

Формування функцій імунної системи у ранньому постнатальному онтогенезі

Рассмотрены вопросы формирования функции иммунной системы в раннем постнатальном онтогенезе. Анализ данных свидетельствует о том, что созревание функции происходит неодновременно в различных лимфоидных органах, популяциях и субпопуляциях лимфоцитов и нейтрофилов. Сроки формирования функции иммунной системы в раннем постнатальном онтогенезе обусловлены генотипом.

Наприкінці ембріонального періоду розвитку закінчується формування стромы тимуса: епітеліальні клітини кори починають експресувати Іа-антигени, з'являються перші клітини-«няньки», виявляється продукція інтерлейкіна (ІЛ-1). Тимоцити у цей час уже здатні виконувати основні функції - відповідати проліферацією на мітогени, диференціюватися при їх дії у цитотоксичні клітини, можуть продукувати ІЛ-2 і α -інтерферон. Клітини печінки 15-добових ембріонів миші формують колонії В-лімфоцитів з поверхневими Іg-рецепторами [11, 17]. Відразу після народження організм потрапляє в якісно відмінні умови існування - міцна антигенна стимуляція, необхідність підтримки температурного гомеостазу, нові типи травлення та дихання тощо. Це надає імунній системі імпульс до подальшого розвитку.

ПРОЦЕСИ ДИФЕРЕНЦІРОВКИ КЛІТИН У РАННЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ. *Тимус.* Постнатальне ставлення функціональної активності клітин тимуса зумовлене послідовними та цілеспрямованими процесами диференціації, яка виявляється у модифікації поверхневих маркерів. Розрізняють три основні групи тимоцитів: субкапсулярні, кортикальні та медулярні, що відповідають трьом стадіям розвитку клітин тимуса. Субкапсулярні клітини І стадії є попередниками Т-лімфоцитів, які нещодавно мігрували з кісткового мозку, або є нащадками клітин, що мігрували у тимус у ембріональному періоді життя, та зберігалися у вигляді камбіаньних елементів. Ці клітини мобілізуються при регенерації органу [18], є генерогенними й можуть мати фенотип CD4-, CD8- у людини, та L3T4-, Lyt-2- у миші [49]. У тимус можуть надходити кісткомозкові попередники Т-лімфоцитів, що не експресують Thy-1-, Lyt-1-антигени, та більш зрілі попередники, які мають вказані вище маркери на поверхні клітин [18]. У процесі дозрівання відбувається перехід попередників Т-лімфоцитів у кортикальні тимоцити ІІ стадії, при цьому підвищується експресія клітинами CD3, та послаблюється експресія PNA-рецептора. Після дозрівання та селекції тимоцити ІІ стадії по-

кидають тимус. Частина з них залишається у тимусі та локалізується у мозковому шарі, що утворює популяцію медулярних клітин (III стадія розвитку). Ці клітини здатні експресувати на поверхні CD4 чи CD8 маркери, та не мають рецепторів до PNA [18].

У динаміці постнатального життя спостерігається кілька хвиль утворення Т-рецептора клітинами тимуса мишеняти. В процесі онтогенезу першими з'являються Thy-1+ та CD3-клітини [43]. На 14-ту добу ембріогенезу із тимуса миші вже можна виділити клітини з фенотипом Lyt-2+ або L3T4+, що використовують в якості ростових факторів ІЛ-2 та ІЛ-4 [67]. На тимоцитах 15-добових ембріонів уже з'являється CD-2 антиген. Експресія цього антигену збільшується до 17-ї доби постнатального онтогенезу, а потім стабілізується [36]. Клітини зрілого фенотипу, що експресують CD4-, CD8-антигени, з'являються лише після народження тварини [29]. Формування кортикальної та медулярної популяції тимоцитів відбувається наприкінці першого тижня постнатального життя, в міру диференціювання Thy-1,2-лімфоцитів. Тобто тих клітин, що заселили тимус між 10-ю та 13-ю добами ембріогенезу. Клітини-попередники Т-лімфоцитів, які потрапили у тимус після 13-ї доби розвитку, не відразу диференціюються у Т-лімфоцити, а тільки на 6-7-му добу після народження. Ці клітини замінюють першу генерацію тимоцитів протягом наступних 5-8 діб. Таким чином, усі Т-лімфоцити, що виявляються у мишеняти впродовж перших тижнів після народження, походять з першої хвилі клітин-попередників. Дозрівання цих клітин відбувається за допомогою гуморальних факторів росту - ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4 та інших [67].

Подальший розвиток процесів диференціювання у тимусі відбувається таким чином. На 7-му добу постнатального розвитку у мишенят лінії СВА відмічається велика кількість зрілих клітин тимуса, що експресують на поверхні Thy-1,2 антиген і PNA-рецептор. При цьому спостерігається збільшення L3T4+ клітин [1]. Цей маркер бере участь у представленні Thy-1,2-антигену [85]. Упродовж першого місяця після народження можна спостерігати певну динаміку модифікації поверхневих маркерів у клітинах тимуса, що проявляється у зниженні кількості клітин, що експресують на поверхні PNA-рецептор, Thy-1,2, L3T4 антигени [1]. Це явище може бути замовлене процесами диференціювання у тимусі, оскільки на думку Shortman із співавт. [78] характерною ознакою дозрівання тимоцитів є послаблення експресії Thy 1,2 АГ і PNA-рецептора. З іншого боку, у цей час постнатального розвитку, проходить інтенсифікація міграції імунокомпетентних клітин: збільшується число Thy-1,2- та PNA+ клітин у селезінці [2, 39]; тимоцити з фенотипом Ly-1+, L3T4+, Ly-2,3+ мігрують з тимуса у різні лімфоїдні клітини. Це призводить до того, що наприкінці першого тижня постнатального життя селезінка та лімфатичні вузли заселені недозрілими тимоцитами, що експресують рецептор до PNA, та фенотип Thy-1+, 2+, 3+, і характеризуються великою мітотичною активністю та низькою імунокомпетентністю, як і кортикальні тимоцити [49].

