

## **ПАТОГЕНЕЗ, ПАТОЛОГИЯ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ**

УДК: 571.27

DOI:

Поступила в редакцию 10.03.2016

Принята в печать 28.11.2016

### **Для цитирования:**

*Гришина Е. А. Роль цитокинов в развитии иммунитета при гельминтозах // Российский паразитологический журнал. – М., 2016. – Т.38. – Вып. 4. – С.*

### **For citation:**

*Grishina E. A. The role of cytokines in the immunity development at helminthiasis. Russian Journal of Parasitology, 2016, V.38, Iss.4, pp.*

## **РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ИММУНИТЕТА ПРИ ГЕЛЬМИНТОЗАХ**

### **Гришина Е. А.**

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1, gelana2010@yandex.ru

### **Реферат**

Межклеточные и межмолекулярные взаимодействия при формировании противопаразитарного иммунитета играют значительную роль. Такие взаимодействия осуществляются, как правило, с помощью гуморальных сигнальных молекул – цитокинов.

Целью настоящей обзорной работы было определить роль цитокинов в индукции иммунопатологии при гельминтозах для последующего усовершенствования методов профилактики, диагностики и лечения этих заболеваний.

Результаты и обсуждение. Как показывают исследования, наиболее важным функциональным свойством цитокинов является их участие в регуляции развития и поведения клеток-эффекторов иммунной системы, в поддержании гомеостаза, в управлении гиперчувствительностью и воспалительными процессами, а также в развитии иммунопатологического повреждения тканей и органов [2]. Как оказалось, из четырех основных молекул, выработка которых вызывает клеточную гибель, гельминты сами стимулируют продукцию в организме хозяина такого цитокина, как фактор некроза опухоли (TNF-альфа).

Цитокины также могут привлекать клетки и создавать клеточные инфильтраты по типу поздней фазы аллергии немедленного типа с накоплением эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов. Цитокины направляют дифференцировку Т-клеток по Th2-пути, которые в свою очередь выделяют новую серию цитокинов и ферментов, что в итоге обеспечивает разрушение паразита.

IL-4 наиболее сильно активирует дифференцировку Th2, усиливает накопление тучных клеток, эозинофилов, индуцирует переключение синтеза IgG<sub>1</sub> на IgG<sub>4</sub> и IgE, индуцирует выброс гистамина и еще целый ряд биологически активных молекул тучными клетками и, таким образом, играет важную роль в развитии реакций гиперчувствительности I типа. То есть, IL-4 опосредованно,

через активацию Th2 -иммунного ответа, иногда способствует спонтанному изгнанию некоторых нематод из кишечника [9, 14, 12].

Как оказалось, гельминты активируют выработку IL-10, который подавляет продукцию  $\gamma$ -интерферона Т-хелперами 1 типа и обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим и иммунодепрессивным эффектом.

Таким образом, необходимо расшифровать еще многие факторы и механизмы индукции или подавления иммунитета, запуска иммунопатологических процессов при гельминтозах, в которых участвуют цитокины. Их целенаправленное применение в профилактических мероприятиях и терапии гельминтозов позволит существенно повысить эффективность борьбы с последними и снизить риск развития патологических процессов.

**Ключевые слова:** гельминтозы, иммунитет, эволюционная иммуномодификация, цитокины, иммунопатология.

*Целью* настоящей обзорной работы было определить роль цитокинов в индукции иммунопатологии при гельминтозах для последующего усовершенствования методов профилактики, диагностики и лечения этих заболеваний.

Наиболее полному иммунологическому изучению до последнего времени подвергались гельминтозы, вызываемые тканевыми гельминтами (трихинеллез, эхинококкоз, описторхоз, филяриатозы, ларвальные тениидозы и др.). Значительно меньше имеется исследований по механизмам индукции клеточного и гуморального иммунитета, а также процессов иммунопатологии при полостных кишечных гельминтозах, в том числе с мигрирующими стадиями (аскаридозе, токсокарозе, трихоцефалёзе, энтеробиозе, анкилостомозе и др.).

Как показали наблюдения, естественная иммунизация организма хозяина при полостных гельминтозах осуществляется, в первую очередь, не за счет непосредственного контакта инвазионных стадий гельминта с клетками и тканями хозяина, а за счет секреторно-экскреторных продуктов, выделяемых ими в процессе жизнедеятельности, а также за счет антигенов, высвобождающихся из тканей паразитов в случае их гибели и распада.

