

**ХУЛГАНЫ Т БА В ЭСИЙН НИЙЛЭГЖИЛТЭНД CD28, CD40, CD45RO БОЛОН  
ИММУНОГЛОБУЛИН G (FCYRI, FCYRII)–НИЙ ҮҮРЭГ  
(Тойм өгүүлэл)**

*Даваасамбуу Т<sup>1</sup>., Чойжамц Г<sup>1</sup>., Баянмөнх А<sup>1</sup>., Лхагва Л<sup>1</sup>., Хүрэлбаатар Л<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>Эм судлалын хүрээлэн, <sup>2</sup>Монос Групп  
davaasambuu@monos.mn, ttdavaa@gmail.com*

**THE ROLE OF CD28, CD40, CD45 RO AND IMMUNOGLOBULIN G (FCYRI, FCYRII) IN  
EXPRESSION OF T AND B CELLS IN MICE  
(Review article)**

*Davaasambuu T<sup>1</sup>., Chojamts G<sup>1</sup>., Bayanmunkh A<sup>1</sup>., Lkhagva L<sup>1</sup>., Khurelbaatar L<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Drug research institute, <sup>2</sup>Monos Group  
davaasambuu@monos.mn, ttdavaa@gmail.com*

**Purpose:**

In generally, T cell activation evaluates by CD4 +, CD8 +, B cell immunoglobulin's (IgG, IgM, IgA) in Azathioprine caused secondary immunodeficiency in serum. May it does not make clearly interpret for regulation of cell-mediated and humoral immune response using interaction T and B cells. In this review, we discuss the multifaceted roles of cytokines as enhancers and expression of B and T cell.

**Cell-mediated Immunity and Humoral Immunity**

Based on the type of immunodeficiency, the types of defects can vary. While some bacterial infections may be a key feature of B cell and T cell defects are feature of combined T and B cell immunodeficiency. Also other defects can be cause of phagocytes cell and complement deficiency. The present study provides evidence special cytokines which are involved to expression of T and B cells that CD40, IgG, IgM, FcγRII (CD32) need to be define with B cell deficiency, CD40, CD45RO define combined T and B cell deficiency and FcγRI (CD64), CD45RO define for phagocytes cell deficiency and CD4+, FcγRI (CD32), FcγRI (CD64) define for complement deficiency. In this review, we have done pharmacological study of immunosuppressant injection which is with Mongolian *Astragalus Mongolicus* Bge and determined CD28, CD40, CD64, and CD45 cytokines in the blood serum of mice. It will be clarifying the immune system interaction between cell-mediated immunity and humoral immune for T cells and B cell interactions.

**Keywords:** T lymphocyte, B lymphocyte, Azathioprine, Immunodeficiency, Immunoglobulin, phagocyte

**Тойм**

Хоёрдогч дархлаа дутагдлын үед дархлаа дэмжих үйлдлийг тодорхойлох судалгаанд Т ба В эсийн идэвхжилийг тодорхойлж байна. Энэ нь эсийн болон шингэний дархлааны урвалын зохицуулгатай холбоотойгоор үр дүнг боловсруулахад чухал ач холбогдолтой юм. Бид судалгаандаа Т эсийн идэвхжилийг CD4+ болон CD8+ -р үнэлж байна.

Мөн В эсийн идэвхжилийг IgG, IgM болон IgA иммуноглобулинуудын нийлэгжилтээр үнэлж байна. Эдгээр үзүүлэлтүүдийг тус бүрд нь Т болон В эсийн идэвхжилд оролцох үүргийг тодорхойлбол:

- CD4+: Т туслагч (T helper) эсийн гадаргуу дээр байрладаг. CD4 молекул нь харь төрлийн пептидийг эсрэгтөрөгчид таниулдаг. Үүний дараа эсрэгтөрөгч нь В

эсийг нийлэгжүүлнэ.<sup>1-9</sup>

- CD8: Эс хордуулагч Т эсийн гадаргуу дээр байрладаг ба эс хордуулагч Т эсийн хариу урвалыг идэвхжүүлдэг. CD8 молекулууд нь Т эс болон бай эс хоорондын холбогдох үйлийг нэмэгдүүлнэ.<sup>1-9,10</sup>