Інтенсифікація міграційних процесів з тимуса у периферичні лімфоїдні у 7-добових мишенят зумовлена холінергічною стимуляцією. Встановлено, що тільки за перші три доби постнатального розвитку кількість холінергічних рецепторів на тимоцитах збільшується на 70 % [49].

Таким чином, за перший тиждень постнатального розвитку у тимусі відбуваються інтенсивні процеси диференціровки, які проявляються у модифікації поверхневих маркерів клітин. Динаміка фенотипового складу клітин у тимусі спричинена не лише процесами диференціровки, але й проліферативною експансією клітин і послідовними хвилями еміграції клітин з тимуса.

Периферичні лімфоїдні органи. У ранньому постнатальному онтогенезі паралельно зі збільшенням числа лімфоцитів у селезінці зменшується кількість клітин з L3T4+ фенотипом у тимусі [2]. Цей процес генетично зумовлений, найбільш активний у перші тижні, та стабілізується через 6-8 тиж постнатального життя. Згідно з даними Fornі [39] з 7-ї по 21-шу добу постнатального онтогенезу число лімфоїдних клітин селезінки з фенотипом L3T4+ збільшується у 5,7 разів у мишей лінії CBA/J, у 14,0 разів - у BALB/C, у 42,8 разів - у C57B46. Подібно до динаміки, кількість спленоцитів, що мають L3T4 маркер, змінюється й число клітин з фенотипом Lyl-2+. Протягом перших тижнів постнатального розвитку їх кількість різко збільшується, потім поступово виходить на плато, що характерно для дорослих тварин цієї лінії.

У ранньому постнатальному періоді онтогенезу змінюється і фенотиповий репертуар клітин лімфатичних вузлів. Thiele із співавт. [82] довів, що у 12-добових щуренят 50 % клітин, які заселяють лімфатичні вузли, експресують Thy 1, 2-АГ і лише 20 % з них мають рецептори RT-6 АГ. Подальший розвиток призводить до зниження кількості лімфоїдних клітин з Thy-1,2+ фенотипом, та збільшенням експресії RT-6 антигену.

ПРОЦЕСИ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН. Крім процесів диференціації, що проявляються у модифікації поверхневих маркерів клітин імунокомпетентних органів, ознакою того, що орган «подорослішав» може бути зміна складу проліферуючих клітин. За перші доби постнатального онтогенезу висока проліферативна активність властива не тільки клітинам тимуса, але й лімфоцитам, що вже залишили орган [10]. У периферичній крові новонароджених тварин збільшується кількість клітин з високим синтезом як РНК, так і ДНК. Причини активації біосинтезу макромолекул лімфоцитами за перші доби постнатального онтогенезу остаточно не з'ясовано. Трунова з співавт. [10] вважають, що причина інтенсивної спонтанної проліферації лімфоцитів у неонатальному періоді життя може бути зумовлена внутрішньочеревною стимуляцією, внаслідок чого підвищується експресія рецепторів до ІЛ-2 у клітинах тимуса. Відомо, що ІЛ-2 індукує синтез РНК під час перебування клітини у стадії G1, що

призводить до стимулюючої дії на синтез ДНК [53]. Підвищений рівень РНК у лімфоцитах новонародженої дитини пов'язують з пологовим стресом, який вважають необхідним для адаптації організму до нових умов існування. Найбільш активно проліферують пре-Т-лімфоцити тимуса. Вміст таких менше зрілих клітин є характерною ознакою періоду новонародженості [75]. Феномен активації проліферації клітин у імунокомпетентних органах є властивістю не лише новонародженої дитини [10], але щуренят і мишенят [1], що можна використовувати для з'ясування ступеня зрілості імунної системи при народженні.

При великій спонтанній проліферації лімфоцити своєрідно реагують на мітогени. Можна зробити висновок, що взагалі імунокомпетентні клітини у неонатальному періоді життя здатні давати відповідь на мітогени. Додавання у живильне середовище ФГА сприяє виходу клітин у G1 фазу без подальших мітотичних перетворень. Однак імунокомпетентні клітини у неонатальний період можуть давати повноцінну проліферативну реакцію на ФГА при внесенні у живильне середовище клітин, що мають здатність до адгезії та експресують поверхневі IgM [46]. З іншої точки зору, у ранньому постнатальному онтогенезі не можлива ФГА-індукована бластотрансформація [6]. Це може бути зумовлено низькою спроможністю Т-лімфоцитів новонароджених експресувати Іа-антигени при мітогенній стимуляції [76] та генотипом тварин [51]. Поряд з високою здатністю до спонтанної проліферації, неонатальний тимус відрізняється великим рівнем внутрітимусної загибелі клітин [75].

АКТИВНІСТЬ ЦИТОТОКСИЧНИХ ЛІМФОЦИТІВ У РАННЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ. У розвитку імунної відповіді беруть участь різні субпопуляції імунокомпетентних клітин. Тому, для з'ясування питання про стан функцій імунної системи у ранньому постнатальному онтогенезі, вивчається функціональна активність як клітин-регуляторів імунної відповіді, так і клітин-ефекторів [77]. Онтогенетичне становлення здатності проліферувати та генерувати у цитотоксичні лімфоцити в реакції на алоантигени неоднаково проходить у різних видів тварин та у людини. Перші клітини з цитотоксичною активністю з'являються у 14-добового ембріону миші, але тільки 4-добове мишеня здатне відповісти на алоантиген. У людини цей процес може бути розвинутий уже на 12-му тижні пренатального онтогенезу [72]. У постнатальному періоді розвитку активність цитотоксичних лімфоцитів підвищується [77]. Становлення властивості цитотоксичних лімфоцитів генерувати та проліферувати у відповідь на алоантигени відбувається нерівномірно у різних органах імунної системи. Так, показано, що у тимусі щуренят здатність генерувати ЦТЛ до алоантигенів розвивається раніше, ніж у селезінці та інших периферичних імунних органах [58].