Продукты жизнедеятельности гельминтов, так называемые секреторно-экскреторные продукты (СЭП), а также измененные в процессе патогенеза (дистрофия, воспаление, некроз) белки и клетки хозяина становятся мощным иммунным стимулом, являясь патогенами и включающими механизмы общего и местного иммунитета [2]. При этом активируются и гуморальные, и клеточные механизмы как неспецифического (комплемент, фагоцитоз и т.п.), так и специфического (В- и Т-системы) иммунитета, которые направлены на элиминацию паразитов.

Преобладание одних механизмов и угнетение других, поэтапная смена их интенсивности в течение всей инвазии делает иммунитет при гельминтозах с одной стороны - уникальным, а с другой стороны - необычно слабым и кратковременным, полиморфным и, как результат- низко-специфичным.

Клетки иммунной системы связаны сложной сетью межклеточных взаимодействий, которые играют ключевую роль на разных этапах становления и функционирования иммунной системы. Межклеточные взаимодействия осуществляются как через непосредственный контакт клеток, так и посредством гуморальных сигнальных молекул – цитокинов. Цитокины вырабатываются преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишены специфичности в отношении антигенов и являются медиаторами межклеточных

коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях.

Важным функциональным свойством цитокинов является регуляция развития и поведения клеток-эффекторов иммунной системы. Таким образом, они участвуют в поддержании гомеостаза, в управлении гиперчувствительностью и воспалительными процессами и в некоторых случаях могут способствовать развитию острого или хронического повреждения тканей и органов [2].

Известна роль апоптоза в развитии иммунопатологии при гельминтозах. Как оказалось, из четырех основных молекул, выработка которых вызывает клеточную гибель, гельминты сами стимулируют продукцию в организме хозяина такого цитокина, как фактор некроза опухоли (TNF-альфа), хотя считается, что синтез TNF-альфа применяется хозяином как защитный иммунный ответ при большинстве гельминтозов, направленный на индукцию апоптоза в тканях паразита [5, 10, 11].

Было установлено, что в организме хозяина при шистосомозах, фасциолезе, эхинококкозе с целью защиты гепатоцеллюлярных повреждений, вызванных яйцами паразитов, происходит повышение выработки макрофагами хозяина TNF-альфа [13, 6, 7]. Для чего стимулируют выработку TNF-альфа сами гельминты, пока неясно.

Цитокины также могут привлекать клетки и создавать клеточные инфильтраты по типу поздней фазы аллергии немедленного типа с накоплением эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов. Эозинофилы – основные эффекторы противопаразитарного иммунитета, которые с помощью своих низкоафинных рецепторов прикрепляются к IgE-антителам, связанным с гельминтами, дегранулируют и выделяют следующие цитокины – IL-1,-3,-4,-5,-6,-8 и др., а также главный основной белок, катионный белок, пероксидазу, анионы супероксида, которые лизируют кутикулу гельминтов. Цитокины при этом привлекают клетки, вследствие чего возникают клеточные инфильтраты по типу поздней фазы аллергии немедленного типа с накоплением эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов, Th2, выделяющих новую серию цитокинов и ферментов, что в итоге обеспечивает разрушение паразита.

Цитокины также направляют дифференцировку T-клеток по Th2- пути, которые в свою очередь выделяют новую серию цитокинов и ферментов, что в итоге обеспечивает разрушение паразита. По-видимому, гельминты могут уничтожить и макрофаги, если бы были активированы лимфокинами, которые продуцируют Th1 -клетки, но, как известно, T-хелперы каждого типа способны ингибировать активацию T-хелперов другого типа с помощью продуцируемых цитокинов, определяя тем самым вид преобладающего иммунитета: клеточного – для внутриклеточных паразитов, и гуморального – для внеклеточных. Элиминация гельминтов из кишечника хозяина происходит, по-видимому, только при совместном действии антител и стимулированных лимфокинами бокаловидных клеток слизистой кишечника, выделяющих муцин [1].

Пусковыми механизмами активации Th2 -ответа при гельминтозах являются растворимые метаболиты и компоненты мембран (кутикула или тегумент) инвазионных или мигрирующих личинок и взрослых стадий паразита. Полагают, что антигены гельминтов, находящиеся в промежуточных концентрациях, презентированные В-лимфоцитами, при взаимодействии с CD4+ -клетками стимулируют преимущественно продукцию следующих цитокинов - IL-4, IL-5, IL-10, и, в результате, индуцируют Th2 -тип иммунного ответа. Эти же цитокины оказывают активирующее действие на «свою» суб- популяцию.

