



Структурные особенности иммунного ответа организма кур при кокцидиозе

Илья Михайлович Бирюков¹, Татьяна Михайловна Бирюкова²

¹Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства (ВНИВИП) – филиал ФГБНУ Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» Российской академии наук; ²ОБУ «Старорусская межрайонная ветеринарная лаборатория», г. Старая Русса

Аннотация: За последние 20 лет накоплено значительное количество экспериментальных и практических знаний, охватывающих различные аспекты иммунитета при паразитарных заболеваниях. На практике доказано значение гуморальных и клеточных факторов иммунного ответа при многих паразитарных заболеваниях, одни связаны с деятельностью Т-системы, другие – В-системы иммунитета. Но при этом многие вопросы паразито-хозяйственных отношений все еще недостаточно изучены. Это справедливо и в отношении иммунобиологических вопросов при кокцидиозе кур. Поскольку иммунный ответ птицы на патогенное воздействие кокцидий представляет собой сложный процесс активации защитных реакций, как на локальном, так и на системном уровне, то лучшее понимание иммунобиологических отношений между паразитом и хозяином открывает новые возможности не только в детальной идентификации видов эймерий, но и в разработке новых инструментов контроля инвазии, которые особенно актуальны в сегодняшнюю постантибиотиковую эпоху.

Ключевые слова: кокцидиоз, эймерия, иммунный ответ, цитокины, Т-клетки.

Для цитирования: Бирюков, И.М. Структурные особенности иммунного ответа организма кур при кокцидиозе / И.М. Бирюков, Т.М. Бирюкова // Птицеводство. – 2022. – № 1. – С. 73-81.

doi: 10.33845/0033-3239-2022-71-11-73-81

Введение. Опыт стран с развитой птицеводческой промышленностью свидетельствует о больших возможностях этой отрасли в деле обеспечения населения полноценными продуктами питания, поэтому перед отечественной птицеводческой отраслью поставлены задачи добиться максимальной сохранности и увеличения продуктивности птицеполовья. Опираясь на современные тенденции развития птицеводческой отрасли, направленные на получение от птицы дополнительной продукции, необходимо снизить экономические потери при выращивании, связанные с инфекционными и паразитарными заболеваниями.

Среди инвазионных заболеваний молодняка птиц особое место занимает кокцидийная инвазия, наносящая птицеводству существенный экономический урон. Приблизительные ежегодные потери от этого заболевания в миро-

вом масштабе оцениваются более чем в 13 млрд. долл. США [1].

Изучение объективно существующих закономерностей течения кокцидиоза кур способствует разработке современных, рациональных, научно-обоснованных мер ликвидации и профилактики этого заболевания.

Иммунный ответ при кокцидийной инвазии считается нестерильным, с продолжительностью от 50 до 60 дней. Доказано, что ранее переболевшие кокцидиозом животные становились невосприимчивы к повторным заражениям, но возникающий иммунный ответ является строго специфичным [2]. Говоря про иммунитет при кокцидиозе, стоит отметить то, что кокцидии обладают тропизмом по отношению к определенным областям кишечника кур, и поэтому ответная иммунная реакция организма будет носить локальный характер.

Поскольку жизненный цикл эймерий – сложный биологический процесс, состоящий из внеклеточной и внутриклеточной стадий развития, иммунные ответы хозяина довольно разнообразны и сложны.

Иммунный ответ на патогенное воздействие кокцидий стимулируется агамными стадиями развития паразита и впоследствии усиливается и поддерживается повторным воздействием ооцист. Поэтому постоянная рециркуляция ооцист является решающим фактором развития продолжительного защитного иммунитета.

Большой вклад в изучение и понимание основных механизмов иммунитета птиц к кокцидийной инвазии внесли Long и Rose, в своих исследованиях они освещали проблему специфичности иммунитета и возможность развития перекрестного иммунного ответа между разными видами кокци-



дий. Также в их исследованиях были приведены четкие доказательства того, что при кокцидиозе вырабатывается широкий спектр иммунных реакций организма, как на локальном, так и на системном уровнях, а при изучении влияния кокцидийной инвазии на организм кур поднимались вопросы, касающиеся клеточного и гуморального иммунитета, а также функций различных субпопуляций Т-клеток [3].

Как было сказано выше, кокцидии кур обладают тропизмом по отношению к эпителиальным клеткам кишечника, что обуславливает развитие локальных иммунных реакций в кишечнике, точнее, в его слизистых оболочках.

Особенности иммунных реакций кишечника птиц. Защитные реакции слизистой кишечника птиц, в основном, представлены двумя группами: 1) секреция муцина, как основного защитного барьера между эпителиальными клетками и содержимым кишечника; 2) иммунные реакции, связанные с приобретенным и врожденным иммунным ответом.