У ранньому постнатальному періоді життя низька спроможність проліферувати та генерувати у цитотоксичні лімфоцити зумовлена не-

достатньою активацією попередників натуральних клітин-кілерів або їх відсутністю, та не пов'язано з дією клітин-супресорів [79]. Існує точка зору щодо ролі простагландину F у активації клітин-попередників ЕКК у неонатальному періоді життя [32].

АКТИВНІСТЬ КЛІТИН-СУПРЕСОРІВ У РАННЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ. Становлення функцій імунної системи у ранньому постнатальному онтогенезі зумовлено зміною активності клітин-супресорів. Ще у пренатальному періоді розвитку з'являються тимоцити з фенотипом недозрілих PNA-клітин, що відносяться до «універсальних» супресорів ембріональної печінки. Такі клітини виходять з ембріональної печінки, кількість їх збільшується у тимусі та селезінці перед народженням. Активність «універсальних» супресорів, виражена перед народженням, поступово знижується у тимусі - протягом першого тижня постнатального життя, у селезінці - упродовж трьох тижнів [65].

У перші доби постнатального життя спостерігається декілька категорій клітин-супресорів. До першої категорії відносять клітини, що можуть пригнічувати проліферацію клітин у системі *in vitro* (у MLC) та *in vivo* (у РТПХ), але не впливають на реакцію цитотоксичних лімфоцитів. Активність цих клітин швидко знижується у процесі постнатального розвитку, вони радіорезистентні, мають фенотип Thyl+, Lyl-1+, Lyl-2+, PNA-, IL+. Т-супресори цієї категорії пригнічують відповідь на ЛПС аналогічних лімфоцитів, у незначній мірі знижують відповідь лімфоцитів сингенних та батьківських ліній [59]. Активність таких клітин-супресорів підвищена у перші доби після народження щуренят. У тимусі їх активність зменшується на 7-му добу постнатального онтогенезу, а у селезінці - лише на 21-шу добу [21]. До цієї категорії можна віднести і клітини-супресори, що синтезують фактор NBxFO та виявляються у селезінці до 6-ї доби постнатального розвитку мишеняти. Фактор NBxFO гальмує проліферацію клонуваних клітин-хелперів, проте не впливає на синтез IL-2 та проліферацію клітин. Лімфоцити-супресори, які секретують цей фактор мають здатність гальмувати проліферацію тимоцитів під дією IL-1 [23]. Дія клітин-супресорів опосередкована простагландінами [68], що необхідно для підтримки толерантності, котра індукується у постнатальний період життя.

До другої категорії лімфоцитів-супресорів належать клітини, які пригнічують генерацію цитотоксичних лейкоцитів. Ці клітини з'являються у селезінці мишеняти лише після 5 діб постнатального життя та характеризуються високою чутливістю до випромінювання [69]. Здатність гальмувати активність ЕКК мають макрофаги черевної порожнини. Найбільша активність цих клітин відмічається на 3-4-му тижні після народження, а потім зменшується [45].

Як окрему категорію розглядають клітини, що гальмують утворення антитіл внаслідок пригнічення диференціровки В-лімфоцитів. Такі клітини відносять до незрілих кортикальних тимоцитів, які мають

щільність у градієнті бичачого сироватного альбуміну, чутливі до випромінювання. Лімфоцити-супресори цієї категорії гальмують синтез імуноглобулінів у новонароджених, беруть участь у розвитку неонатальної толерантності [37]. Активність клітин-супресорів, які відносяться до цієї категорії максимальна в перші доби постнатального життя, проте значно зменшується вже через 2 тиж, а через 8 тиж сягає значень, що характерні для статевозрілих тварин [59].

У ранньому постнатальному онтогенезі у гальмуванні відповіді на Т-залежні та Т-незалежні антигени беруть участь супресори еритроїдного ряду. Активність цих клітин зменшується у постнатальному житті паралельно зі зниженням інтенсивності еритропоезу [12].

АКТИВНІСТЬ КЛІТИН-ХЕЛПЕРІВ У РАННЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ. Рефрактерність клітинного імунітету за перші доби постнатального життя залежить не лише від механізмів, що викликають підвищення активності Т-супресорів, але й зумовлена низьким вмістом клітин з хелперною функцією [22]. При цьому деякі дослідники не відмічали змін співвідношення хелпери/супресори [55], а інші, навпаки, спостерігали зниження цього співвідношення [57]. Проте, у тих працях, де автори спостерігали нормальну активність Т-хелперів у ранньому постнатальному онтогенезі, вона була замаскована збільшеною активністю клітин-супресорів [30]. Зміна активності лімфоцитів-хелперів спричинює розвиток толерантності у неонатальному періоді життя [70].

ГУМОРАЛЬНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ У РАННЬОМУ ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ. Нині є велика кількість експериментального матеріалу з якого видно, що ембріональна печінка є первинним місцем продукції В-лімфоцитів. Пре-В-клітини печінки характеризуються проліферативною здатністю, що забезпечує клональну експансію при відсутності антигенної стимуляції. Ріст і диференціювання В-клітин підтримує ІЛ-2 та інші розчинні фактори [81].

У процесі онтогенезу на мембрані В-лімфоциту першими з поверхневих імуноглобулінів (sIg) з'являються IgM. В міру дозрівання щільність sIgM на поверхні В-лімфоциту зменшується. Слідом за sIgM на мембрані В-клітин експресуються sIgD, які вперше знаходять на поверхні клітин селезінки на 3-5-ту добу народження мишеняти. З віком експресія sIgD на мембрані В-лімфоцитів підвищується й досягає величин, що спостерігаються у статевозрілих мишей на 6-10-му тижні постнатального життя. Більшість клітин, які на 9-ту добу після народження експресують на поверхні IgG та IgA одночасно мають на мембрані IgM, IgD з такими ж варіабельними областями [60].

У різних видів тварин, неоднакові тканини відповідають за експансію В-лімфоцитів. Так, у мишей В-лімфоцити утворюються в гемопоетичних тканинах; у вівці - лімфоїдні тканини пов'язані зі шлунково-кишковим трактом, і можуть забезпечувати антигеннезалежну експансію В-клітин [66].

