### Иммунная система ЖКТ

##### Иммунная система ЖКТ, по сравнению с аналогичными структурами, составляющими MALT, наиболее сильно развита. Эта система, как никакая другая, находится в самом тесном контакте с громадным потоком микробного и аллергенного материала, поступающего из просвета кишечника, и служит первым барьером на пути этого потока. Это обстоятельство накладывает существенный отпечаток на принципы организации и функционирования иммунной системы ЖКТ, характеризующейся, по сравнению с другими периферическими органами иммунитета и другими структурами MALT, рядом особенностей.

##### Особенности строения и клеточного состава иммунной системы ЖКТ.

##### В иммунной системе ЖКТ выделяют индуктивную и эффекторную зоны. Первая состоит из пейеровых бляшек, аппендикса и солитарных фолликулов, вторая — из *l. propria* и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. В индуктивной зоне происходят распознавание, представление Аг и формирование популяции Аг–специфических T– и B–лимфоцитов; в эффекторной зоне — выполнение эффекторных функций иммуноцитами, включая синтез иммуноглобулинов B–лимфоцитами, цитокинов моноцитами/макрофагами, T–лимфоцитами и NK.

##### Пейеровы бляшки, как и любые лимфоидные образования, состоят из T– и B–зон с наличием зародышевых центров в B–зоне. Их клеточный состав существенно не отличается от такового любого периферического лимфатического узла (табл. 1). Выполняемые пейеровыми бляшками функции включают примирование «девственных» T– и B–лимфоцитов и направление дифференцировки B–лимфоцитов в сторону синтеза IgA.

Физиология Таблица 1. Клеточный состав пейеровых бляшек

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Популяция | Содержание,% | Рц, субпопуляции и их маркёры | % | Функции |
| T–клетки | 40–45 | ~~~~-Аг-распознающие Рц | >95 | Распознавание Аг |
|   |   | ~~~~-Аг-распознающие Рц | <5 | Распознавание Аг |
|   |   | CD4+, CD8– | 60 | Усиление синтеза IgA |
|   |   | CD4–,CD8+ | 30 | Цитотоксичность |
|   |   | CD4–,CD8– | 5 | ? |
| B–клетки | 40–45 | slgM,slgD,CD19, CD20,CD21 |   | Предшественники продуцентов IgA |
| Моноциты/ макрофаги, дендритные клетки | 5–10 | Fc~~~~R,CD11,CD13, CD14,CD15,CD18 |   | Представление Аг |

Условные обозначения: sIgM, sIgD — поверхностные (от surface) иммуноглобулины, соответственно классов IgM и IgD.

##### Примирование T– и B–лимфоцитов осуществляется с помощью уникальной морфологической структуры, характерной только для пейеровых бляшек, — фолликулярно–ассоциированного эпителия, главной особенностью которого являются М–клетки, играющие также важную роль в функционировании BALT. Эти клетки имеют короткие цитоплазматические отростки и образуют как бы интраэпителиальный карман, в котором, помимо самой М–клетки, находятся макрофаги, дендритные клетки, T– и B–лимфоциты. Главная роль М–клеток — захват и транспорт Аг внутрь пейровых бляшек. Аг захватывается ими путём эндоцитоза или фагоцитоза, с помощью актиновой сети в везикулах транспортируется через всю М–клетку и с помощью экзоцитоза освобождается в карман. Последний является главным участком, в котором представляется Аг макрофагами, дендритными клетками и B–лимфоцитами T–клеткам. Транспорт как растворимых, так и корпускулярных Аг М–клетками является важнейшим фактором в индукции иммунного ответа лимфоидными клетками ЖКТ.

##### Эпителиальные клетки, как эффекторная зона иммунной системы ЖКТ, состоят из двух тесно связанных между собой компонентов — внутриэпителиальных лимфоцитов и самих эпителиальных клеток — энтероцитов. Оказалось, что между эпителиальными клетками, ближе к базальной мембране, располагается громадное количество внутриэпителиальных лимфоцитов: на каждый квадратный метр слизистой приходится около 1,6~~\*~~108 таких клеток. 80–90% внутриэпителиальных лимфоцитов являются CD3–клетками, среди них выделяют 4 субпопуляции следующих фенотипов: CD4–CD8+, CD4+CD8–, CD4+CD8+, CD4–CD8–. Внутриэпителиальные лимфоциты характеризуются двумя важными особенностями , отличающими их от других компонентов иммунной системы ЖКТ (табл. 2):