Основной особенностью иммунитета слизистых оболочек является выработка мукозального иммунитета, основное звено которого представлено мукозоассоциированной лимфоидной тканью (MALT). Исходя из анатомической локализации барьерных тканей организма, MALT подразделяется на ряд подуровней: носоглоточная лимфоидная ткань (NALT); лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (BALT) и кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань (GALT) [4]. Поскольку, в отличие от млекопитающих, у кур лимфатическая система представлена лимфоидной тканью, рассредоточенной по всему организму, которая отвечает за сложные специфические механизмы взаимодействия между гумораль-

ным и клеточным иммунитетом посредством антигенпрезентирующих (APC), эфферентных и иммунорегуляторных клеток, то MALT образует первую линию защиты при попадании в организм патогенов различной этиологии [5].

В связи с тем, что эймерии являются кишечными паразитами, за основные иммунные реакции при воздействии этого паразита на организм отвечает GALT и обеспечивает защиту организма от патогенов в трех направлениях: процессинг антигена и иммуногенная презентация эпитопа; формирование антител к кишечным патогенам; костимуляция клеточно-опосредованных иммунных реакций [6]. Непосредственно за распознавание эймерий как чужеродных агентов и активацию защитных иммунных реакций в GALT отвечают дендритные клетки (DC), микроскладчатые клетки (М-клетки), макрофаги, $\gamma\delta$ Т-лимфоциты.

Лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) кур, выделяет элементы, входящие в центральное и эфферентное звено иммунного ответа.

Элементы центрального звена, представленные дивертикулом Меккеля, пейровыми бляшками, слепок кишечными миндалинами, отвечают за начальную стадию процессинга антигена и выработку Т-регуляторных клеток и клеток эфферентного звена иммунного ответа (Т-хелперы, плазматические клетки, Т-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты, тканевые макрофаги (МФ), NK cells – естественные киллеры), а также клеток иммунологической памяти.

Процесс распознавания и презентации антигена по большей части происходит в пейровых бляшках. В этой области имеется большое скопление лимфоцитов,

которые после своей активации мигрируют в собственную пластину слизистой кишечника, являющуюся одним из элементов эфферентного звена иммунитета.

Транспортировка патогена в собственную пластину слизистой кишечника происходит с помощью М-клеток путем эндоцитоза, что приводит к энудации антигенных элементов, активизируя IgA-опосредованный защитный ответ.

Поверхность кишечного эпителия покрыта гелеобразным вязкоупругим слоем слизи, состоящим из высокомолекулярных гликопротеинов (муцин), которые непрерывно вырабатываются бокаловидными клетками; этот слой выполняет функцию физического барьера против различных патогенов и участвует в иммунных реакциях [7]. Также в ЖКТ кур присутствуют и другие элементы неспецифического иммунного ответа, такие как лизоцимы, микрофлора, желудочные секреты, желчные соли и эндогенные катионные пептиды (антимикробные пептиды) [8]. Антимикробные пептиды (AMPs) у кур представлены β -дефензинами (галлинацины), обладающими противобактериальными и иммуномодулирующими свойствами, которые подавляют развитие патогенной микрофлоры на фоне давления кокцидий, но их влияние на самого паразита еще изучено не до конца.

Поскольку GALT является одним из структурных элементов первой линии защиты организма, то широкое изучение иммунных реакций позволит разработать новые средства для поддержания гомеостаза ЖКТ.

Несмотря на то, что за последнее 20 лет был сделан большой прорыв в изучении и понимании механизмов иммунного ответа при воздействии кокцидиофауны, до сих пор нет единого мнения



о формировании противоккокцидийного иммунитета. Одни исследователи отдают предпочтение гуморальным антителам, способным блокировать развитие и передачу инвазии, обеспечивая активацию пассивного материнского иммунитета; другие утверждают, что за формирование иммунного ответа при заражении кокцидиозом отвечают клеточные факторы.

Роль гуморального фактора в формировании иммунных реакций при кокцидиозе кур.

В иммунной системе кур выделяют 3 изотипа иммуноглобулинов: IgA, IgM и IgY, функционально аналогичные иммуноглобулинам млекопитающих IgA, IgM и IgG. До сих пор нет подтвержденных данных о выработке у кур иммуноглобулинов IgD и IgE [9].

В ответ на инвазирование эймериями организм кур вырабатывает специфические антитела IgA, IgM и IgY, которые выявляются как в сыворотке крови, так и в секрете слизистой ЖКТ [10]. Помимо своей сывороточной формы, IgA способен образовывать секреторную (sIgA) форму, которая концентрируется в желчи и секретах слизистой кишечника [5].