На всіх стадіях розвитку доля В-клітин з фенотипом sIgD+ у лімфатичних вузлах пейєрових бляшок вище, ніж у селезінці. У кістковому мозку sIgD+ з'являються лише на пізніх стадіях онтогенезу. До статевозрілого віку 30-40 % В-клітин кісткового мозку мають одночасно IgM і IgD, більшість клітин експресують на поверхні тільки IgM. Інші ізотипи поверхневих імуноглобулінів (sIgG, sIgA, sIgE) з'являються на селезінці лише після антигенної стимуляції. Антигенна стимуляція щойно народженого мишеняти призводить до міграції sIgE+ клітин з пейєрових бляшок до лімфатичних вузлів. У людини «дорослий» характер поверхневих маркерів на клітинах лімфатичних вузлів відмічається ще у внутрічеревному періоді, а саме на 15-му тижні розвитку [26].

У процесі онтогенезу для індукції перегрупування генів у про-В-лімфоцитах необхідний контакт між попередниками В-клітин і стромальними клітинами. Клони попередників-В-клітин, що мають фенотип Ly-1+, AC1+, D220+ та CC11+ дозрівають до Lyl+ IgM+ та Lyl-, IgM+В-клітин внаслідок культивування з моношаром гетерогенних стромальних клітин 15-добової печінки плоду. Клон стромальних клітин кісткового мозку RP.0.10, а також гетерогенна популяція прилипаючих клітин кісткового мозку мишей індукуює диференціювання клітин LyD9 та LyBB до Ly-1, IgM+ В-лімфоцитів.

Здатність підтримувати ріст В-клітин-попередників мають стромальні клітинні елементи ембріонального тимуса [52]. У процесі онтогенетичного розвитку В-лімфоцитів змінюється спроможність експресувати FcR і CD рецепторів [47]. Так, ствові клітини кісткового мозку мають фенотип FcR-, тоді як зрілі клітини є FcR+. При диференціюванні у антитілоутворюючі плазматичні клітини FcR губляться. Хоч FcR-клітини виявляються на ранніх стадіях постнатального життя, спостерігається одночасова експресія FcR і sIg, яка підвищується на 9-10-ту добу після народження, разом з появою рецепторів до sIgD. На першу добу постнатального життя тварини В-лімфоцити селезінки експресують Ia-антигени. CR-антиген з'являється на поверхні клітин лише на 10-14-ту добу після народження. Рецептори до цього комплексу В-лімфоцити мають уже наприкінці другого тижня життя, але тільки через кілька тижнів їх кількість буде сягати величин, які характерні для статевозрілих тварин [54].

Коли на кінцевому етапі диференціювання В-лімфоцити перетворюються у антитілоутворюючі плазматичні клітини (АТУК), з їх поверхні зникає CR рецептор. Загальна кількість спонтанних АТУК у селезінці мишенят збільшується експоненціально і вже на 3-тю добу постнатального життя становить 500, а на 22-гу - 27 000 клітин/орган. «Дорослий рівень» АТУК (400 000 клітин/орган) досягається ще через тиждень. Аналогічна динаміка спостерігається у кістковому мозку. На 3-тю добу постнатального життя спостерігається 100 АТУК, на 22-гу - вже 42 200 клітин/кістку стегна. У статевозрілих тварин цей показник на порядок вищий. За перші доби постнатального розвитку більша частина АТУК продукує IgM. АТУК, що секретують IgG,

IgG2b, IgG3 - з'являються тільки на третій тиждень постнатального життя. Розвиток усіх ізотипів АТУК відбувається повільніше у кістковому мозку, ніж у селезінці [25].

Здобуток різнобарвності В-клітинного репертуару у процесі онтогенезу відбувається на стадії пре-В-лімфоцитів. Перегрупування D-J-сегментів важких ланцюгів проходить на стадії пре-В-клітин. Переаренжування Y-D-1 у генах важких ланцюгів відбувається на стадії поділу великих клітин на малі пре-В-клітини. Реанжирування Y2-T2 проходить у малих пре-В-лімфоцитах, що не підлягають мітозу. Лише після цього процесу можливе ізотипічне переключення, що у часі пов'язане з реанжируванням генів легких ланцюгів [34]. Проте слід додати, що повністю механізм реалізації комплексної програми реанжирування імуноглобулінових генів ще не встановлено.

У постнатальному онтогенезі розвиток специфічної імунореактивності пов'язаний з природною пероральною сенсibiliзацією антигенами мікробного походження [4]. Проте ряд авторів указує на відсутність індукції первинної імунної відповіді у гризунів у ранньому періоді постнатального розвитку [38, 56]. Цей феномен може бути зумовлений низькою здатністю до формування АТУК внаслідок недостатньої зрілості В-лімфоцитів, на що вказують цитовані вище праці. Інша причина низької відповіді імунної системи новонародженого може полягати у дефіциті зрілих клітин Т-В-хелперів [9]. Трохи пізніше організм уже має змогу відповісти на антиген [64]. Але при цьому продукуються переважно IgM-антитіла. Переключення на синтез IgA-антитіл відбувається у більш пізні періоди постнатального розвитку мишенята [80].

Таким чином, ранній період постнатального життя є одним з ключових для становлення гуморального ланцюга імунітету. У цей час відбуваються диференціровочні процеси В-лімфоцитів; заселення цими клітинами периферичних імунних органів; формування процесу перетворення В-лімфоциту у АТУК та синтезу імуноглобулінів різних класів. У неоднакових видів тварин, а також у людини ці процеси відбуваються у різні строки постнатального розвитку. Деякий час після народження людини імунна відповідь організму формується за рахунок імуноглобулінів, що були отримані від матері [73]. Шляхи постачання імуноглобулінів від матері потомкам залежать від типу плаценти.