IL-4 наиболее сильно активирует дифференцировку Th2, усиливает накопление тучных клеток, эозинофилов, индуцирует переключение синтеза IgG<sub>1</sub>

на IgG<sub>4</sub> и IgE, индуцирует выброс гистамина и еще целый ряд биологически активных молекул тучными клетками и, таким образом, играет важную роль в развитии реакций гиперчувствительности I типа. То есть, IL-4 опосредованно, через активацию Th2 -иммунного ответа, иногда способствует спонтанному изгнанию некоторых нематод из кишечника [9, 14, 12].

Как оказалось, гельминты активируют выработку IL-10, который подавляет продукцию  $\gamma$ -интерферона Т-хелперами 1 типа и обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим и иммунодепрессивным эффектом, поэтому играет важную роль при адаптации гельминтов в организме хозяина и предотвращении их само- изгнания.

Кроме того, Th2 сами продуцируют IL-10, главная роль которого – это ингибирование избыточного синтеза про- воспалительных цитокинов - IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, ФНО- $\alpha$  и др. [8, 3]. По-видимому, именно благодаря своим потенциальным иммуно- супрессивным и противовоспалительным свойствам IL-10 играет важную роль при адаптации гельминтов в организме хозяина и предотвращении их самоизгнания. Этот вопрос также еще недостаточно изучен [8].

Локализация эозинофилов около паразитов и усиление их анти-паразитарных функций также связана с массивным высвобождением Т-лимфоцитами хемотаксических факторов. Т-лимфоциты способны с помощью продукции IL-5 дополнительно стимулировать «производство» эозинофилов в костном мозге. Эозинофилы привлекаются к паразиту хемотаксическими факторами, которыми служат лимфокины (из сенсibilизированных антигеном лимфоцитов), производные насыщенных жирных кислот из сенсibilизированных тучных клеток. Эозинофилы прилипают к кутикуле или тегументу паразита благодаря обволакивающим его антителам, к которым у гельминта имеются рецепторы, дегранулируют и выделяют ряд ферментов, некоторые из которых ( супероксид -O<sub>2</sub> и фосфолипаза-B ) вызывают деструкцию тегумента, приводящую к гибели паразита, а другие- гистаминаза и фосфолипаза-D, нейтрализуют амины тучных клеток, снимая таким путем аллергическую реакцию [4].

Выявлена активность цитокинов и в работе НК-клеток (натуральные киллеры) против внеклеточных макропаразитов (гельминтов), но только на самых ранних стадиях после заражения. Как оказалось, активность НК-клеток увеличивается в 20-100 раз, когда на них действуют такие цитокины, как IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  или IL-12. Сочетание IL-12 с TNF- $\alpha$  может вызвать усиление продукции IFN- $\gamma$  естественными киллерами. Механизм распознавания антигенов НК-клетками ещё недостаточно изучен, однако установлено, что они избирательно убивают клетки-мишени с низким уровнем молекул МНС класса I на своей поверхности [1].

### **Заключение**

Таким образом, необходимо расшифровать еще многие факторы и механизмы индукции или подавления иммунитета, запуска иммунопатологических процессов при гельминтозах, в которых участвуют цитокины, так как их целенаправленное применение в профилактических мероприятиях и терапии гельминтозов позволит существенно повысить эффективность борьбы с последними и снизить риск развития патологических процессов.

### **Литература**

1. Койко Р. Иммунология: учебное пособие/ Р.Койко, Д.Саншайн, Э. Бенджамини; пер. с англ. А.В. Камаева, А.Ю. Кузнецовой под ред. Н.Б. Серебряной.- М.: Издательский центр «Академия», 2008.- 368 с.