При заражении *E. acervulina* и *E. tenella* значительное повышение уровня IgM в слепых отростках и 12-перстной кишке наблюдалось на 7-17 день после заражения [11]. После заражения *E. acervulina*, *E. tenella* и *E. maxima* в течение первой недели наблюдают синтез IgY, с достижением максимального уровня к 8-14, а иногда к 17 дню [12]. Стоит отметить то, что сывороточный IgY проходит через фолликулярный эпителий яичника у кур-несушек и накапливается в желтке яиц, что обеспечивает транспортировку паразито-специфичных антител цыплятам и выработку у них противоккокцидийного иммунитета.

Опираясь на принцип передачи пассивного материнского иммунитета, была создана вакцина на основе комплекса белков, выделенных из гаметоцитов *E. maxima*. Материнские антитела, находящиеся в этой вакцине, на 50-80% подавляли репродукцию *E. acervulina*, *E. tenella* и *E. maxima* [13].

Лимфоидная ткань кишечника является крупнейшим иммунологическим органом в организме и синтезирует наибольшее количество иммунобиологических клеток, но больше всего ею продуцируется sIgA. У кур sIgA является доминирующим в выделяемых наружу секретах слизистых оболочек и особенно сильно концентрируется в желчи, из-за чего он принимает непосредственное участие в защитных реакциях, возникающих при давлении кишечных патогенов.

Если говорить о функции sIgA при кокцидиозе, то предполагается, что он прикрепляется к поверхности эймерий и затормаживает проникновение паразита в эпителий слизистой кишечника, а также способен воздействовать на спорозоиты и мерозоиты, тем самым, инактивируя внутриклеточное развитие паразита.

Было доказано, что при бурсэктомии организм птицы лишен способности не только вырабатывать антитела, но и синтезировать γ -глобулины. Однако, несмотря на бурсэктомию, цыплята были устойчивы к заражению кокцидиозом. Это доказывает, что гуморальные факторы иммунитета принимают второстепенное участие в подавлении кокцидийной инвазии [14].

Все же паразито-специфичным антителам в защитных реакциях при кокцидиозе отводят незначительную роль. Несмотря на то, что иммуноглобулины способны нейтрализовать паразита и усиливают

фагоцитарную активность макрофагов в отношении спорозоитов и мерозоитов, им все же удается быстро проникнуть в клетки кишечника и, тем самым, избежать лизиса и продолжить цикл развития.

Роль клеточных компонентов в формировании противоккокцидийного иммунитета у кур.

Эпителиальные клетки кишечника кур являются основными мишенями для паразитирования кокцидий, а первой линией защиты от патогенного воздействия этого паразита является формирование иммунных реакций в GALT, в результате многогранного взаимодействия многих типов иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры, плазматические клетки и т.д.) [15]. Доминирующим фактором в формировании клеточно-опосредованной невосприимчивости к кокцидиозу является активация антигенспецифических или неспецифических иммунных реакций макрофагами, естественными киллерами, Т-клетками, а также секреторируемыми ими растворимыми эфферентными молекулами (цитокины, хемокины и т.д.).

Несмотря на перечисленное выше многообразие клеточных компонентов, основную роль в формировании противоккокцидийного иммунитета отводят Т-клеткам. Т-клетки представлены двумя различными субпопуляциями: цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺) и Т-хелперы (CD4⁺).

Основной фактор активации Т-клеток определяется наличием гликопротеинов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), благодаря чему происходит презентация антигена: цитотоксические Т-лимфоциты распознают чужеродные антигенные пептиды в совокупности с гликопротеинами ГКГ класса I, а Т-хелперы – в ассоциации с гликопротеинами ГКГ



класса II [16]. Отмечая важность местного клеточного иммунитета при кокцидиозе, стоит уделить внимание тому, что CD4⁺ Т-клетки не являются ключевыми компонентами иммунного ответа при заражении *E. acervulina*, поскольку снижение популяции CD4⁺ Т-клеток не вызвало увеличение репродукции ооцист; однако при заражении *E. tenella* наблюдался противоположный феномен.

Количественное уменьшение популяции CD8⁺ Т-клеток приводит к снижению репродукции ооцист при заражении *E. acervulina* и *E. tenella*. Также было отмечено, что CD8⁺ Т-клетки при кокцидийной инвазии осуществляют транспортировку спорозоитов и непосредственно находятся в прямом контакте с эпителиальными клетками, которые заражены паразитами, поэтому активность цитотоксических Т-клеток направлена на инвазированные клетки эпителия кишечника, в результате чего происходит их уничтожение.

Немаловажным компонентом в опосредовании клеточного иммунитета при кокцидиозе, связанного с Т-клетками, являются γδ Т-лимфоциты. Эти клетки способны активироваться без наличия гликопротеинов ГКГ, что позволяет им в кратчайшие сроки распознать и уничтожить пораженные клетки. К тому же, активация и увеличение популяции γδ Т-клеток стимулируют синтез цитокинов интерлейкинов (IL) и интерферона-гамма (IFN-γ), которые обладают иммуномодуляторным эффектом.