- IgG: IgG1, IgG2, IgG3 нь C1q рецептортой учир хавсаргын урвалыг сонгомлоор идэвхжүүлнэ. Мөн опсонины үүргийг гүйцэтгэж, фагоцитозыг эрчимжүүлэх, эсрэгбие хамааралт эс хордуулалтыг нөхцөлдүүлнэ.<sup>11-13</sup>

- IgM: Анхдагч дархлааны хариу урвалын үед идэвхждэг. Хавсаргын C1q бүрдэлтэй СНЗ хэрчимээрээ холбогдож хавсаргын урвалыг идэвхжүүлдэг. Халдварын дараах 2-5 хоногт идэвхтэй нийлэгжинэ.<sup>14-15</sup>

- IgA: Энэ нь нян устгах, макрофагтай холбогдох идэвхээр муу, зөвхөн ээлжлэн өөрчлөгдөх замын үед үүссэн хавсарга холбох урвалтай нэгдэнэ. Ингэснээр эсрэг бием хамааралт эс хордуулах тогтолцооны үйлчлэлээр вирус нянгийн ферментийг саармагжуулж, вирус, нянгууд хучуур эсэд наалдах үйлийг зогсоодог.<sup>17-18</sup>

Судалгааны үр дүнг сайжруулахын тулд илүү сонгомлоор үйлчилдэг цитокин болон иммуноглобулиныг олж тогтоох, Т ба В эсийн үйлдлийг механизмыг өөрсдийн судалгаатай уялдуулан үр дүнг нарийвчлалтайгаар тайлбарлах, оновчтой судлагдахууныг олох зорилгыг бид тавьж байна.

Дархлааны хариу урвалд оролцсон лимфоцит, үрэвслийн эсүүд, захын цусны бусад эсийн үржил хуваагдал, түүний идэвхжил болон эдгээрийн харилцан үйлчлэлд цитокин (уураг, уураг төст бүтэц бүхий молекулууд)-ууд сонгомлоор өөр өөрсдийн үүргийг гүйцэтгэдэг

ажээ. Дархлааны урвал үндсэн 2 хэлбэрээр явагдана [19,20,21,22]. Үүнд:

1. Эсийн дархлаа буюу Т эсийн идэвхжил
2. Шингэний дархлаа буюу В эсийн идэвхжил

Эсийн дархлаа буюу Т эсийн идэвхжил

TCR (T cell receptor-Т эсийн рецептор) нь APC (Antigen Presenting Cell-Антиген илчлэгч эс)-ийн гадаргууд илчлэгдсэн МНС (Major Histocompatibility Complex-Эд зохицолын их иж бүрдэл)-ийн бүрдлийг хам эрчимжүүлэгч молекулууд таньснаар Т эс идэвхждэг.<sup>5,6,19-23</sup>

Т эсийн идэвхжлийг нэмэгдүүлэгч хам эрчимжүүлэгч бол В7 бүлгийн CD28 юм. Энэ нь Т эсийн гадаргуугийн молекулын илрэлийн өөрчлөлт, цитокин болон эффектор ба санамжийн эсийн ялгаран хөгжлийг нөхцөлдүүлнэ. Т эс идэвхжсэний дараа IL-2 ба IL-2-ийн рецепторыг ялгаруулна. Идэвхжсэн Т эс нь антиген (эсрэг төрөгч)-ийн өдөөлтөнд богино хугацаанд урвал өрнүүлдэг санамжийн эс болон ялгаран хөгжих нь бий. Санамжийн эсийн апоптозын эсрэг уургийн экспрессийг дэмжиж, санамжийн эсүүд хадгалагдах үүрэг нь IL-7 цитокиноос хамааралтай. CD28 хам эрчимжүүлэгчийн дохио Т эсийг идэвхжүүлэх бөгөөд TCR-тай харилцан үйлчлэлцэх дохиог нэмэлтээр өдөөдөг. CD28 молекулын цитоплазмын сүүл хэсэгт P13 киназа байрласнаар P $\zeta$  киназа кальцийн дохиог идэвхжүүлдэг. Энэ дохио дамжсанаар Т эсийн амьдрах чадвар нэмэгдэж Bcl-2, Bcl- $\text{HL}$  апоптозын уургийн ялгарал ихэсч Т эсийн бодисын солилцоо, үржил хуваагдал сайжрах ба IL-2 болон бусад (CD25, CD40, CD122, CD132) цитокины ялгарал ихэсч, гэнэн Т эсээс эффектор болон санамжын эс (цитокин нь CD45RO) ялгаран хөгжинө.<sup>5,24-26</sup>