2. Лазарева Ю.Б., Филиппова А.В., Романова Л.М., Гришина Е.А. Актуальные проблемы подавления иммунитета при гельминтозах // *Фундаментальные науки и практика. Сборник научных трудов.*, РФ, 2010, вып. 2, С. 70 – 71.
3. Меньшиков И.В., Бедулева Л.В. Введение в иммунологию.- М.- Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2010.- 140 с.
4. Озерецковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // *Мед. паразитология и паразитарные болезни.* — 2000. — № 4. — С. 9-14.
5. Adewusi O.I., Nix N.A., Lu X. e.a. Schistosoma mansoni: relationship of tumor necrosis factor- $\gamma$  to morbidity and collagen deposition in chronic experimental infection // *Exp. Parasitol.* . 1996. . Vol. 84. . P. 115-123.
6. Dai W.J., Gottstein B. Nitric oxide-mediated immunosuppression following murine Echinococcus multilocularis infection // *Immunology.* . 1999. . Vol. 97, № 1. . P. 107.16.
7. Davies S.J., Lim K.C., Blank R.B. e.a. Involvement of TNF in limiting liver pathology and promoting parasite survival during schistosome infection // *Int. J. for Parasitol.* . 2004. . Vol. 34, № 1. . P. 27.36.
8. Estaquier J., Marguerite M., Sahuc F. e.a. Interleukin 10-mediated T cell apoptosis during the T helper type 2 cytokine response in murine Schistosoma mansoni parasite infection // *Eur. Cytokine Netw.* . 1997. . Vol. 8. . P. 153-160.
9. Fallon P.G., Smith P., Dunne D.W. Type 1 type 2 cytokine producing mouse CD4+ and CD8+ cells in acute Schistosoma mansoni infection // *Eur. J. Immunol.* . 1998. . Vol. 28. . P. 1408-1416.
10. Garside P., Sands W.A., Kusel J.R. e.a. Is the induction of apoptosis the mechanism of the protective effects of TNF alpha in helminth infection? // *Parasite Immunol.* . 1996. . Vol. 18, № 3. . P. 111-113.
11. King C.L., Malhotra I., Mungai P. e.a. Schistosoma haematobium-induced urinary tract morbidity correlates with increased tumor necrosis factor-alpha and diminished interleukin-10 production // *J. Infect. Dis.* . 2001. . Vol. 184, № 9. . P. 1176-1182.
12. Lundy S.K., Lerman S.P., Boros D.L. Soluble egg antigen-stimulated T helper lymphocyte apoptosis and evidence for cell death mediated by FasL+ T and B cells during murine Schistosoma mansoni infection // *Infection and Immunity.* . Vol. 69, № 1. . 2001. . P. 271-280.
13. Osman M.M., Abo-El-Nazar S.Y. IL-10, IFN-gamma and TNF-alpha in acute and chronic human fascioliasis // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* . 1999. . Vol. 29, № 1. . P. 13.20.
14. Rumbley C.A., Zekavat S.A., Sugaya H. e.a. The schistosome granulema: characterization of lymphocyte migration, activation and cytokine production // *J. Immunol.* . 1998. . Vol. 161. . P. 4129-4137.
- 15.

#### References

1. Koyko R., Sanshayn D., Bendzhamini E. Immunology: tutorial. (Russ. ed.: Kamaev A.V., Kuznetsova A. Yu., *Immunologiya: uchebnoe posobie.* М., 2008, Akademiya, 368 p.). (In Russian).
2. Lazareva Yu. B., Filippova A.V., Romanova L.M., Grishina E.A. Actual problems of immunity suppression at helminthiasis. *Fundamental'nye Nauki i Praktika. Sbornik Nauchnyh Trudov* [Proceedings: Fundamental Sciences and Practice], 2010, vol. 2, pp. 70 – 71. (In Russian).