Помимо Т-клеток, в формировании клеточно-опосредованного иммунного ответа на кокцидийную инвазию важную роль отводят макрофагам и естественным киллерам.

Макрофаги считаются одним из ключевых компонентов иммунной системы, способным продуци-

ровать цитокины, направленные на формирование механизмов защиты в зависимости от патогена. Экспрессия макрофагами цитокинов IL-12, IL-1β, IFN-γ и TNF-α (фактор некроза опухоли-α) напрямую влияет на развитие клеточного иммунитета при кокцидиозе [17].

Естественные киллеры не относятся ни к Т-, ни к В-клеткам, поскольку они не несут антигенсвязывающие рецепторы, они являются популяцией мононуклеарных клеток, проявляющих спонтанную цитотоксическую активность против патогенов различной этиологии, в том числе паразитов, посредством секреции IFN-γ. Имеется предположение, что на ранних стадиях инвазии эти клетки контролируют пролиферацию паразита, влияя на степень течения заболевания [5].

Исходя из вышесказанного, общее взаимодействие клеточных компонентов служит ключевым фактором в формировании клеточно-опосредованного противоккокцидийного иммунитета у кур, а за обеспечение связи иммуннокомпетентных клеток между собой и с клеточными компонентами других систем организма отвечает цитокиновая сеть.

Значение системы цитокинов в формировании противоккокцидийного иммунитета у кур. Под цитокиновой сетью подразумевают медиаторно-рецепторную сеть, состоящую из интерферонов, интерлейкинов, хемотаксических цитокинов (хемокины), факторов некроза опухоли, трансформирующих факторов роста, которая объединяет клетки иммунной системы в защитных реакциях организма.

За последние два десятилетия были проведены обширные экспериментальные исследования, доказывающие, что иммунные реакции, опосредованные клеточными компонентами, играют

более важную роль в формировании противоккокцидийного иммунитета, нежели гуморальные факторы иммунного ответа. Наряду с этим, проводились работы по изучению влияния цитокинов, продуцируемых иммунными клетками, на формирование иммунных ответов у кур при эймериозах.

У кур при первичном и вторичном заражении кокцидиями продуцируются различные профили (про- и противовоспалительный) цитокинов, состоящие из интерлейкинов от IL-1 до IL-18, IFN-γ, трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), TNF-α (кахектина) [18].

Выработка интерферонов оказывает различный иммуномодуляторный эффект на организм, стимулируя пролиферацию и дифференциацию гемопоэтических клеток, улучшая неспецифический иммунный ответ к бактериям, вирусам, опухолям и паразитам.

Давление кокцидиофауны на организм, как у млекопитающих, так и у птиц характеризуется увеличением секреции IFN-γ, который оказывает прямое ингибирующее действие на внутриклеточное развитие эймерий [18]. При заражении *E. acervulina* повышенная продукция IFN-γ наблюдается в селезенке и слепки кишечных миндалинах, а при заражении *E. tenella*, помимо этих органов, IFN-γ выявляют в кишечных интраэпителиальных лимфоцитах. Лимфоциты периферического кровообращения птиц, полученные при заражении кокцидиями, способны вырабатывать IFN-γ даже после стимуляции их антигеном спорозоитов вне организма хозяина (*in vitro*).

Применение рекомбинантного IFN-γ у цыплят продемонстрировало наличие защитных свойств, затормаживая внутриклеточное развитие эймерий и снижая процент потери живой массы птицы,



хотя способность проникновения паразита в клетки кишечника при этом не изменялась [19].

Совместное применение IFN- γ с рекомбинантными генами, входящими в состав противокочидийных вакцин третьего поколения, способствует выработке антител и усиливает клеточный иммунный ответ при заражении кокцидиями. Это указывает на то, что помимо иммуномодуляторных свойств, IFN- γ обладает адьювантным эффектом, что подчеркивает его значимость в формировании противокочидийного иммунитета, и указывает на возможность его применения в качестве адьюванта при разработке новых средств борьбы с этим заболеванием [20].

TGF- β – многофункциональный гомодимерный пептид, который участвует в регуляции процессов как на клеточном, так и на тканевом уровне, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, выработку внеклеточного матрикса, рост и восстановление эпителиальных клеток, эмбриональное развитие. У птиц он представлен тремя изоформами, 2, 3 и 4. Было установлено, что при заражении цыплят эймериями экспрессия TGF- β -4 в эндотелиальных клетках селезенки и кишечника увеличивается в 3-8 раз по сравнению с неинвазированными цыплятами, что способствует восстановлению слизистой кишечника [21].