Шингэний дархлаа буюу В эсийн идэвхжил

Антигений нөлөөгөөр өвөрмөц В эс нь чөмгөнд үүсээд захын лимфойд эрхтэнд байрладаг. В эсийн гадаргуугийн IgM ба IgD нь

антигентэй холбогдон гэнэн В эс идэвхжсэнээр үржин олширч, санамжын В эс ба эсрэг бие ялгаруулагч сийвэнт эс болон ялгаран хөгжинө. В эс антигенийг таниад өөртөө холбон пептид байдлаар CD4+ Т эсэд илчлэх ба CD4+ эргэн В эсийг идэвхжүүлнэ. Гэнэн В эсийн амьдрах чадвар нь BCR (B cell receptor)-с ирэх дохионоос гадна BAFF (B cell activating factor- В эсийг идэвхжүүлэх хүчин зүйл) –ийн дохионоос их хамаарна. BAFF ба түүний лиганд (APRIL) нь В эсийн идэвхжил, ялгаран хөгжлийн шатанд оролцдог TACI ба BCMA гэсэн 2 өөр рецепторыг идэвхжүүлнэ.<sup>22,27-28</sup>

Идэвхжсэн Th эсийн CD40L, В эсийн CD40 молекултай харилцан үйлчлэлцэж, цэврүүний гаднах эсвэл хөврөлийн төвд эсийн олшролт, ялгаран хөгжлийг өдөөдөг. Ингэснээр CD40 молекул нь эс хордуулах TRAF-ийн нийлэгжилтийг идэвхжүүлнэ. CD40 нь CD154 цитокины рецептор бөгөөд В эсийн ялагаран хөгжил, хам эрчимжүүлэгч, В эсийг апоптозоос хамгаалах үүрэгтэй. TRAF нь каскад энзимийг идэвхжүүлээд бөөмийн транслокаци болон транскрипцийн хүчин зүйл NF-κB, AP-1 идэвхжин, В эсийн олшролт ялгаран хөгжлийг өдөөж, эсрэг биеийн нийлэгшилт ялгарал нэмэгдэнэ. CD40 болон цитокины үйлчлэлээр IgM ба IgD илрүүлсэн В эс идэвхжиж изотоп солигдолт явагдахад өөр өөр эсрэг бие нийлэгшдэг. Th оролцоогүй IgM эсрэг биеийн нийлэгшлийг өдөөж, В эсийн изотоп солигдолтоор IgG эсрэг бие үүснэ.<sup>1,5,6,29-31</sup>

Ig G нь макрофагийн залгих чадварыг нэмэгдүүлдэг. Салстын В эсээс ихэвчлэн IgA эсрэг бие нийлэгших ба ялгарсан салсын хамт хучуур эсэд хүрнэ. IgA нь салстын В эсээс ялгардаг тул хоёрдогч дархлаа дутагдлын үед азатиопринээр өдөөгдөхгүй. Энэ нь бидний хийсэн өмнөх туршилтын үр дүнгээс харагдаж байна. IgG нь уусамтгай антигентэй холбогдон фагоцитозыг дэмжихээс гадна хавсаргын тогтолцоог идэвхжүүлэх замаар залгиур эсийн

таньцийг нэмэгдүүлдэг. Мононуклеар залгиур эсийн гадаргууд опсонины FcγR илэрдэг. IgG нь ихсийн хоригийг нэвтрэх онцгой чадвартай, мөн опсонины үүргийг гүйцэтгэж эс хордуулах урвалд оролцон хавсрагыг сонгомол замаар идэвхжүүлнэ. IgG-гийн FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) гэсэн 3 бүлэг рецептортой. FcγRI (CD64) нь залгиур эсийн шугамын бүх эсүүд, нейтрофил, эозинофил, сэртэнт эсийн гадаргууд илэрдэг бөгөөд дархан бүрдлийг залгих, В эсийг идэвхжүүлэх, нянгийн эсийг задлахад оролцдог. FcγRII (CD32) В эс болон бусад дархлааны эсүүдийн гадаргууд илэрч тэдгээрийн идэвхийг зохицуулахад оролцоно.<sup>1,5,6,32-34</sup>