3. Men'shikov I.V., Beduleva L.V. *Vvedenie v immunologiyu*. [Introduction to Immunology], 2010, Moscow- Izhevsk, Publ. «Regular and Chaotic Dynamics», 140 p. (In Russian).
4. Ozeretskoyanskaya N.N. Organ pathology at the chronic stage of tissue helminthiasis: role of blood and tissue eosinophilia, immunoglobulinemia E, G4 and the immune response inducing factors. *Med. Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. [Medical Parasitology and parasitic diseases], M., 2000, no.4, pp. 9-14 (In Russia).
5. Adewusi O.I., Nix N.A., Lu X. e.a. Schistosoma mansoni: relationship of tumor necrosis factor- $\gamma$  to morbidity and collagen deposition in chronic experimental infection. *Exp. Parasitol.*, 1996, vol. 84, pp. 115-123.
6. Dai W.J., Gottstein B. Nitric oxide-mediated immunosuppression following murine Echinococcus multilocularis infection., *Immunology*, 1999, vol. 97, no. 1, pp. 107-116.
7. Davies S.J., Lim K.C., Blank R.B. e.a. Involvement of TNF in limiting liver pathology and promoting parasite survival during schistosome infection., *Int. J. for Parasitol.*, 2004, vol. 34, no. 1, pp. 27-36.
8. Estaquier J., Marguerite M., Sahuc F. e.a. Interleukin 10-mediated T cell apoptosis during the T helper type 2 cytokine response in murine Schistosoma mansoni parasite infection., *Eur. Cytokine Netw*, 1997, vol. 8, pp. 153-160.
9. Fallon P.G., Smith P., Dunne D.W. Type 1 type 2 cytokine producing mouse CD4+ and CD8+ cells in acute Schistosoma mansoni infection, 1998, *Eur. J. Immunol.*, vol. 28, pp. 1408-1416.
10. Garside P., Sands W.A., Kusel J.R. e.a. Is the induction of apoptosis the mechanism of the protective effects of TNF alpha in helminth infection? *Parasite Immunol.*, 1996, vol. 18, no. 3, pp. 111-113.
11. King C.L., Malhotra I., Mungai P. e.a. Schistosoma haematobium-induced urinary tract morbidity correlates with increased tumor necrosis factor-alpha and diminished interleukin-10 production, *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 184, no. 9, pp. 1176-1182.
12. Lundy S.K., Lerman S.P., Boros D.L. Soluble egg antigen-stimulated T helper lymphocyte apoptosis and evidence for cell death mediated by FasL+ T and B cells during murine Schistosoma mansoni infection, *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, no. 1, pp. 271-280.
13. Osman M.M., Abo-El-Nazar S.Y. IL-10, IFN-gamma and TNF-alpha in acute and chronic human fascioliasis. *J. Egypt. Soc. Parasitol.*, 1999, vol. 29, no. 1, pp. 13-20.
14. Rumbley C.A., Zekavat S.A., Sugaya H. e.a. The schistosome granulema: characterization of lymphocyte migration, activation and cytokine production. *J. Immunol.*, 1998, vol. 161, pp. 4129-4137.

**Russian Journal of Parasitology, 2016, V. 38, Iss. 4**

DOI:

Received 10.03.2016

Accepted 28.11.2016

## **THE ROLE OF CYTOKINES IN THE IMMUNITY DEVELOPMENT AT HELMINTHIASIS**

**Grishina E. A.**

SBEI FVE Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, 125993 Moscow, 2/1 Barrikadnaya St., build. 1, gelana2010@yandex.ru

## **Abstract**

Intensive development of the parasitic diseases immunology in the past decade allows making a definite conclusion about the features of the immune response formation in helminthiasis and its key problems, such as short duration, low-efficiency and the ability to cause the development of immunopathological processes.

**Objective of research:** The aim of this review was to identify most significant stages of helminthiasis immunogenesis which can cause its low protective ability, and for which further comprehensive study of modern molecular biologists, geneticists, biochemists, immunologists and parasitologists should be held to clarify the immunopathology induction mechanisms and improve methods of prophylaxis, diagnosis and treatment of these diseases.

**Results and discussion.** Studies have revealed that the main condition for relationship building in the system "parasite-host" is the presence of protection mechanisms in helminths against exposure to the host's immune system and immunomodulation mechanisms up to the complete immunosuppression in host.

Products of helminths vital activity, so-called secretory-excretory products (SEPs), as well as changed in the process of pathogenesis host proteins and cells become a powerful immune stimulus and activate mechanisms for general and local immunity.

The following defense mechanism in helminthiasis is the most effective: participation of IgE antibodies class and IgG2 subclass which play a major role in the activation of cell adhesive activity; influence of cytotoxic T cells (T killer cells, CD8+ -cells); involvement of macrophages, activated with T-cells; work of induced effector cells (eosinophils, neutrophils, mast cells, platelets, etc.), and the results of natural killer (NK) and regulating Treg- lymphocyte population (CD4 + CD25 + -cells) activity.

It was shown that helminthiasis is accompanied by oxidative stress, which is characterized by decreased activity of catalase, superoxide dismutase, and an increase of lipid peroxidation products, which may cause primary DNA damage underlying in gene and chromosomal mutations that is shown in prior studies.

Parasites metabolites have a cytotoxic effect on somatic, generative and immune cells of host, causing the increase of apoptotic cells among them.

Theoretical significance of the data on identification problems of helminthiasis immunology is undoubted. Its practical implementation offers the significant increase in the effectiveness of helminthiasis prevention and control.

**Keywords:** helminthiasis, immunity, evolutionary immunomodification, cytokines, immunopathology.