У гризунів гемохоріальний тип плаценти, що зумовлює частковий перехід імуноглобулінів від організму матері до плоду. Другу частину імуноглобулінів мишенята та щурята одержують з молозивом, що забезпечує імунний захист до становлення аутосинтезу імуноглобулінів [41, 62]. У тварин з сейдесмохоріальним типом плаценти (велика рогата худоба, вівці, свині) не відбувається передача імуноглобулінів від матері до плоду, тому молозиво - єдине джерело антитіл у перші тижні постнатального життя [84].

Згідно з більшістю досліджень період переносу імуноглобулінів з молозива через кишковий тракт обмежений першими 24 год постнатального онтогенезу [8]. Імуноглобуліни молозива в організмі теляти ви-

конують такі функції: по-перше, антитіл, які циркулюють в крові та захищають від інфекційних захворювань; по-друге, блокування прикріплення мікроорганізмів до клітин-мішеней у кишковому епітелії. Концентрація пасивно здобутих імуноглобулінів зменшується відповідно до змін інтенсивності процесів катаболізму. Проте у житті теляти настає такий період, коли в імуноглобулінах, які надійшли з молозива настає період напіврозпаду, а аутосинтез власних антитіл ще не досяг належного рівня. Цей період прийнято називати імунодефіцитним. Час його початку та ступінь розвитку залежать від початкової концентрації імуноглобулінів у молозиві, а також від інтенсивності процесів абсорбції через кишковий тракт у кров. Першою групою факторів, що впливають на рівень колострального імунітету можуть бути: об'єм зпоєного молозива, час від народження до першого зпоювання, спосіб харчування, жива маса теляти при народженні, генетично зумовлена здатність засвоєння імуноглобулінів молозива тощо [31, 33]. Другою групою - є умови, за яких знаходяться телята у перші доби постнатального життя. Показано, що холодова експозиція протягом 2 год на одну та дві доби життя знижує абсорбцію IgG та IgM з молозива, що призводить до дефіциту рівня імуноглобулінів обох класів. Такий транзиторний імунодефіцит триває до двомісячного віку [2]. Низький рівень імуноглобулінів у крові теляти першого місяця життя зумовлює низьку стійкість до несприятливих умов навколишнього середовища та сприяє розвитку інфекційних захворювань [20].

Колостральний імунітет не тільки тимчасово забезпечує підтримку гуморального імунітету, але може стимулювати й клітинний. У молоці великої рогатої худоби є субпопуляція лімфоцитів, що відрізняється від лімфоцитів периферичної крові клітинними маркерами та реакцією на мітогени [74]. Макрофаги молочних залоз можуть потрапляти через кишковий тракт у кров і стимулювати ФГА-індуковану бласттрансформацію лімфоцитів периферичної крові [28].

НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ. Ще на початку XX сторіччя стало відомо, що лейкоцити деяких видів новонароджених тварин нездатні до розвитку фагоцитарної активності [15]. У ранньому постнатальному періоді розвитку паралельно з дозріванням клітинного імунітету відбувається становлення функціональної активності мононуклеарної фагоцитарної системи. На цей час нема єдиної точки зору щодо активності макрофагів у ранньому постнатальному онтогенезі. Є численні дані про функціональну неспроможність макрофагів на ранніх стадіях онтогенезу мавпи [50] та людини [22]. Проте, за дослідями [14] відмічається однотиповість фагоцитарної активності мононуклеарів у людини у неонатальному та статевозрілому періодах життя.

Функціональною особливістю макрофагів новонароджених є резистентність до дії ПГЕ₂, що деякою мірою полегшує виконання їх основної функції - презентації антигену та активації АГ-індукованого

утворення антитіл [48]. Проте ензимна система макрофагів, яка необхідна для обробки антигену в імуногенну форму у ранньому періоді постнатального життя, ще недостатньо активована. Макрофаги перинатального ексудату мають менш виразну активність лізосомальних ферментів [5] та більш високий рівень активності 5-нуклеотидази [7]. Недостатня функціональна активність мононуклеарних фагоцитів впливає на загальний стан клітинного імунітету [73]. Так, макрофаги, отримані у перші доби постнатального життя, у комбінації з Т-лімфоцитами дорослих індукують низький рівень синтезу γ -інтерферону. Проте макрофаги статевозрілих тварин у комбінації з Т-лімфоцитами новонароджених збільшують синтез γ -інтерферону більш ніж у 10 разів. У період новонародженості недостатній розвиток хемотаксису зумовлений не тільки дефіцитом Ca^{2+} , але й високими показниками співвідношення цАМФ/цГМФ [35].

У динаміці постнатального розвитку збільшується метаболічна активність нейтрофілів, що проявляється у стимуляції активності лужної та кислої фосфатази, мієлопероксидази, катіонних білків [83]. Протягом постнатального життя поряд зі зміною функціональної активності мононуклеарів збільшується здатність до фагоцитозу нейтрофільних лейкоцитів. У новонароджених щурят і мишенят поліморфноядерні лейкоцити можуть доводити фагоцитарну реакцію до завершення. Однак ця функція у ранньому періоді постнатального життя виражена менш інтенсивно, ніж у дорослих тварин [24]. Термін становлення фагоцитарної функції нейтрофільних лейкоцитів залежить від виду тварин. Так, у зрілонароджених морських свинок фагоцитарна реакція нейтрофілів уже на 2-гу добу постнатального життя не відрізняється від значень показників, що спостерігаються у статевозрілих тварин. У цуценят, які відносяться до незрілонароджених тварин, становлення фагоцитарної реакції нейтрофілів відбувається тільки на 21-шу добу постнатального онтогенезу.

Збільшення кількості фагоцитуючих лейкоцитів у перші доби після народження відбувається паралельно з наростанням колонізації умовно-патогенною мікрофлорою [13]. Іншою причиною, яка зумовлює підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів може бути становлення функції адгезії та хемотаксису [42]. Знижена здатність до хемотаксису у нейтрофілах новонародженої дитини, що може бути спричинена відсутністю синтезу F-активу після дії хемотаксичного пептиду чи сироватки, активованої зимозаном [71].

