

Mechanizmy odpornościowe w układzie pokarmowym ssaków z uwzględnieniem aspektów klinicznych

Antoni J. Furowicz, Magdalena Ferlas

AR w Szczecinie

We wszystkich „wrotach zakażenia” u ssaków (z człowiekiem włącznie) istnieją zgrupowania elementów odpornościowych, których mechanizmy mają na celu bardzo szybkie rozpoznanie drobnoustrojów chorobotwórczych, a następnie ich zniszczenie [1]. Powierzchnia skóry posiada fizjologicznie odczyn kwaśny, zapobiegający kolonizacji bakterii ropotwórczych. Odczyn ten determinują bakterie autochtoniczne, przebywające w gruczołach łojowych, rozkładające obojętne lipidy do wolnych kwasów tłuszczowych. Są to głównie tzw. beztle nowce maczugowce: *Propionibacterium acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*. Komórki układu odpornościowego skóry i naskórka bardzo szybko rozpoznają bakterie chorobotwórcze i, prezentując je limfocytom T, uruchamiają kaskadę odpowiedzi immunologicznej powodującej zniszczenie intruzów [3, 10]. W innych wrotach zakażenia, takich jak przewód pokarmowy, nos i dalsza zasadnicza część dróg oddechowych oraz spojówki oka, mechanizmy rozpoznawcze układu odpornościowego są związane z błonami śluzowymi, w których zawarta jest odpowiednia tkanka limfoidalna (MALT – mucosa associated lymphoid tissue). Szczegóły dotyczące topografii tej tkanki w organizmie ssaka przedstawiono w tabeli. Takie rozmieszczenie tkanki limfoidalnej ma ogromne znaczenie kliniczne; jest to pierwsza linia obrony organizmu ssaka [10, 13].

Wykazano, że tzw. śluzówkowe infekcje (głównie przewodu pokarmowego) stanowią obecnie główną przyczynę zejść śmiertelnych dzieci do 5 roku życia [13]. Według danych Międzynarodowej Organizacji Zdrowia (WHO), w skali rocznej stwierdza się ponad 14 milionów zgonów w tej grupie największego ryzyka [7]. Same tylko choroby biegunkowe powodują rocznie zgony 5 milionów dzieci, tj. około 500 zejść śmiertelnych na godzinę. Główną przyczyną zgonów są zakażenia przecinkowcem cholery (*Vibrio cholerae*), pałeczkami czerwoni (*Shigella spp.*) oraz entero- i verotoksycznymi szczepami *E. coli*. U ludzi dorosłych, poza wymienionymi drobnoustrojami, dochodzi często do zakażeń szczepami *Salmonella spp.* (w Polsce około 20 tys. przypadków rocznie), *Campylobacter jejuni* oraz enterotoksycznymi gronkowcami.

Podobnie wygląda sytuacja u noworodków zwierzęcych. U prosiąt oseków, przy niskim poziomie przeciwciał w sianie, odnotowuje się gwałtownie przebiegającą kolibakteriozę;

inne postacie kliniczne tej choroby stwierdza się u prosiąt w wieku 3 tygodni („three weeks enteritis”) oraz u zwierząt 4-6-tygodniowych, po odsadzeniu (choroba obrzękowa) [7].

Podsumowując, przyczyną zakażeń pokarmowych, zarówno u noworodków zwierzęcych jak i ludzkich, poza wymienionymi elementami zakaźnymi, jest głównie niski poziom odporności biernej (matczynej). U człowieka wymienione zachorowania dotyczą przede wszystkim mieszkańców „trzeciego świata”, gdzie klęska głodu jest główną przyczyną bardzo wysokiego współczynnika umieralności dzieci.