##### наличием среди T–лимфоцитов фенотипа CD3 повышенного числа клеток, несущих молекулу CD8 (до 75%), в то время как в периферической крови количество этих клеток не превышает 35%;

##### наличием среди T–лимфоцитов фенотипа CD3 повышенного числа клеток, несущих антигенраспознающий Рц (до 40%), в других лимфоидных органах количество таких клеток составляет не более 10%. Значительная часть таких T–лимфоцитов характеризуется фенотипом CD4–CD8–, оставшаяся часть содержит маркёр CD8.

Физиология Таблица 2. Характеристика внутриэпителиальных лимфоцитов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Популяция,% | Рц, субпопуляции и их маркёры | Процент | Функция |
| T–клетки, 80–90 | ~~~~-Аг–распознающие Рц | 60 | Распознавание Аг |
|   | ~~~~-Аг-распознающие Рц | 40 | Распознавание Аг |
|   | CD4+,CD8– | 7 | Усиление синтеза IgA |
|   | CD4–,CD8+ | 75 | Усиление синтеза IgA, цитотоксичность |
|   | CD4+,CD8+ | 7 | ? |
|   | CD4–,CD8– | 10 | ? |
| Не-T–клетки,10–20 | CD4–,CD7+ |   | Цитотоксичность (?) |

Условные обозначения: те же, что и в табл. 23.

##### Главной функциональной чертой внутриэпителиальных лимфоцитов фенотипа CD3+CD4–CD8+ является, по–видимому, цитотоксичность. Установлено, что для лимфоцитов с цитотоксическими функциями — NK и CD8–клеток, характерно наличие особого белка BY55. При анализе внутриэпителиальных лимфоцитов было обнаружено, что все T клетки фенотипа CD3+CD8+ содержат на поверхности белок BY55, то есть являются цитотоксическими. T–лимфоциты фенотипа CD3+CD4+ этот белок не экспрессируют. Преобладание цитотоксических клеток среди внутриэпителиальных лимфоцитов вероятно связано с тем, что они выполняют функции иммунологического надзора за быстро делящимся эпителием кишечника и удаляют клетки, изменённые вследствие мутации, действия микробных, токсических и других факторов.

##### Важная функция внутриэпителиальных лимфоцитов фенотипа CD3+CD4+CD8– заключается в продукции этими клетками цитокинов, преимущественно Тh2-профиля.

##### Внутриэпителиальные лимфоциты находятся в теснейшем функциональном контакте с клетками эпителия, составляя с ними единую комплексную структуру, являющуюся первым барьером на пути проникновения в организм множества микробных клеток. Эпителиальные клетки кишечника не являются иммунологически пассивными элементами. Энтероциты могут экспрессировать молекулы MHC классов I и II, Рц для цитокинов ИЛ–1~~~~, ИЛ–6, ГМ–КСФ, продуцировать ИЛ–1~~~~, ИЛ–6, ИЛ–8, ТФР~~~~ Экспрессия Рц и синтез цитокинов существенно повышается под влиянием ЛПС и ИФН~~~~ . Доказано, что энтероциты являются АПК — они могут поглощать, процессировать в эндосомальном отделе растворимые Аг и представлять их как CD4-, так и CD8–внутриэпителиальные лимфоциты, а также T–клеткам *l. propria* . Однако характер этого представления является неклассическим. T~~~~–клетки фенотипа CD4 распознают Аг в комплексе с молекулами MHC класса II, но костимулирующей является молекула CD58 (LFA–3), экспрессируемая эпителиальными клетками. Лигандом для нее на T–лимфоците является молекула CD2.

##### Так как энтероциты не экспрессируют молекул CD80, то вероятно распознавание Аг T–клетками фенотипа CD4,CD28 может вести к развитию их анергии. Молекулы MHC класса II и CD58, локализованные на базальной стороне энтероцита, могут также представлять Аг T–лимфоцитам фенотипа CD4,CD2, расположенным в *l. propria*.