Таким чином, у ранньому постнатальному онтогенезі імунокомпетентність розвивається асинхронно у різних лімфоїдних органах, популяціях і субпопуляціях лімфоцитів і нейтрофілів. Строки становлення функцій імунної системи у ранньому постнатальному житті зумовлені генотипом.

FORMATION OF THE IMMUNE SYSTEM FUNCTION
IN EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS

Home and foreign literature concerning the formation of the immune system functions in early postnatal development has been analyzed. The analyzed data prove the fact that maturing of the functions does not take place simultaneously in various lymphoid organs, populations and subpopulations of lymphocytes and neutrophils. The time of the immune system functions formation in early ontogenesis depends on the genotype of human beings or animals.

Cherkasy Pedagogical Institute,
Ministry of Education of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баева Е.В., Никонова М.Ф. Модификация экспрессии поверхностных маркеров тимоцитов мышей разного возраста при стрессе // Изв. АН ССР Молдовы. Сер. биол. и хим. наук. - 1990. - № 6. - С. 35-40.
2. Баева Е.В. Функции иммунной системы при стрессовых воздействиях в раннем постнатальном онтогенезе : Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - Ленинград, 1991. - 34 с.
3. Баева Е.В., Никонова М.Ф. Фенотипические и функциональные проявления дифференцировки тимоцитов под влиянием острого стресса в раннем постнатальном онтогенезе // Иммунология. - 1991. - № 6. - С. 15-18.
4. Бобровник С.А., Лыщенко К.П., Бехало В.А. Формирование гуморального иммунного ответа на стафилококк у мышей // Физиол. журн. - 1988. - 34, № 6. - С. 18-23.
5. Зайцева Л.Г., Фаворская Ю.Н. Изменение функциональной активности клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы у мышей разного возраста // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1980. - № 11. - С. 576-578.
6. Кирзон С.С., Пушко Л.В., Алейникова И.В. и др. Показатели иммунного статуса здоровых детей // Иммунология. - 1989. - № 1. - С. 41-43.
7. Кирилличева Г.Б., Туманян М.А. Влияние возрастных особенностей мышей линии СВА на характер метаболических изменений в макрофагах при действии иммуномодуляторов // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1988. - № 2. - С. 45-47.
8. Попова Н.А., Киселев Ю.А. Исследование общего уровня иммуноглобулинов и естественных антител у коров и телят черно-пестрой породы // Сиб. вестн. с.-х. науки. - 1986. - № 4. - С. 59-65.
9. Степанова Г.Н., Соболев С.М. Сравнительное изучение антителообразования в онтогенетически детерминированной и экспериментально сформированной популяции кооперирующих клеток мышей // Онтогенез. - 1985. - 16, № 6. - С. 605-609.
10. Трунова Л.А., Шваук А.Н., Амирова Т.Г. и др. Изучение иммунного статуса новорожденных от здоровых и больных матерей // Иммунология. - 1989. - № 3. - С. 75-78.
11. Хаштов Р.М., Вербицкий М.Ш. Онтогенез иммунной системы // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. - М., 1986. - Т. 14. - 166 с.
12. Цырлова М.Г., Чеглякова В.В., Козлов В.А. Иммунодепрессивный эффект популяции клеток с различной эритропоэтической активностью у зародышей и новорожденных мышей // Онтогенез. - 1985. - 16, № 2. - С. 143-148.
13. Чернышева Л.И. Клинико-иммунологические особенности раннего периода адаптации в зависимости от характера микробной колонизации у новорожденных // Педиатрия. - 1988. - № 2. - С. 31-36.
14. Шестерина М.В., Климанская Е.В., Сосюра В.Х., Платов С.И. Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов у детей и подростков с различной бронхолегочной патологией // Там же. - 1990. - № 3. - С. 13-17.
15. Юрьевич В.А. О последовательной и внутриутробной передаче агглютинационной способности и об участии плода в выработке агглютининов при инфекции матери. - Дис. СПб. - 1902.
16. Юркина Н.А., Торбек-Шедько В.Э., Нечаев Ю.С. Морфологические и цитохимические особенности лимфоцитов периферической крови человека и животных в эмбриогенезе и по-

стнатальном периоде. - В кн.: Мезенхима и ее тканевые производные в эволюции и онтогенезе. - Пермь, 1973. - С. 64-66.