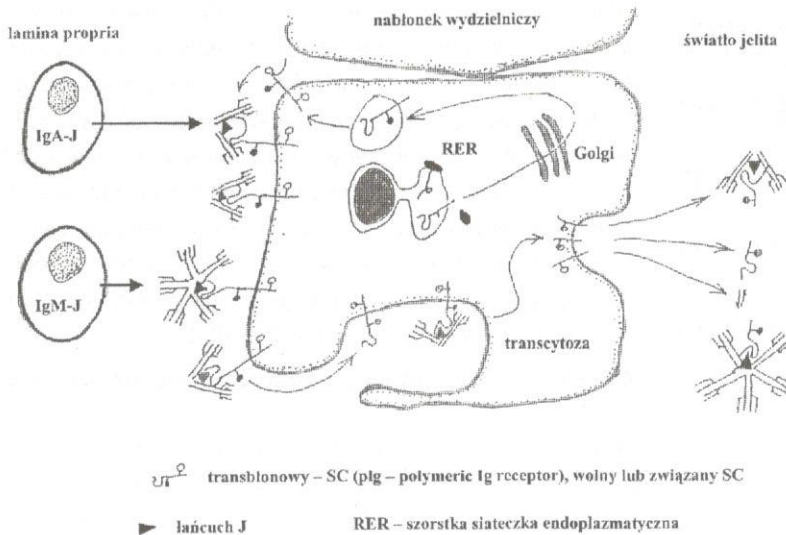
Zasadnicze mechanizmy odpornościowe układu pokarmowego

W jelicie zachodzą dwa podstawowe mechanizmy związane z charakterem antygenów występujących w pokarmie; są to miliardy rozpuszczalnych białek pokarmowych (antygenów pokarmowych) oraz rzadziej – antygenów drobnoustrojów chorobotwórczych [12]. W pierwszym przypadku dochodzi do zahamowania (supresji) odpowiedzi humoralnej (wytwarzania przeciwciał anty-białka pokarmowe) oraz supresji mechanizmów odporności komórkowej determinowanej przez limfocyty Th (CD4). W drugim przypadku (zakażenie!) obserwuje się ograniczenie penetracji drobnoustrojów chorobotwórczych, poprzez wyeliminowanie lub ograniczenie przylegania i następnie kolonizacji bakterii na powierzchni komórek nabłonka jelitowego [5, 14]. Za przebieg immunoregulacji tych zupełnie odmiennych mechanizmów odpowiedzialne są populacje tzw. śród nabłonkowych limfocytów T (najczęściej CD8) oraz cała „orkiestra” innych komórek odpornościowych, którymi te pierwsze dyrygują [5]. Są to komórki prezentujące antygen (klasyczne dendrytyczne – APC i niektóre komórki nabłonkowe), limfocyty Th (CD4), limfocyty B i inne. W zależności od rodzaju antygeny, dyrygent i następnie „zespół orkiestry” wycisza (supresja) lub podnosi brzmienie (stymulacja) prezentowanego utworu (odpowiedzi immunologicznej) [2, 5, 7].

Tabela
Układ immunologiczny związany z błonami śluzowymi; wg Laska (2002), zmodyf.

| | |
|---|---|
| MALT (mucosa – associated lymphoid tissue) | – tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi |
| GALT (gut – associated lymphoid tissue) | – tkanka limfatyczna błon śluzowych jelita |
| BALT (bronchus – associated lymphoid tissue) | – tkanka limfatyczna dróg oddechowych na poziomie oskrzeli |
| NALT (nose – associated lymphoid tissue) | – tkanka limfatyczna nosa i gardła* |
| CALT (conjunctival associated lymphoid tissue) | – tkanka limfatyczna spojówek oka |
| BALU (bronchus – associated lymphoid units) | – zgrupowanie tkanki limfatycznej w postaci niewielkich agregatów grudek limfatycznych w oskrzelach (przypominających kępki Peyera) |

*U człowieka i innych ssaków człekokształtnych pierścieni Waldeyera obejmujący migdałek gardłowy, językowy oraz migdałki podniebienne i trąbkowe