TNF- α – трансмембранный белок, участвующий в регуляции воспалительных и защитных механизмов организма при вирусных, бактериальных и паразитарных заболеваниях, синтезируемый множеством иммунных (лимфоидных) клеток, включая Т-лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры и моноциты, а также неиммунными (не лимфоидными) клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки.

Основная функция TNF- α при кокцидиозе заключается в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов в очаги, пораженные эймериями, тем самым, влияя на патогенные механизмы воздействия эймерий, и на формирование иммунных реакций организма кур.

Интерлейкины являются многочисленной группой высокоактивных иммуномодулирующих пептидов, вызывающих обширный комплекс реакций в тканях и клетках организма. Активация интерлейкинов происходит при непосредственном их контакте с высокоаффинными рецепторами, которые находятся на поверхности клеток. За счет этого интерлейкины способны действовать и как паракринные, и как аутокринные сигнальные молекулы, а также регулируют рост, созревание, миграцию здоровых и злокачественных клеток, распознавание и элиминацию патогенов клетками иммунной системы.

Поскольку роль Т-клеток является главенствующей в формировании антикокцидийного иммунитета, то интерлейкины, продуцируемые этими клетками, из-за своих функциональных особенностей относятся к второстепенным факторам, отвечающим за опосредование иммунных реакций на кокцидийную инвазию. За регуляцию интерлейкинового ответа на заражение эймериями отвечают Т-хелперы первого (Th1-клетки) и второго порядка (Th2-клетки), которые синтезируют различные группы интерлейкинов, но также существуют интерлейкины, продуцируемые CD4⁺ Т-клетками независимо от Т-хелперов; помимо Т-клеток, за синтез интерлейкинов отвечают макрофаги и естественные киллеры.

Одним из основных интерлейкинов, участвующих в клеточно-опосредованном иммунитете при

кокцидиозе кур, является IL-2, продуцируемый мононуклеарными фагоцитами, который выполняет роль катализатора для пролиферации Т-лимфоцитов и NK-клеток [22]. При кокцидийной инвазии в селезенке и особенно в 12-перстной кишке наблюдается повышение уровня экспрессии IL-2 [23]. Примечательно, что, в отличие от первичного заражения кокцидиями, при вторичном заражении время начала экспрессии IL-2 сокращалось, а уровень продукции увеличивался, что указывает на участие IL-2 в анамнестическом (вторичном) иммунном ответе при кокцидиозе. Аналогичными особенностями обладает IL-15.

В иницировании начальных воспалительных реакций особую роль отводят IL-1 β и IL-18, которые, как и IL-2 и IL-15, являются структурно гомологичными родственными цитокинами. В воспалительных реакциях IL-1 β является медиатором, стимулируя фибробласты и эпителиальные клетки секретировать хемокины, что способствует транспортировке клеток в очаг воспаления, а IL-18 индуцирует секрецию IFN- γ Т- и NK-клетками.

При первичном заражении цыплят *E. maxima* и *E. tenella* в 12-перстной, тощей и слепой кишках наблюдается увеличение уровня IL-1 β ; такой же феномен наблюдается в отношении IL-18 при инвазировании восприимчивых цыплят как низкими, так и высокими дозами *E. maxima* или *E. acervulina* [24,25]. Кроме того, повышение экспрессии IL-1 β и IL-18 было зафиксировано при стимуляции макрофагов спорозоитами эймерий *in vitro*.

IL-4 представляет собой сложный гликопротеид, обладающий плеiotропными функциями. Он является основным цитокином, регулирующим созревание и диффе-



ренцировку В-лимфоцитов, которые синтезируют иммуноглобулины, что, соответственно, улучшает противокочидийный иммунитет у цыплят [26]. Помимо этого, IL-4 способен увеличивать экспрессию рецептора хемокина CCR9, который ориентирует миграцию лимфоцитов в кишечник, тем самым, участвуя в созревании Т-клеток и формировании кишечного иммунитета.

При изучении защитного феномена IL-4 против кокцидиоза было установлено, что при совместном применении IL-4 с вакциной против кочидийной инвазии *in ovo* у выведенного поголовья цыплят наблюдалось увеличение сывороточных антител и живой массы, снижение выхода ооцист при последующем заражении кокцидиозом, по сравнению с применением только противокочидийной вакцины [27].

IL-6, продуцируемый макрофагами, эндотелиальными клетками и Т-клетками, является многофункциональным цитокином, который отвечает за конечные этапы онтогенетической дифференциации В-лимфоцитов в клетки, секретирующие антитела.

Факт наличия повышенной активности IL-6 в сыворотке крови цыплят, зараженных *E. tenella*, особенно в начальных стадиях давления инвазии, указывает на то, что провоспалительный эффект IL-6 влияет на индукцию эфферентного звена противокочидийного иммунитета у кур [28].