##### В отличие от CD4-T–клеток, лимфоциты фенотипа CD8 распознают Аг на поверхности энтероцитов в комплексе с молекулами как MHC класса I, так и CD1d. На энтероцитах молекулы CD1d могут экспрессироваться как в ассоциированной, так и в неассоциированной с ~~~~2–микроглобулином форме. Короткий цитоплазматический хвост этой молекулы связан с эндосомальным отделом эпителиальной клетки, где происходит процессирование поглощённого Аг. Полагают, что CD1d является полифункциональной молекулой, участвующей в поглощении Аг, доставке его в эндосомальный отдел и в последующем представлении молекул процессированного Аг на поверхности эпителиальной клетки. С молекулой CD1d ассоциирован недавно выявленный у энтероцитов гликопротеин gp180, выполняющий функции костимулирующей молекулы, распознающей молекулу CD8 и служащей для укрепления связи между T–клеткой фенотипа CD8 и энтероцитом. По-видимому двойное взаимодействие комплекса пептид–CD1d и молекулы gp180 энтероцита с антигенраспознающим Рц и молекулой MPC–I T–клетки фенотипа CD8, соответственно, ведут к индукции у T–клеток цитотоксической активности. Предполагают, что молекула CD1d энтероцитов представляет T–лимфоцитам как белковые, так и небелковые Аг, в последнем случае — прежде всего липидные и гликолипидные Аг, находящиеся в большом избытке в составе клеточной стенки бактерий.

##### Другой эффекторной зоной иммунной системы ЖКТ является *l. propria*, клеточный состав которой характеризуется наличием дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, NK, T– и B–лимфоцитов (табл. 3). *l. propria* является главным участком продукции АТ класса IgA в организме. На каждый метр кишечника приходится более 1010 глобулинпродуцирующих клеток, 80% из них синтезируют IgA.

##### Структуру *l. propria* поддерживают фибробластоподобные клетки — миофибробласты, которые образуют зону рыхлой соединительной ткани под эпителием. Эти клетки создают внеклеточный матрикс, способствуют образованию базальной мембраны и синтезируют ряд биологически активных веществ, необходимых для дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток. Как будет показано ниже, от взаимодействия T–клеток и миофибробластов зависит развитие ряда воспалительных заболеваний кишечника.

Физиология Таблица 3. Клеточный состав собственной пластинки (*l. propria*)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Популяции,% | Рц, субпопуляции и их маркёры | Процент | Функции |
| T–клетки, 40–60 | CD3 ~~~~-Аг-распознающие Рц | 90 | Усиление синтеза IgA |
|   | CD3 ~~~~-Аг-распознающие Рц | 8 | ? |
|   | CD3+,CD4+,CD8– | 60 | Усиление синтеза IgA |
|   | CD3+ ,CD4–,CD8+ | 25–30 | ? |
|   | CD3+,CD4+,CD8+ | 5 | ? |
| B–клетки, 20–40 | В sIgM+,sIgD+,CD5–,CD11b– | 40–50 | Синтез высокоаффинных АТ |
|   | B–1 sIgM+,sIgD–,CD5+ , CD11b+ | 50–60 | Синтез низкоаффинных АТ |
| Макрофаги, 5–10 | CD11,CD18,CD13, CD14, Fc~~~~R | – | Представление Аг, синтез цитокинов |
| NK, 2–3 | CD16/56 | – | Защита против внутриклеточных микробов |

Условные обозначения: NK — естественные клетки–киллеры. Остальные обозначения те же, что и в таблице 1.

##### Для лимфоцитов *l. propria* характерна такая важная особенность (табл. 3), как наличие большого числа B1–лимфоцитов. Было показано, что B–лимфоциты можно разделить на 2 большие группы — обычные и B1, которые различаются по ряду свойств, в частности наличием T–клеточного маркёра CD5, высокой плотностью поверхностного IgM и низкой плотностью поверхностного IgD, преимущественным синтезом АТ классов IgM и IgA низкой аффинности, перекрестно реагирующих с полисахаридными и липидными Аг.