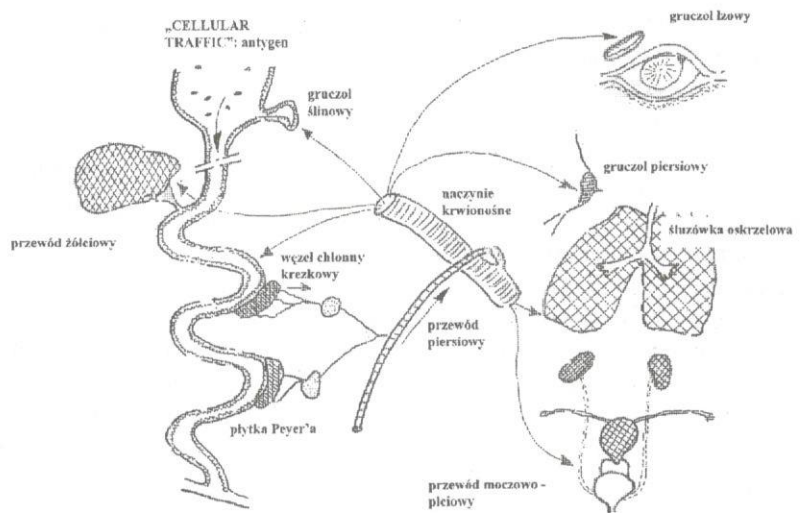
Rys. 1. Etapy syntezy ludzkich SIgA i SIgM poprzez nabłonkowy transport (mediowany przez SC) łańcucha J, zawierającego wydzielnicze dimery IgA (IgA-J) i pentamery IgM (IgM-J), wytwarzane przez lokalne plazmocyty; wg Brandtzaeg (1996), zmodyf.

Zatem limfocyty układu pokarmowego spełniają dwie zasadnicze funkcje. Po pierwsze, populacja limfocytów B wytwarza immunoglobuliny klasy IgA i IgM. Przeciwciała te, jako wydzielnicze (SIgA, SIgM), penetrując do światła jelita stanowią podstawowe elementy obrony przeciw drobnoustrojom (rys. 1). Natomiast inna populacja tych komórek (T (CD8)) reguluje odpowiedź immunologiczną na antygeny pokarmowe w taki sposób, aby nie dochodziło do nadmiernej indukcji odpowiedzi immunologicznej. Biorąc pod uwagę, że co kilka godzin wraz z pokarmem dostaje się do przewodu pokarmowego wyjątkowo obfita porcja różnych antygenów, staje się oczywiste, że regulacja odpowiedzi (z przewagą supresji) musi być wyjątkowo precyzyjna [2, 3, 9, 12, 14]. Ważną sprawą jest też szybkość tego mechanizmu. Wiele limfocytów T nie korzysta w tym procesie z żadnych pośredników (np. komórek prezentujących antygeny).

Umożliwia im to obecność specyficznego receptora (typu gamma-delta), za pomocą którego wiążą antygeny bezpośrednio [4, 6].

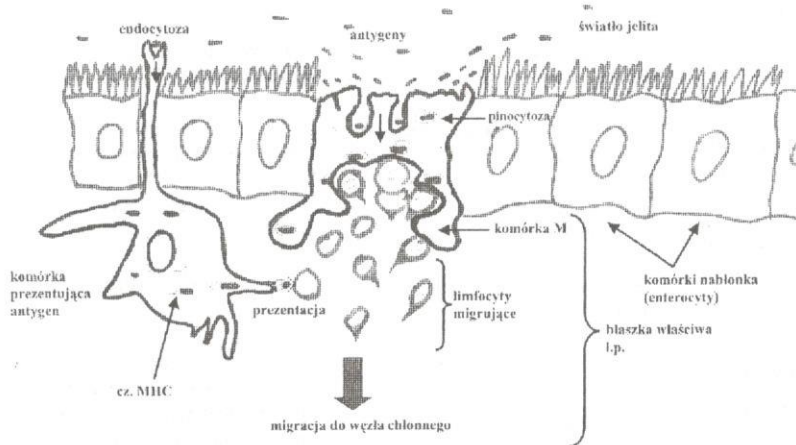
Zapoczątkowanie odpowiedzi na antygeny drobnoustrojów chorobotwórczych