Принято считать, что при кочидийной инвазии IL-10 выполняет иммунорегуляторные функции, основанные на ограничении нецелевых (вредоносных) воспалительных реакций, ингибируя провоспалительные цитокины, тем самым, предотвращая еще более сильное повреждение кишечника.

В последнее время особое внимание уделяют IL-17 и его роли

в иммунопатологических процессах организма животных и птиц как при гельминтозах, так при протозоозах. В зависимости от вида хозяина, класса паразита и условий инвазирования, IL-17 способен оказывать либо защитное, либо патогенное действие на организм хозяина. Поскольку IL-17 является относительно недавно обнаруженным цитокином, который способен влиять на формирование иммунного ответа у птицы при кокцидиозе, его функциональные особенности изучены не до конца.

Стоит отметить, что при заражении цыплят *E. maxima* или *E. acervulina* уровень IL-17 в кишечных интраэпителиальных лимфоцитах повышался по сравнению с неинвазированными цыплятами, а при патогенном воздействии *E. tenella* уровень IL-17 повышался только на финальных стадиях развития паразита. Это говорит о том, что синтез этого интерлейкина зависит от того, какой вид эймерий паразитирует в организме кур [18]. При заражении *E. tenella* было зафиксировано патогенное воздействие IL-17, сопровождающееся выработкой активных форм кислорода и изменением уровня матриксной металлопротеиназы-9, что привело к активному развитию (созреванию) шизонтов второго поколения, к перестройке цитоскелета пораженных клеток кишечника и нарушению межклеточных связей. В результате происходит миграция паразита из верхних слоев эпителиальных клеток слепых отростков кишечника в более глубокие, тем самым, нанося еще более сильные поражения тканям кишечника [29].

Помимо вышеперечисленных компонентов цитокиновой сети, не стоит забывать и о хемокинах. Для создания любых защитных реакций в организме птиц при поражении разными патогенами

необходимо задать вектор перемещения клеток иммунной системы в очаг поражения, и именно эта роль и отводится хемокинам.

Хемокины представляют собой семейство хемоаттрактантных цитокинов, которые при помощи хемотаксиса индуцируют направленную миграцию различных типов лейкоцитов в очаг воспаления; кроме того, хемокины также регулируют дифференцировку Т-клеток и развитие лимфоидных органов, что позволяет активировать защитные реакции организма. Эти белки активны в наномолярной концентрации и продуцируются широким спектром клеток в ответ на экзогенные раздражители и эндогенные медиаторы.

В зависимости от аминокислотного состава, а точнее, положения аминоконцевых остатков цистеина, хемокины разделяют на 4 подсемейства: СХС, СС, СХЗС и С [30]. За миграцию Т-лимфоцитов, базофилов, моноцитов, эозинофилов, моноцитов отвечают хемокины С- и СС-класса, тогда как за привлечение нейтрофилов в очаг поражения отвечают хемокины СХС-класса. В целом, хемокины СС- и СХС-класса являются наиболее распространенными, среди этих двух классов особое внимание при кокцидиозе кур уделяют IL-8, K60, K203, MIP-1 β . Изменение паттернов экспрессии этих хемокинов влияет на баланс между субпопуляциями Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, регулирует локальный иммунный ответ в кишечнике [24].

Во время давления кочидиофауны на организм кур все компоненты цитокиновой сети выполняют различные функции в защитных реакциях организма, что позволяет им объединить гуморальные факторы и клеточные компоненты иммунной системы в единое целое для борьбы с паразитарной инвазией.



Кроме того, при оценке адьювантных свойств цитокинов было доказано, что они могут усиливать защитные свойства рекомбинантных противокочидийных вакцин, что немаловажно для разработки новых терапевтических средств борьбы с кокцидиозом.

Заключение. На фоне растущей обеспокоенности общественного мнения по поводу системного выявления остатков эймериоцидных и эймериостатических препаратов в пищевой продукции перед ветеринарным научным сообществом встает нелегкая задача поиска и разработки новых альтернативных инструментов для проведения профилактических и лечебных мероприятий, направленных на борьбу с кокцидиозом, связанных со структурными особенностями формирования противокочидийного иммунитета.

Иммунный ответ организма кур на патогенное воздействие кокцидий – чрезвычайно сложный процесс, запускающий множество компонентов как центрального, так эфферентного звена иммунитета, активация которых зависит от стадии развития паразита, генетического потенциала птицы, зоотехнических условий ее содержания и т.д. Необходимость лучшего понимания формирования

противокочидийного иммунитета у кур стало неотъемлемой частью развития вакцинологии, как альтернативного инструмента профилактики кокцидийной инвазии. Появление новых молекулярных методов анализа генома кокцидий и потенциального хозяина, а также глубокое понимание взаимодействия вторичных лимфоидных органов с лимфоидной тканью слизистой оболочкой ЖКТ позволяет создавать вакцинные препараты нового поколения против этого кишечного паразита.