Хоёрдогч дархлаа дутагдал нь янз бүрийн эмгэг, гадаад дотоод орчны таагүй нөлөө, халдвар, хоол тэжээлийн дутагдал, халдвар болон дархлаа дарангуйлах эмийн нөлөөгөөр үүсч болно. Бид туршилтын хулганад хоёрдогч дархлаа дутагдлыг азатиопринээр үүсгэдэг. Дархлаа тогтолцооны ямар бүрэлдэхүүн гэмтэхээс шалтгаалж дархлаа дутмагшилыг 5 бүлэгт хуваадаг. Үүнд:

- В эсийн дутмагшил
- Т эсийн дутмагшил
- В ба Т эсийн дутмагшил
- Залгиур эсийн дутмагшил
- Хавсаргын дутмагшил

В эсийн дутмагшилын үед **CD40, IgG, IgM, FcγRII (CD32)**, Т эсийн дутмагшлын үед **(CD4+, CD8+, CD28)**, В ба Т эсийн дутмагшлын үед **(CD40, CD45RO)**, Залгиур эсийн дутмагшлын үед **FcγRI (CD64), CD45RO**, Хавсаргын дутмагшлын үед **CD4+, FcγRI (CD32), FcγRI (CD64)** цитокинууыг тус тус тодорхойлох шаардлагатай байгаа болно.

Монгол хунчир (*Astragalus Mongolicus* Bge.) болон Гүргэм (*Carthamus tinctorinus* L.) агуулсан тариа хэлбэрийн бэлдмэлүүдийн дархлаа дэмжих үйлдлийг тогтоох фармакологийн судалгааг гүйцэтгэхдээ дараах шаардлагыг

хангаж ажилласны үр дүнд Т болон В эсийн нийлэгжилтийн харилцан уялдаа болон дархлаа дэмжих үйлдлийн механизмыг тайлбарлахад хялбар болсон. Судалгаагаар Т эсийн дутмагшил үүсгэсэн туршилтын хулганы дархлаа тогтолцоонд шинжилж буй тариануудын үзүүлж буй дархлаа дэмжих үйлдийг Т эсийн нийлэгжилтээс хамааруулан В эсийн нийлэгжилтийн механизмыг тайлбарлахад энэхүү цитокинууд (CD28, CD40, CD64, CD45)-ын нөлөө чухал үүрэг гүйцэтгэсэн.

### Ном зүй

1. James M.Bader., Identification of T lymphocytes. *J.C.Glase*, Editor, Vol18, 1996.p.113-123.
2. Gunnar Dahlen., Nils-Erik Fiehn.Oral. Microbiology and Immunology.1<sup>st</sup> e-book, 2004, p.78-81.
3. Gupta S.K.,et al. Essentials of Immunology. First edition, 2004.
4. Matthew Helbert.,Flesh and Bones Immunology, *Elsevier's Health Sciences Rights Department*, Philadelphia, USA, 2006.
5. Батбаатар Г., Цогтсайхан С., Чимидцэрэн. Дархлаа судлал. VI хэвлэл, 2017.
6. Gupta S.K., Essentials of Immunology. First edition, 2004.
7. Ёндондорж А ба бусад., Мал эмнэлгийн дархлаа судлалын үндэс, Мөнхийн Үсэг, Улаанбаатар хот, 2008.
8. Miceli M.C., Parnes J.R. Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. *Advances in Immunology. Advances in Immunology*, 53:1993, p.59-122.
9. Rudd C.E., Trevilyan J.M, et al. The CD4 receptor is complexed in detergent lysates to a protein-tyrosine kinase (pp58) from human T lymphocytes. *Journal Immunology*. 185(5):2010, p.2645-2649.
10. Gao G., Jakobsan B. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: The molecular basis for functional coordination with T-cell receptor. *Immunol Today*. 21(12):2000, p.630-636.
11. Hashira S.,Okitsu-Negishi S., Yoshino K. Placental transfer of IgG subclasses in a Japanese population. *Pediatrics International*. 42(4):2000,p.337-342.
12. Andrew M., Katherine J.L. A temporal model of human IgE and IgG antibody function. *Frontiers in Immunology*.4: 2013, p.235.
13. Azeredo da Silveira S., Kikuchi S., Foshati-Jimack L., Moll T., Saito T., Verbeek JS., Botto M., Walport MJ., Carroll M., Izui S. Complement activation selectively potentiates the pathogenicity of the IgG2b and IgG3 isotypes of a high affinity anti-erythrocyte autoantibody. *Journal of Experimental Medicine*. **195** (6): 2002, p.665–672.
14. Johansen, F. E., Braathen, R., Brandtzaeg, P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scandinavian Journal of Immunology*. **52** (3): 2000, p.240–248.
15. Shima, H., et al. Identification of TOSO/FAIM3 as an Fc receptor for IgM. *Int. Immunol*. **22** (3): 2010, p.149–56.3
16. Heyman. B. Antibody mediated regulation of humoral immunity. in *Nimmerjahn, F. (ed.) Molecular and cellular mechanisms of antibody activity. Springer*, 2013.
17. Fagarasan S., Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nature Reviews. Immunology*. 3 (1): 2003, p.63–72.
18. Bonner A., Almogren A., Furtado PB., Kerr MA., Perkins SJ. Location of secretory component on the Fc edge of dimeric IgA1 reveals insight into the role of secretory IgA1 in mucosal immunity. *Mucosal*