Skupiska tkanki limfoidalnej w układzie pokarmowym, określane jako obwodowe narządy limfatyczne, to przede wszystkim: migdałki podniebienne, kosmki Peyera, krezkowe węzły chłonne oraz śledziona. U człowieka, innych człokształtnych ssaków i niektórych jeleniowatych, także wyrostek robaczkowy. W kosmkach Peyera magazynowane są limfocyty B i T „oczekujące” na kontakt z antygenem [2, 9]. Elementem wspomagającym wiązanie antygeny jest głównie część tzw. komórki M, integralnej części kosmka Peyera, zawierającego także grudkę chłonną. Po kontakcie rozpoczyna się wędrówka limfocytów (rys. 2). Pierwszym eta-

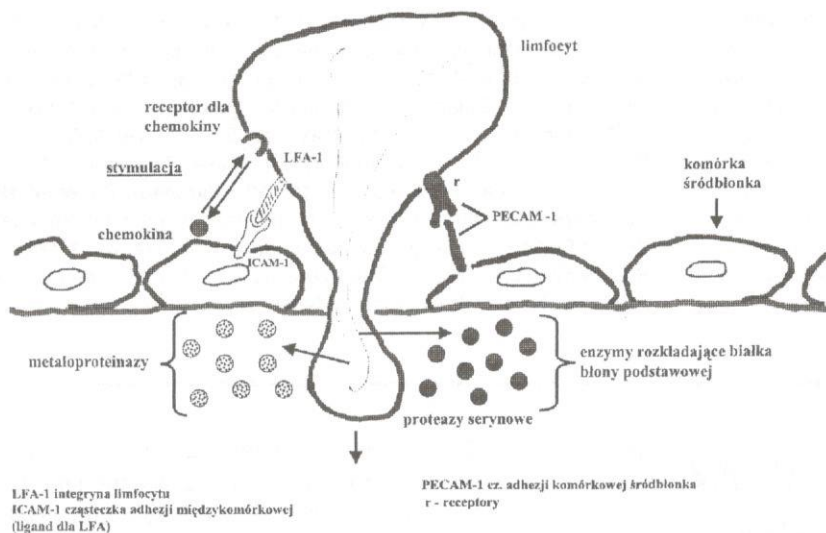


Rys. 3. Schemat wędrówki limfocytów B (prekursorów plazmocytów IgA) i T z płytek Peyer'a po pobudzeniu antygenowym. Komórki przedostają się do określonych regionów śluzówki przez węzły chłonne krezkowe, przewód piersiowy i naczynia; wg Watanabe i wsp. (1998), zmodyf.

mem jest migracja tych komórek do krezkowego węzła chłonnego. Następnie poprzez limfatyczny przewód piersiowy przedostają się do naczyń krwionośnych i w końcu do śluzówki różnych przewodów i narządów, gdzie limfocyty B syntetyzują przeciwciała przeciw antygenom, które je wcześniej uczuliły w przewodzie pokarmowym, natomiast komórki T oddziałują na te elementy poprzez mechanizmy cytotoksyczności (rys. 3). Immunoglobuliny A i M wytwarzane przez limfocyty B w błonie podśluzówkowej jelita są na finiszu wędrówki zaopatrywane w komórkach nabłonka jelitowego w tzw. elementy wydzielnicze, dzięki którym odbywa się ich transport do światła przewodu pokarmowego (rys. 1). Należy podkreślić, iż „ukierunkowaną” wędrówką limfocytów sterują receptory zasiedlania i adresyny na-



Rys. 2. Kosmek Peyer'a; wg Laska (2002), zmodyf.



Rys. 4. Przechodzenie limfocyta przez naczynie krwionośne (diapedeza); wg Gołąb i wsp. (2002), zmodyf.

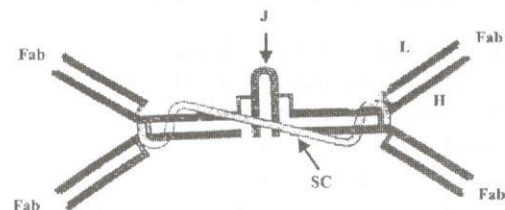
czyniowe. Receptory występują na powierzchni tych komórek, natomiast adresyny umiejscowione są na powierzchni komórek śródbłonna [11]. Znajdujące się również na komórkach śródbłonna chemokiny, oddziałują w stosunku do limfocytów chemotaktycznie („przyciągająco”). Wymienione mechanizmy są bardzo skomplikowane i zawierają szereg szczegółów ominiętych w tym opracowaniu. Bardzo istotnym procesem jest przechodzenie limfocytów między komórkami śródbłonna naczyniowego, poprzedzone ścisłym do tych komórek przyleganiem (rys. 4).