17. Ярилин А.А., Мирошниченко И.В., Шичков В.П. Иммунологические функции тимуса // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. - М., 1990. - Т. 23. - 188 с.
18. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. - К.: Наук. думка, 1991. - 243 с.
19. Asano K. Transfer T-cell mediated immunity to Hymenolepis nana from mother mice to their monates // Experientia. - 1992. - 15, № 48(1). - P. 67-71.
20. Amato M. Analitative changes of white blood cells and perinatal diagnosis of infection in high-risk preterm infants // Pediatr. Patol. - 1988. - 23, № 2. - P. 129-134.
21. Baeva E.V., Yesaylenko T.M. The state of the cellular immunity by stressing of animals in early ontogenesis // I-th. International Cong. ISNIM. - Florense, 1990. - C.
22. Barbeyri I., Salpietro D.C. Comportamento della fagocitosi monocitaria in epoca neonatale // Acta pediat. mediterr. - 1988. - 4, № 1. - P. 5-7.
23. Barton Beverly E. NB x FO factor a novel suppressor factor produced by fusion of neonatal spleen and nonsecreting myeloma // Cell Immunol. - 1988. - 115, № 2. - P. 228-245.
24. Ben-Dor M. Bactericidal activity of phagocytic cells in neonates // Harefual. - 1988. - 118, № 7. - P. 332-336.
25. Bjorklund M., Peterson S., Cantinho A. Ontogenic development of «Natural» and induced plague-forming isotypes in normal mice // Eur. J.Immunol. - 1985. - 15, № 10. - P. 1003-1007.
26. Buonocore G., Neri E., Guortesani E. et al. Concentration sietiche di ige nei primi giori di vita // Boll. soc. ital. biol. sper. - 1988. - 64, № 3. - P. 289-292.
27. Burton J.L. Variation in serum concentration of immunoglobulins G,A and M Canadian Holstein // J.Dairy Sci. - 1989. - 72, № 1. - P. 135-139.
28. Canseco K.S., Gmazdauskas F.C., Rajamahendran R., Dinson W.F. Culture of bovine morulae in media supplementant with immunoglobulins // Ibid. - 1988. - 71, № 10. - P. 2767-2771.
29. Ceredio R., Lynch F., Medvedzky J. Phynotipic analysis of mouse thymus development // Immunol. Res.. - 1988. - 7, № 4. - P. 265-278.
30. Cheng H., Sehon A.H., Delespesse G. Immuniregulation function of human cord blood lymphocytes on immunoglobulin production // Amer. J.Reprod. Immunol. - 1984. - 5, № 4. - P. 171-178.
31. Chandra R.K. Interactions between early nutrition and immune system // Ciba Found. Symp. - 1991. - 156. - P. 77-89.
32. Ching C.V., Ching N., Seto D.S., Hokama V. Relationships of prostoglandin levels and natural killer, cytotoxicity of mononuclear cells in cord blood // J.Med. - 1984. - 15, № 3. - P. 233-235.
33. Clabough D.L. Factors associated with failure of passive transfer of colostral antibodies in Standartbred foals // J.Vet. Intern. Med. - 1991. - 5(6). - P. 335-340.
34. Cooper M.D. Ontogeny of antibody - produsing cells // Antibodies: 9-th Int. Convoat. Immunol. Amherst. N.Y. - 1984. - P. 37-41.
35. Csorba S., Narodi L., Varda S. Activity and characteristics in inflamatory effector cells in newborn // Acta pediat. - 1984. - 25, № 1-2. - P. 39-53.
36. Duplay P., Zanski D., Allisson J.P. Distribution and ontogeny of CD2 expression by murine T cells // J.Immunol. - 1989. - 142, № 9. - P. 2998-3005.
37. Durandy A., Brami C., Gricelli C. Role of PGE2 in the induction of T lymphocyte suppressive activity in cord and mother blood // Amer. J.Reprod. Immunol. - 1984. - 6, № 2. - P. 68-69; 142, № 9. - P. 2998-3005.
38. Ebersole J.I., Steffen M.J. Aging effects on secretory IgA immune responses // Immunol. Invest. - 1989. - 18, № 1-4. - P. 59-68.
39. Forni L. Strain differenes in the postnatal development of the splenic lymphoid system // Ann. Inst. Pasteur. / Immunolog. - 1988. - 139. - P. 257-266.
40. Fowlkes B.J., Edison L., Mathieson B.J., Chused T.M. Early T lymphocytes. Differentiation in vivo of adult precursor cells // J.Exp. Med. - 1985. - 162, № 9. - P. 802-822.
41. Gerezynski R.M. Effect of neonatal injection with antibodies Leishmania mexicana on its growth in adult infect mice // Infect. and Immun. - 1988. - 56, № 5. - P. 1376-1381.
42. Harris M.S. Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence and chemotaxis following protein-caloris malnutrition in newborn rats // Pediatr. Res. - 1987. - 21(6). - P. 542-546.
43. Havran W.L., Allison J.P. Devepopmentally ordered appearance of thymocytes expressing different T cell antigen receptors // Nature. - 1988. - 335, № 6169. - P. 443-445.
44. Hayward A.R. Development of T cells with memory phynotype in infancy // Adv. Exp. Med Biol. - 1991. - 310. - P. 71-76.
45. Herberman R.B., Bruuda M.J., Djeu J.Y. et al. Immunoregulation and EK cells // Natural Killer Cells. - Amsterdam, 1982. - P. 37-52.
46. Herrod H.G. Evaluation of lymphocyte phenotype and phytohemag-glutinin responce in healthy very low birth weight infants // Clin. Immunopathol. - 1991. - 601, № 2. - P. 268-277.