##### Подводя итог анализу клеточных компонентов лимфоидной ткани кишечника, необходимо отметить две важные особенности их состава. Первая заключается в том, что лимфоидные образования, связанные с кишечником, содержит T–клеток больше, чем все остальные лимфоидные структуры организма вместе взятые. Первично предполагалось, что причиной избыточности T–клеток в кишечнике являются пищевые и микробные Аг. Однако оказалось, что безмикробные мыши, получавшие автоклавированную пищу, имеют в кишечнике неразвитую — лимфоидную ткань с почти полным отсутствием T~~~~–клеток, хотя T~~~~–клетки в их эпителии обнаруживались в нормальном количестве. Сделан вывод, что главным стимулом для развития основной массы лимфоидной ткани кишечника являются не пищевые, а микробные Аг, за исключением эпителия, где пищевые Аг имеют значение для образования и развития T–клеток. В последние годы установлено, что пищевые Аг также распознаются T–лимфоцитами пейеровых бляшек. Оказалось, что распознание пищевых Аг сопровождается так называемой пероральной толерантностью.

##### Другая особенность клеточного состава лимфоидных образований, связанных с кишечником, заключается в наличии двух компонентов: раннего (реликтового) и позднего (современного). К раннему компоненту иммунной системы относятся T~~~~–лимфоциты, располагающиеся внутриэпителиально, и B1–лимфоциты, располагающиеся в *l. propria*. T– и B–лимфоциты раннего компонента реагируют с широким спектром микробных Аг с низкой аффинностью. Они развиваются относительно независимо от центральных органов иммунитета — тимуса и костного мозга. К позднему компоненту иммунной системы ЖКТ относятся T~~~~–лимфоциты и обычные B–клетки. Эти лимфоциты взаимодействуют с Аг с высоким уровнем специфичности и аффинности. Их развитие целиком и полностью проходит под контролем центральных органов иммунитета. Предполагается, что ранний компонент иммунной системы отвечает за первую линию обороны организма от микробной и аллергенной агрессии, тогда как поздний компонент подключается на следующем этапе борьбы организма с этими агентами. Такая организация иммунной системы наиболее эффективна и особенно важна в ЖКТ — первой линии защиты организма от инвазии микробами и аллергенами.

##### Роль скреторного IGA в функционировании иммунной системы ЖКТ

##### Как уже отмечалось, интегральным признаком, объединяющим все компоненты MALT, является система секреторного IgA. Уместно напомнить, что в 30-х годах 20–го столетия выдающимся отечественным учёным A.M. Безредкой было сформулировано понятие местного иммунитета, то есть преимущественной защиты того или иного органа или ткани от инвазии инфекционными агентами. Эта концепция, не подтверждённая фактическими данными, была постепенно забыта. Но понятие местного иммунитета получило новую жизнь и экспериментальное подтверждение в 1965 г., когда T. Tomasi и соавторы открыли секреторный IgA — иммуноглобулин, который синтезируется только плазмоцитами слизистых оболочек и железистых органов. IgA — димер с молекулярной массой 380 кД, состоящий из двух СЕ, имеющих в своей основе, как и у всех иммуноглобулинов, четырёхцепочечную структуру. Эти СЕ ковалентно соединены между собой конец в конец с помощью связующей J–цепи (молекулярная масса 15 кД), а также нековалентно с помощью секреторного компонента с молекулярной массой 70 кД.

##### Основное место синтеза секреторного IgA — слизистые оболочки. IgA–синтезирующие клетки локализуются преимущественно в *l. рrоpria* и располагаются непосредственно под базальной мембраной эпителия. Первично в B–клетках IgA образуется в виде димера, соединенного J–цепью. Этот димер взаимодействует со специальным Рц, находящимся на базолатеральной поверхности эпителиальной клетки — поли–Ig–Рц (pIgR). Далее комплекс интернализируется с образованием везикулы, к мембране которой присоединена молекула IgA с помощью pIgR. IgA взаимодействует с pIgR при помощи J–цепи. Она принимает также участие во взаимодействии IgA с секреторным компонентом. Комплекс IgA-pIgR транспортируется в везикуле через всю эпителиальную клетку к её апикальной поверхности, где с помощью соответствующего фермента Рц pIgR расщепляется на две части: одна часть остаётся связанной с мембраной везикулы, а другая часть — с Fc–фрагментом IgA, которая и является секреторным компонентом. Принцип образования секреторного IgA един для всех слизистых оболочек и экзокринных органов. Уникальность его образования заключается в том, что секреторный IgA является продуктом функциональной активности различных клеточных типов: сам IgA синтезируется B–лимфоцитами, его секреторный компонент — эпителиальными клетками.