На сегодняшний день для иммунопрофилактики кокцидиоза у кур применяют живые неаттенуированные и аттенуированные вакцины, но применение вакцин таких типов имеет ряд ограничений. Самое основное ограничение заключается в том, что процесс получения ооцист для этих вакцин экономически затратный, и его реализация невозможна без наличия большого поголовья птицы, поскольку размножение как аттенуированных, так и вирулентных вакцинных штаммов кокцидий проходит *in vivo*. При аттенуации высокопатогенных штаммов *E. brunetti* и *E. necatrix* появляются вакцинные линии этих штаммов с заниженной репродуктивной способностью, что

приводит к их дополнительному мультиплицированию в процессе производства вакцины. Помимо этого, эти вакцины имеют короткие сроки и определенные условия хранения, которые исключают замораживание и сублимационную сушку. Контроль эффективности вакцин достигается только *in vivo*. Применение вакцин таких типов требует тщательной оценки эпизотической ситуации в птицеводстве в отношении местной полевой кокцидиофауны. Пренебрежение этими действиями может привести к полной потере эффективности вакцинного препарата в отношении местных полевых видов кокцидий, или отчасти помешать вакцинным штаммам создать благоприятные условия для формирования противокочидийного иммунитета у кур.

Приведенные выше ограничения в производстве и применении вирулентных и аттенуированных вакцин также стимулируют разработку новых методов иммунопрофилактики кокцидиоза, основанных на совместном использовании рекомбинантных вакцинных антигенов эймерий с цитокинами в качестве адьюванта, что также указывает на значимость изучения особенностей иммунологических взаимоотношений между хозяином и паразитом.

Литература / References

1. Blake DP, Knox J, Dehaeck B, Huntington B, Rathinam T, Ravipati V, Ayoade S, Gilbert W, Adebambo AO, Jatau ID, Raman M, Parker D, Rushton J, Tomley FM (2020) *Vet. Res.*, **51**(1):115; doi 10.1186/s13567-020-00837-2.
2. Allen PC, Fetterer RH (2002) *Clin. Microbiol. Rev.*, **15**(1):58-65; doi 10.1128/CMR.15.1.58-65.2002.
3. Shirley MW, Lillehoj HS (2012) *Avian Pathol.*, **41**(2):111-21; doi 10.1080/03079457.2012.666338.
4. Borie R, Wislez M, Antoine M, Copie-Bergman C, Thieblemont C, Cadranel J (2016) *Eur. Respir. J.*, **47**(4):1244-60; doi 10.1183/13993003.01701-2015.
5. Lillehoj HS, Trout JM (1996) *Clin. Microbiol. Rev.*, **9**(3):349-60; doi 10.1128/cmr.9.3.349.
6. Shivaramaiah C, Barta JR, Hernandez-Velasco X, Téllez G, Hargis BM (2014) *Vet. Med. (Aukl.)*, **5**:23-34; doi 10.2147/VMRR.S57839.
7. Cornick S, Tawiah A, Chadee K (2015) *Tissue Barriers*, **3**(1-2):e982426; doi 10.4161/21688370.2014.982426.
8. Lillehoj HS, Lillehoj EP (2000) *Avian Dis.*, **44**(2):408-25; doi 10.2307/1592556.
9. Ching KH, Collarini EJ, Abdiche YN, Bedinger D, Pedersen D, Izquierdo S, Harriman R, Zhu L, Etches RJ, van de Lavoie M-C, Harriman WD, Leighton PA (2017) *mAbs.*, **10**(1):71-80; doi 10.1080/19420862.2017.1386825.
10. Dalloul RA, Lillehoj HS (2005) *Avian Dis.*, **49**(1):1-8; doi 10.1637/7306-11150R.