47. *Iberbu C.C.* CD 5+ B cells in normal newborns and infants and in those with HIV and intrauterine infections // *Ann. N.Y.Acad. Sci.* - 1992. - 4, № 651. - P. 572-575.
48. *Ido M., Uno K., Inada K. et al.* Ontogeny of Macrophage function // *Dev. and Comp. Immunol.* - 1985. - 9, № 4. - P. 719-725.
49. *Ito K., Bonneville M., Takagaki Y., Nakanishi N., Kanagawa O.* Different T cell receptors are expressed on thymocytes at different stages of development // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1989. - 86, № 2. - P. 631-635.
50. *Jackson J.C.* Postnatal changes in lung phospholipids in alveolar macrophages in term newborn monkeys // *Pediatr. Physiol.* - 1988. - 73(3). - P. 289-300.
51. *Katsume C., Fernandes G., Imabuchi K. et al.* Strain differences in the early development of the thymus-dependent cells // *Microbiol. and Immunol.* - 1989. - 33, № 4. - P. 313-328.
52. *Kimoto H., Shirasawa T., Takemori T.* B cell precursors are present in the thymus during early development // *Eur. J.Immunol.* - 1989. - 19, № 1. - P. 97-104.
53. *Klaus G.G.B., Hawrylowics C.M.* Cell-cycle control in lymphocyte stimulation // *Immunology Today.* - 1984. - № 5. - P. 15-19.
54. *Labor P.A., Stoll A.M., Adams S., Herenberg L.A.* Permanent alteration of the murine Ly-IB receptore due to selective animals // *Eur. J.Immunol.* - 1989. - 19, № 3. - P. 501-506.
55. *Landesberg R., Fallon M., Insel R.* Alterations in helper induced and suppressor-induced T-cell subsets in human neonatal blood // *Immunol.* - 1988. - 65, № 2. - P. 323-325.
56. *Levin D.* Antigen presentation by neonatal murine spleen cells // *Cell. Immunol.* - 1989. - 120, № 1. - P. 132-144.
57. *Lilija G., Winbladh B., Vedin I., Petrini B.* Cord blood T lymphocyte subpopulations in premature and full-term infants // *Int. Arch. Allergy and Immunol.* - 1984. - 75, № 3. - P. 273-275.
58. *Lockwood J.F.* Spleen natural killer from iron-dificient rat pups manifest an altered ability to be stimulated by interferon // *J.Nutr.* - 1988. - 118(20. - P. 1558-1563.
59. *Marier T., Holda J.H., Claman H.N.* Murine natural suppressor cells in the newborn, in bone marrow and after cyclophosphatide genetic variations and depedence on 17N-B // *J.Immunol.* - 1989. - 142, № 2. - P. 491-498.
60. *Nahm Moon H., Takes P.A., Bowen M.S., Macke K.A.* Subpopulation of B lymphocytes in germinal centrs // *Immunol.* - 1989. - 21, № 3. - P. 201-208.
61. *Nahmians A.* IgA-secreting cells blood of premature and term infants: normal development and effect of intrauterine infections // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 1991. - 310. - P. 59-69.
62. *Neisen E.* Plasma IgG and IgG 2a in female and their off spring during the period of colostrum production // *Z.Versuchstierkd.* - 1985. - 27, № 1. - P. 17-22.
63. *Notarangelo L.D., Nanina P., Imberti L.* Neonatal T4+ lymphocytes: analysis of the expression of 4B4 and 2H4 antigens // *Clin. Immunol. and Immunopathol.* - 1988. - 46, № 1. - P. 61-66.
64. *Novata-Silva E.* Immune responses during human schitosomiasis monsoni // *Scand. J.Immunol.* - 1992. - 35(4). - P. 429-437.
65. *Okada S., Strober S.* Splenn from adult mice given total lymphoid mice have similar regulation effects in the mixed eocyte reaction // *J.Immunol.* - 1982. - 129. - P. 1892-1897.
66. *Owen J.J.* B lymphopoiesis in mammalian ontogeny // *Ann. Immunol.* - 1984. - 135, № 2. - P. 192-195.
67. *Owen J.J., Jenkinson E.J.* Regulatory factors in lymphoid development // *Brit. Med. Bull.* - 1989. - 45, № 2. - P. 350-360.
68. *Papadoginnakis N., Johnsen S.A., Olding L.B.* Strong prostaglandin associated suppression of the proliferation of human maternal lymphocytes linked to T versus T cell intraactions and differential PGE2 sensitivity // *Clin. and Exp. Immunol.* - 1985. - 61, № 1. - P. 125-134.
69. *Rollwagen F.M., Stutman O.* Ontogeny of culture-generation suppressor cells // *J.Exp. Med.* - 1979. - 150. - P. 1359-1366.
70. *Rosser B.J.* Cellular mechanisms in neonatal and adult tolerance // *Immunol. Rev.* - 1989. - № 107. - P. 179-202.
71. *Sacchi F., Augustine N., Coello M.M., Morris E.Z.* Abnormality in action polymerisation associated with defective chemotaxis in neutrophils from neonates // *Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.* - 1987. - 84, № 1. - P. 32-39.
72. *Saito S.* Ontogenic development of human killer cells and lymphokine activated killer cells // *Pippon Sanka Fujinka Jakkai Zasshi.* - 1987. - 39, № 4. - P. 591-598.
73. *Schibler K.R.* Defective production of interleukin-6 by monocytes: a possible mechanism underlying several host defense deficiencies of neonates // *Pediatr. Res.* - 1992. - 14, № 2. - P. 135-139.
74. *Schore C.E., Osburn B.I., Zasper D.E.* Comparative studies on peripheral blood and milk lymphocytes // *Ruminant Immune Syst. N.Y., London.* - 1981. - P. 761-768.
75. *Scolley R., Wilson A., D'Amico A.* Developmental status and reconstitution potential of subpopulations of murine thymocytes // *Immunol. Rev.* - 1988. - № 104. - P. 81-120.

76. Scudeletti M., Torrielli F., Pende D. et al. Human T cells in cord bloods // Cell. Immunol. - 1984. - 88, № 2. - P. 512-530.
77. Shinner M., Marbrook J. Effect of Interleukin-2 of fetal thymocytes in organ cultures: Generation of lymphokine activated killer cells // Cell Immunol. - 1988. - 112, № 10. - P. 104-111.
78. Shortman K., Scollay R., Willson A., Chen W. Mature and immature thymocytes // 6th Int. Congr. Immunol. - 1986. - P. 95-104.
79. Streilein J.W. suppressor cells are necessary for tolerance // Transplant. Proc. - 1985. - 17, № 1. - P. 1558-1560.
80. Szewczuk M.R., Hag J.A., Klan R.H., Green-Johnson L. Conserved promary anti-(4-hidroxy-3-nitrophnyl) acetil antibody responce with age systemic and micosal tissues // Immunol. Invest. - 1989. - 18, № 1-4. - P. 602-609.
81. Teale J.M., Landereth K.S. Effect of growth and differentiation stimull on the development of antigen-responsive B cells in fetal liver // Cell Immunol. - 1988. - 177, № 2. - P. 389-398.
82. Thiele H.G., Keeh F., Kashon A. Postnatal distribution profiles of Thy-1+ and RT6+ cells in the peripheral lymphoides of DA rats // Transplant. Proc. - 1987. - 13, № 3. - P. 3157-3160.
83. Trajkovic S. Characteristics of oxidative metabolism and secretion in polymorphonuclear leukocytes in prenatue infants // Med. Pregl. - 1987. - 40, № 7. - P. 327-329.
84. Tuboby S. Intestinal absorption of colostral lymphoid cells in newborn pigles // Vet. Immunol. Immunopathol. - 1988. - 20, № 1. - P. 75-85.
85. Zaleski M.B. Evidence that class I-restricted response to Thy-1 antigen requieres L3T4+cells and macrophages but not Lyt-2+ cells // Trasplantation. - 1989. - № 6. - P. 1089-1092.

Черкас. пед. ін-т
М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 21.03.94