##### Как отмечалось выше, *l. propria* содержит преимущественно IgA–продуцирующие клетки. Однако, в этом отделе нередко встречаются и клетки, синтезирующие IgG. Этот белок так же, как и мономерный IgA, не переносится через эпителий, так как не содержит J–цепи. По-видимому IgG, синтезируемый в *l. propria*, остаётся в этом отделе и служит для его защиты при проникновении бактерий через слизистые оболочки. Однако пентамерная молекула IgM, соединенная с помощью J–цепи, может за счёт взаимодействия этой цепи с pIgR переноситься через слизистые оболочки. Накапливаются данные, показывающие, что этот класс иммуноглобулинов, также как и секреторный IgA, может принимать участие в защите слизистых от инфекции.

##### Секреторный IgA обладает рядом важных свойств, определяющих его способность защищать слизистые оболочки от чужеродных агентов антигенной природы, микробов и аллергенов:

###### высокой устойчивостью к протеазам, что делает возможным его функционирование в секретах слизистых оболочек;

###### неспособностью связывать компоненты комплемента, что ведёт к отсутствию повреждающего действия комплекса Аг–АТ на слизистые;

###### способностью препятствовать адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов на эпителий слизистых, что блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма. Антиадгезивные свойства секреторного IgA лежат в основе его антибактериальных, антивирусных, антиаллергенных свойств.

##### Среди множества изучаемых проблем физиологии иммунной системы ЖКТ особую фундаментальную значимость представляют вопросы селективной миграции в слизистые оболочки предшественников продуцентов IgA и преимущественного синтеза IgA в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Ниже дан анализ результатов исследований этих проблем.

### Процессы миграции лимфоидных клеток в желудочно-кишечный тракт

##### Интактные или «девственные» лимфоциты проникают в индуктивные зоны ЖКТ — пейеровы бляшки — путём, обычным для их поступления из кровотока в лимфоидную ткань — в результате взаимодействия L–селектина лимфоцитов с гликопротеином Sgp–200, экспрессируемым на высоком эндотелии венул пейровых бляшек. Большинство B–клеток, поступивших в пейерову бляшку, являются «девственными», экспрессирующими характерные для непримированных лимфоцитов маркёр CD45RA, sIgM и sIgD. Как правило, такие клетки не содержат на мембране IgA, их дифференцировка ещё не направлена в сторону синтеза IgA. Однако многие B–клетки экспрессируют молекулы MHC класса II, свидетельствующие об их активации. Большинство T–клеток также экспрессирует активационные молекулы, в частности маркёр CD69, но многие T–клетки содержат и маркёр CD45R0, характерный для клеток памяти. Вероятно, эти клетки являются основным источником цитокинов, направляющих дифференцировку B–лимфоцитов.

##### Активация T– и B–клеток происходит в основном под эпителием купола пейеровой бляшки, где имеется разветвленная сеть дендритных клеток и макрофагов, и куда из просвета кишечника с помощью М–клетки доставляются молекулы Аг. Происходит процесс «примирования» девственных лимфоцитов, заключающийся в их активации и пролиферации, а также в детерминации пути их последующей дифференцировки.

##### Примированные T– и B–клетки покидают пейерову бляшку и по афферентному лимфатическому протоку попадают в брыжеечный лимфатический узел. Из этого узла они мигрируют в кровь и, как правило, на несколько дней поселяются в селёзенке, где продолжается процесс их дифференцировки. Оттуда T– и B–лимфоциты снова поступают в кровь и затем, благодаря процессам хоминга, поселяются в органах, содержащих слизистые оболочки — в основном в слизистой толстого и тонкого кишечника, частично — в слизистой мочеполового тракта и бронхо-лёгочного аппарата, преимущественно в верхних его отделах. Этот процесс селективной миграции характерен как для T– так и B–клеток, причём в последнем случае для B–клеток, синтезирующих не только IgA, но и иммуноглобулины других классов.

##### T–клетки селятся в *l. propria* и в эпителиальном слое кишечника, B–клетки — в *l. propria*, где они под влиянием цитокинов, продуцируемых CD4 T–клетками, преимущественно дифференцируются в плазмоциты, синтезирующие секреторные IgA.

##### К настоящему времени описан ряд механизмов хоминга примированных в пейеровых бляшках лимфоцитов, в значительной степени зависящего от экспрессии на взаимодействующих клетках — лимфоцитах и эндотелии особых молекул: адрессинов и интегринов. В противоположность венулам с высоким эпителием всех периферических лимфоидных органов, в иммунной системе ЖКТ эти венулы характеризуются конститутивной экспрессией адрессинов MAdCAM–1, относящихся к надсемейству иммуноглобулинов.