Wydzielnicze przeciwciała A (SIgA) są dimerami; dwie cząsteczki zbudowane z dwóch lekkich i dwóch ciężkich łańcuchów peptydowych, każda połączona polipeptydowym łańcuchem J, zawierają glikoproteinowy fragment wydzieliny (SC – secretory component). Zakończenia czterech lekkich i ciężkich łańcuchów tworzą fragmenty wiążące antygen (Fab). Odcinek Fc jest zablokowany przez łańcuch J, co uniemożliwia udział tej immunoglobuliny w procesie fagocytozy (rys. 5). Występują dwa rodzaje immunoglobuliny A: SIgA₁ i SIgA₂. Skrócony do 7 aminokwasów region zawiasowy IgA₂ ma zasadniczy wpływ na jej oporność na działanie proteaz w przewodzie pokarmowym ssaka [1, 3]. Podobne właściwości wykazuje immunoglobulina Y, nie zawierająca w ogóle odcinka zawiasowego; występuje ona u gadów i ptaków. Wymienione proteazy przecinają natomiast i inaktywują przeciwciała IgA₁, w których region zawiasowy skonstruowany jest z 20 aminokwasów [4]. SIgA nie wiąże dopełniacza i w związku z tym nie bierze udziału w procesie opsonizacji. Wiąże się jednak fragmentami Fab z bakteriami, tworząc kompleksy immunologiczne; drobnoustroje nie przylegają do komórek nabłonka, co ogranicza kolonizację i inwazję [10, 11]. Najobficiej SIgA są syntetyzowane przez komórki plazmatyczne (efektorowe limfocyty B) w błaszce podstawowej jelita. Dotyczy to także SIgM, które mają charakter pentamerów (rys. 1). Warto podkreślić, że SIgA mogą również brać udział w mechanizmach odporności przeciwwakaźnej wewnątrz komórek nabłonkowych, przez które są przenoszone w procesie transcytozy do światła jelita. W przypadku zakażenia komórek nabłonko-

wych przez wirusy, SIgA obecne w enterocytach neutralizują te mikroorganizmy już wewnątrz komórek. Odnotowano, że przedostające się z siarą do przewodu pokarmowego immunoglobuliny A są bardzo stabilne. Świadczy o tym ich obecność w niezmięnionej formie w kale noworodków [11].

Wydzielnicze immunoglobuliny M są pentamerami (rys. 1). Różnią się od IgM występujących w krwioobiegaw zawartością fragmentu wydzielniczego (SC), który wytwarzany jest przez niektóre enterocyty [2]. Stanowi on receptor dla zasadniczej części tej immunoglobuliny, umożliwiając jej transport poprzez komórkę nabłonka (transcytoza) do światła jelita [2]. SIgM prezentuje znacznie niższą oporność na niskie pH przewodu pokarmowego aniżeli SIgA₂ [14].

W siarce samic zwierząt hodowlanych dominują immunoglobuliny klasy IgG. Stanowią one w przewodzie pokarmowym noworodków zwierzęcych pierwsze źródło odporności. Jest to odporność bierna, postnatalna laktogenna. Przeciwciała te są chronione przed niskim pH przewodu pokarmowego przez



J – polipeptydowy łańcuch łączący
SC – glikoproteinowy odcinek (fragment) wydzielniczy
L – łańcuch lekki
H – łańcuch ciężki
Fab – fragmenty wiążące antygeny

Rys. 5. Struktura dimerycznej cząsteczki SIgA; wg Staines i wsp. (1996), zmodyf.

enzym inhibitor trypsyny, który matka przekazuje w siarce „równolegle” z immunoglobulinami. IgG są szybko wchłaniane, tworząc „kapitał” odpornościowy w organizmie oseska, bardzo istotny do momentu rozwinięcia się własnych mechanizmów odpornościowych. Należy podkreślić, że poziom przeciwciał w siarce gwałtownie spada, zanika także mechanizm ich wchłaniania; nabłonek jelitowy staje się nieprzepuszczalny [7].