- Immunology*. 2 (1): 2009, p.74–84.
19. Beck G., Habitat G.S. Immunity and the Invertebrates. *Scientific American*. 275 (5): 1996, p.60-66.
  20. Litman G.W., Cannon J.P., Dishaw L.J. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nature Reviews. Immunology*. 5 (11): 2005, p.866–879.
  21. Restifo N.P., Gattinoni L. Lineage relationship of effector and memory T cells. *Current Opinion in Immunology*. 25 (5): 2013, p.556–563.
  22. Kurosaki T., Kometani K., Ise W. Memory B cells. *Nature Reviews. Immunology*. 15 (3): 2015, p.149–159.
  23. Glusman G., Rowen L., Lee I., Boysen C., Roach JC., Smit AF., Wang K., Koop BF., Hood L. Comparative genomics of the human and mouse T cell receptor loci. *Immunity*. 15(3): 2001, p.337–349.
  24. Linsley P.S., Ledbetter J.A. The role of the CD28 receptor during T cell responses to antigen. *Annu. Rev. Immunol.* 11: 1993, p.191–212.
  25. Lenschow D.J., Walunas T.L., Bluestone J.A. CD28/B7 system of T cell costimulation”. *Annu. Rev. Immunol.* 14: 1996, p.233–258.
  26. Bour-Jordan H., Blueston J.A. CD28 function: a balance of costimulatory and regulatory signals”. *J. Clin. Immunol.* 22 (1): 2002, p.1–7.
  27. Murphy, Kenneth. Janeway’s Immunobiology. 8<sup>th</sup> edition. New York, 2012.
  28. Max D. The early history of B cells. *Nature Reviews Immunology*. 15 (3): 2015, p.191–197.
  29. Parham., Peter. The Immune System, 2<sup>nd</sup> edition. *Garland Science*. 2004, p.169–173.
  30. Wang JH., Zhang YW., Zhang P et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. 2013, *Neuro Res.* 35 (7): 2013, p.693–700.
  31. Banchereau J., Bazan F., Blanchard D., Brière F., Galizzi JP., van Kooten C., Liu YJ., Rousset F., Saeland S. The CD40 antigen and its ligand. *Annual Review of Immunology*. 12: 1994, p.881–922.
  32. Veri MC, Gorlatov S, Li H, et al. Monoclonal antibodies capable of discriminating the human inhibitory Fcγ-receptor IIB (CD32B) from the activating Fcγ-receptor IIA (CD32A): biochemical, biological and functional characterization. *Immunology*. 121 (3): 2007, p.392–404.
  33. Hulett M., Hogarth P. The second and third extracellular domains of FcγRI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Mol Immunol.* 35 (14-15): 1998, p.989–96.
  34. Ernst L., van de Winkel J., Chiu I., Anderson C. Three genes for the human high affinity Fc receptor for IgG (FcγRI) encode four distinct transcription products. *J Biol Chem.* 267 (22): 1992, p.15692–15700.

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:  
ЭЗУ-ы доктор, дэд профессор  
Б.Цэрэндолгор