11. Girard E, Fort G, Yvoré P, Quéré P (1997) *Intl. J. Parasitol.*, **27**(7):803-9; doi 10.1016/s0020-7519(97)00044-1.
12. Lillehoj HS, Ruff MD (1987) *Avian Dis.*, **31**(1), 112-9; doi 10.2307/1590782.
13. Wallach M, Smith NC, Petracca M, Miller CM, Eckert J, Braun R (1995) *Vaccine*, **13**(4):347-54; doi 10.1016/0264-410x(95)98255-9.
14. Lillehoj HS (1987) *Infect. Immun.*, **55**(7):1616-21; doi 10.1128/iai.55.7.1616-1621.1987.
15. Konjufca V, Wanda S-Y, Jenkins MC, Curtiss R (2006) *Infect. Immun.*, **74**(12):6785-96; doi 10.1128/IAI.00851-06.
16. Lillehoj HS (1998) *Intl. J. Parasitol.*, **28**(7):1071-81; doi 10.1016/s0020-7519(98)00075-7.
17. Kim WH, Chaudhari AA, Lillehoj HS (2019) *Front. Immunol.*, **10**:2732; doi 10.3389/fimmu.2019.02732.
18. Chow Y-P, Wan K-L, Blake DP, Tomley F, Nathan S (2011) *PLoS One*, **6**(9):e25233; doi 10.1371/journal.pone.0025233.
19. Lillehoj HS, Choi KD (1998) *Avian Dis.*, **42**(2):307-14; doi 10.2307/1592481.
20. Song X, Huang X, Yan R, Xu L, Li X (2015) *Exp. Parasitol.*, **156**(1):19-25; doi 10.1016/j.exppara.2015.05.003.
21. Jakowlew SB, Mathias A, Lillehoj HS (1997) *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **55**(4):321-39; doi 10.1016/S0165-2427(96)05628-0.
22. Farner NL, Hank JA, Sondel PM (1997) Interleukin-2: molecular and clinical aspects // *Cytokines in Health and Diseases*; Remick DG, Friedland JS, Eds. - NY: Marcel Dekker. - P. 29-40.
23. Choi KD, Lillehoj HS (2000) *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **73**(3-4):309-21; doi 10.1016/S0165-2427(00)00148-3.
24. Laurent F, Mancassola R, Lacroix S, Menezes R, Naciri M (2001) *Infect. Immun.*, **69**(4):2527-34; doi 10.1128/IAI.69.4.2527-2534.2001.
25. Swinkels WJC, Post J, Cornelissen JB, Engel B, Boersma WJA, Rebel MJM (2006) *Vet. Parasitol.*, **138**(3-4):223-33; doi 10.1016/j.vetpar.2006.02.011.
26. Chaudhari A, Kim W, Lillehoj HS (2018) Production and characterization of monoclonal antibodies specific for chicken interleukin-4. *J. Immunol.*, **200**(Suppl. 1):164.22.
27. Annamalai T, Selvaraj RK (2012) *Poult. Sci.*, **91**(6):1326-34; doi 10.3382/ps.2011-02026.
28. Lynagh GR, Bailey M, Kaiser P (2000) *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **76**(1-2):89-102; doi 10.1016/s0165-2427(00)00203-8.
29. Del Cacho E, Gallego M, Lillehoj HS, Quílez J, Lillehoj EP, Ramo A, Sánchez-Acedo C (2014) *Vet. Res.*, **45**(1):25; doi 10.1186/1297-9716-45-25.
30. Zlotnik A, Yoshie O (2000) *Immunity*, **12**(2):121-7; doi 10.1016/s1074-7613(00)80165-x.

Сведения об авторах:

Бирюков И.М.: научный сотрудник отдела паразитологии; vetsaneco.vnivip@yandex.ru **Бирюкова Т.М.:** ведущий ветеринарный врач аккредитованного испытательного центра.

Статья поступила в редакцию 16.09.2022; одобрена после рецензирования 11.10.2022; принята к публикации 19.10.2022.

Review article

The Elements of the Immune Response to Coccidiosis in Chicken

Ilya M. Biryukov¹, Tatiana M. Biryukova²

¹All-Russian Research Veterinary Institute of Poultry Science – branch of the Federal Scientific Center “All-Russian Research and Technological Institute of Poultry” of Russian Academy of Sciences; ²Accredited testing center of OBU “Starorusskaya interdistrict veterinary laboratory”, Staraya Russa

Abstract. A considerable amount of experimental and practical knowledge covering various aspects of immunity to parasitic diseases had been accumulated over the past 20 years. In practice, the importance of humoral and cellular factors of immune response to many parasitic diseases has been proved; some of them are connected with the activity of T-cell and others with that of B-cell immunity. However, many aspects of parasite-host interrelations are still understudied. This is also the case for immunobiological issues of chicken coccidiosis. Since the immune response of poultry to the pathogenic effects of coccidia is a complex process of activation of protective reactions at both local and systemic

levels, better understanding of immunobiological relationships between parasite and host opens up new opportunities for detailed identification of eimeric species as well as for the development of new tools for control of the invasions, which are especially relevant in the current post-antibiotic era.

Keywords: coccidiosis, *Eimeria*, immune response, cytokines, T-cells.

For Citation: Biryukov I.M., Biryukova T.M. (2022) The elements of the immune response to coccidiosis in chicken. *Ptitsevodstvo*, 71(11): 73-81. (in Russ.)

doi: 10.33845/0033-3239-2022-71-11-73-81

(For references see above)

Authors:

Biryukov I.M.: Research Officer, Dept. of Parasitology; vetsaneco.vnivip@yandex.ru. **Biryukova T.M.:** Lead Veterinarian.

Submitted 16.09.2022; revised 11.10.2022; accepted 19.10.2022.

© Бирюков И.М., Бирюкова Т.М., 2022