Literatura: 1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S., 1997 – Cellular and molecular immunology. Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London. 2. Brandtzaeg P., 1996 – Oral tolerance. Eds. H.L. Weiner and L.F. Mayer, The New York Academy of Sciences, New York, 1-27. 3. Clough N.C., Roth J.A., 1998 – Understanding immunology. Mosby’s Biomedical Science Series, St. Louis-Wiesbaden. 4. Fujihashi K., McGhee J.R., Yamamoto M., 1996 – Oral tolerance. Eds. H.L. Weiner and L.F. Mayer, The New York Academy of Sciences, New York, 1-27.

ces, New York, 55-63. 5. **Furowicz A.J., Czernomysy-Furowicz D.**, 1998 – *Medycyna Wet.* 54 (5), 291-294. 6. **Furowicz A.J., Czernomysy-Furowicz D.**, 1999 – *Medycyna Wet.* 55 (1), 25-28. 7. **Furowicz A.J., Ferlas M.**, 2005 – Mechanizmy odpornościowe w układzie pokarmowym z uwzględnieniem fenomenu tolerancji na antygeny zawarte w produktach spożywczych. Materiały Szkolenia Podyplomowego Lekarzy Wet. AR Wrocław, Wyd. AR Szczecin. 8. **Furowicz A.J., Ferlas M.**, 2005 – Tolerancja pokarmowa; rola śródnabłonkowych limfocytów T (IEL). Materiały Szkolenia Podyplomowego Lekarzy Wet. AR Wrocław, Wyd. AR Szczecin. 9. **Kelsall B.L., Strober W.**, 1996 – Oral tolerance. Eds. H.L. Weiner and L.F. Mayer, The New York Academy of Sciences, New York, 47-54. 10. **Keren D.F.**, 1980 – Immunology and immunopathology of the gastrointestinal tract. American Society of Clinical Pathologists, Chicago. 11. **Lasek W.**, 2002 – Immunologia. Ed. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 289-303. 12. **Mayer L., So L.P., Yio X.Y.**, 1996 – Oral tolerance. Eds. H.L. Weiner and L.F. Mayer, The New York Academy of Sciences, New York, 28-35. 13. **Watanabe S., Wolff M., Sommers S.C.**, 1998 – Digestive disease pathology. Vol. I, Springer-Verlag; Berlin Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo. 14. **Weiner H.L., Mayer L.F.**, 1996 – Oral tolerance – mechanisms and applications, The New York Academy of Sciences, New York.

Kondycja krów mlecznych i jej zmiany w przebiegu laktacji

Ewa Januś, Katarzyna Grzesik,
Danuta Borkowska

AR w Lublinie, Instytut Nauk Rolniczych w Zamościu

Ciąża, a zwłaszcza okres zasuszenia to czas, w którym zwierzęta przygotowują się do zbliżającego się porodu oraz laktacji. Gwałtowne wahania w kondycji ciała, jej nadmierny przyrost lub nie zgromadzenie odpowiedniej ilości zapasów tłuszczu będą miały swoje odbicie w zbliżającej się laktacji [1, 7, 8]. Wykazano, że na produkcję mleka oraz zdrowotność ma wpływ wielkość rezerw energetycznych organizmu i szybkość ich zużywania [1, 10, 15]. W celu uniknięcia niepożądanego otluszczenia lub zbyt dużej utraty rezerw energetycznych krów należy stale kontrolować stan ich odżywienia, z uwzględnieniem wielkości produkcji oraz faz cyklu reprodukcyjnego [2, 9].

