E., Slaughter N. T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: Role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence and development of immunotherapy // J. Allergy and Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 233-244.

9. T-cell receptor signaling precedes immunological synapse formation / K. N. Lee, A. D. Holdoff, M. L. Dustin et al. // Science. — 2002. — Vol. 295. — P. 1539-1542.

10. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.

11. Фрейдлин И. С., Тоголян А. А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — Т. 1, Вып. 230. — 390 с.

12. Фаллер Д. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей: Пер с англ. — М: БИНОМ-Пресс, 2003. — 272 с.

13. Тутельян А. В. Разработка системы оценки иммуотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 289-299.

14. Кетлинский С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. — 2002. — № 2. — С. 77-79.

15. Система цитокинов у больных ХГС при лечении интерфероном- α / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская и др. // Тер. архив. — 2002. — Т. 74, № 2. — С. 37.

16. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 223 с.

17. Иммунодиагностика T_H1-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Черноусов, Б. В. Пинегин // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 17-18.

18. Содержание цитокинов T_H1 и T_H2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, А. Н. Силков и др.



// ЖМЭИ. — 2001. — № 1. — С. 57-61.

19. Показатели цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С / О. В. Корочкина, Д. М. Собчак, Е. А. Михайлова, Э. А. Монакова // Клин. медицина. — 2003. — Т. 81, № 9. — С. 149-153.

20. Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю. Гибель клетки (апоптоз). — М.: Медицина, 2001. — 192 с.

21. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 604 с.

22. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите / Г. В. Сапронов, Е. А. Коган, М. Х. Турьянов и др. // Материалы VI российского съезда врачей инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 339-340.

23. Liver infiltrating T-lymphocytes express interferon gamma and inducible nitric oxide synthase in chronic hepatic C virus infection / S. Schweyer, S. Mihm, H. J. Radzun et al. // J. Gut. — 2000. — Vol. 46, N 2. — P. 255-259.

24. Ратникова Л. И., Мельников И. В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 6. — С. 50-54.

25. Чекнев С. Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 365-371.

26. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — № 3. — С. 24-29.

27. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / В. В. Новицкий, Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова и др. // Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. — Москва, 2004. — С. 112-113.

28. ХГС: особенности иммунитета у больных с персистенцией вируса в мононуклеарных клетках / И. Ф. Фридлянд, О. Н. Гришаева, М. П. Гришаев и др. // Иммунопатология и клин. иммунология. — 2002. — № 4. — С. 121-124.

29. Курамшин Д. Х., Сенников С. В., Козлов В. А. Иммунотропные свойства возбудителя вирусного гепатита С // ЖМЭИ. — 2004. — № 2. — С. 110-114.

30. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса, 2001. — 192 с.

31. Спивак Н. Я., Лазаренко Л. Н., Михайленко О. Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. — К.: Фотосоциоцентр, 2002. — 164 с.

32. Мокашова В. В., Токмалаев А. К., Павлова Л. Е. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 36-39.

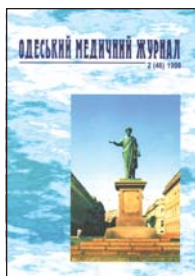
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