Kondycja zwierząt to aktualny stan fizjologiczny, który jest wynikiem stopnia odżywienia i wytrenowania organizmu, a także stosowanych zabiegów pielęgnacyjnych [9]. Punktowa ocena kondycji krów mlecznych (BCS) jest subiektywną metodą określania energii metabolicznej, zgromadzonej przez zwierzę w tkance tłuszczowej i mięśniowej [5]. Daje ona możliwość oceny poprawności żywienia krów oraz szacowania rezerw tłuszczowych ciała. W metodzie tej zostały opisane wytyczne dotyczące optymalnego stanu kondycji zwierzęcia, w zależności od stanu fizjologicznego, wieku, przeznaczenia, produktywności, wydajności, z uwzględnieniem czynnika ekonomicznego. Regularne przeprowadzanie oceny pozwala na kontrolowanie prawidłowego stosowania systemu żywienia oraz uniknięcie, kosztownych w skutkach, problemów z płodnością czy ogólnym zdrowiem zwierząt [1]. Ocena kondycji obejmuje badanie, poprzez oglądanie i dotykanie, otluszczenia wyrostków kolczystych i poprzecznych odcinka lędźwiowego kręgosłupa, stopnia otluszczenia okolicy guzów biodrowego i kulszowego oraz nasady ogona [5, 9]. Powinna się opierać na badaniu wszystkich wymienionych miejsc,

gdyż punktacja BCS jest wartością średnią wynikającą z oceny poszczególnych badanych okolic [1]. Zalecane jest, aby ocena wykonywana była regularnie, przez tę samą osobę, w tym samym stadzie przez kilka lat [9].

Opracowana do pomiaru kondycji krów 5-punktowa skala Wildmana określa rzeczywiste otluszczenie ciała krowy [14]. Każdej fazie produkcji odpowiada konkretny stan kondycji, będący odzwierciedleniem wydajności oraz stopnia odżywienia organizmu [1]. Krowa oceniona na 1 punkt jest uznawana za wychudzoną, na 2 pkt. – za chudą, na 3 pkt. – za średnią, na 4 pkt. – za otluszczoną, na 5 pkt. – za zapasioną [6, 9]. Idealna kondycja u krów w każdym stadium laktacji to taka, która zapewnia optymalną produkcję mleka, minimalizuje problemy zdrowotne i reprodukcyjne oraz maksymalizuje korzyści ekonomiczne [8]. Generalnie nie powinna być ona niższa niż 2,5 pkt., ani wyższa niż 3,75 pkt. w punktacji BCS [1]. Sniffen i Ferguson [12] podają, że idealna kondycja krowy zasuszonej i w momencie wycielenia powinna wynosić 3,5 pkt. Jest to poziom najbardziej odpowiedni dla zagwarantowania wysokiego poziomu produkcji i zdrowia krowy w nadchodzącej laktacji [1].

U krów wysoko wydajnych produkcja mleka jest dużym wydatkiem energetycznym organizmu. Przewyższa ona znacznie zużycie energii na wszystkie pozostałe funkcje. W początkowym okresie laktacji pobranie energii zwykle nie pokrywa zapotrzebowania [3]. Ważne jest, aby krowy w okresie oko-

Tabela 1
Kształtowanie się kondycji krów w kolejnych miesiącach laktacji

| Miesiąc laktacji | Obory OHZ | | Gospodarstwa indywidualne | |
|------------------|-------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| | liczba ocen | ocena kondycji (pkt) | liczba ocen | ocena kondycji (pkt) |
| 1. | 203 | 2,61 | 51 | 2,87 |
| 2. | 211 | 2,50 | 50 | 2,37 |
| 3. | 207 | 2,49 | 54 | 2,23 |
| 4. | 218 | 2,67 | 51 | 2,34 |
| 5. | 212 | 2,77 | 56 | 2,52 |
| 6. | 214 | 2,87 | 44 | 2,55 |
| 7. | 221 | 3,02 | 43 | 2,65 |
| 8. | 213 | 3,12 | 36 | 2,63 |
| 9. | 210 | 3,26 | 33 | 2,94 |
| 10. | 167 | 3,48 | 26 | 3,21 |
| 11. i dalsze | 624 | 3,84 | 138 | 3,64 |
| Razem i średnio | 2700 | 3,09 | 582 | 2,83 |