##### Как известно, молекулы интегринов состоят из сочетания 2-х цепей — ~~~~ и ~~~~, в результате чего образуются молекулы с различными адгезивными свойствами. Выявленная особенность лимфоцитов, примированных в кишечнике — повышенная экспрессия интегринов фенотипа ~~~~4~~~~7 и, вероятно, утрата L–селектина. Это характерно для лимфоцитов, покидающих кишечник с лимфой, для лимфоцитов, локализующихся в брыжеечном лимфатическом узле и для лимфоцитов, мигрирующих в процессе хоминга из лимфатического узла в слизистые.

##### Доказано, что одним из фенотипических проявлений примирования B–клеток является утрата поверхностного IgD (sIgD–), для T–лимфоцитов — появление новых дифференцировочных Аг клеток памяти: CD45R0. Лимфоциты обоих фенотипов (sIgD– и CD45R0+) в иммунной системе ЖКТ характеризуются высоким уровнем экспрессии интегринов ~~~~4~~~~7и отсутствием экспрессии L–селектина. Более того, B–клетки с признаками терминальной дифференцировки — высоким уровнем экспрессии молекул CD38 и наличием внутриклеточного IgA, продолжают экспрессировать повышенные уровни этого интегрина. Для T–лимфоцитов, примированных в пейровых бляшках и мигрировавших в эпителиальный слой и в *l. propria*, характерно наличие активационных маркёров — CD69, CD25, MHC класса II, молекул Fas, низкого уровня L–селектина и высокого уровня интегрина ~~~~4~~~~7.

##### Установлено, что интегрины ~~~~4~~~~7 играют ведущую роль в возвращении T– и B–клеток в лимфоидную ткань ЖКТ. Они обладают селективной способностью взаимодействовать с экстрамембранным доменом адрессина MAdCAM-I и тем самым обусловливать проникновение в кишечник клетки, примированной в пейровой бляшке. Важность интегринов ~~~~4~~~~7 в развитии лимфоидной ткани кишечника убедительно показана на нокаут-мышах — отсутствие гена ~~~~7 ведёт к практически полному отсутствию лимфоидной ткани кишечника.

##### Определённую роль в процессах миграции и хоминга могут играть и хемокины. Выделены хемокины, которые повышают адгезию лимфоцитов к высокому эндотелию венул. В частности, описан цитокин из группы CC — 6CK/SLC, синтезируемый высоким эндотелием венул как периферических лимфоидных органов, так и пейеровых бляшек. Миграция T–клеток в эти лимфоидные органы резко понижена у мышей, дефектных по гену этого хемокина. Характерной особенностью действия хемокина 6CK/SLC является прекращение роллинга лимфоцитов на эндотелии, прочное прикрепление лимфоцитов к эндотелию и затем их проникновение — экстравазация. В усилении хоминга принимают участие и другие хемокины — MIP3~~~~, MIP3~~~~, SDF–1 и другие, но их усиливающее действие не является специфическим для иммунной системы ЖКТ, а общим для всей периферической иммунной системы.

##### Особо следует рассмотреть хемокиновый контроль привлечения в слизистую оболочку тонкого кишечника клеток B–ряда, секретирующих IgA. Эти клетки формируются в лимфатических узлах, в частности брыжеечных, и пейеровых бляшках и мигрируют в *l. propria* различных слизистых, в первую очередь — в слизистую тонкого кишечника. Существует два хемокина, привлекающих эти клетки. Один из них — МЕС (CCL28) — вырабатывается во всех слизистых оболочках и привлекает IgA-продуцирующие клетки, несущие на своей поверхности Рц CCR10 [355]. Другой  — ТЕСК (CCL25) — специфичен для слизистой оболочки тонкого кишечника. Этот хемокин распознаётся Рц CCR9, который экспрессируется только частью IgA-пpoдуцентов, мигрирующих исключительно в тонкий кишечник. Таким образом, миграция IgA-секретирующих клеток в слизистую оболочку тонкого кишечника обеспечена более надежно, чем миграция этих клеток в другие слизистые оболочки, что и обеспечивает наибольшую концентрацию IgA–продуцентов в тонком кишечнике. Пока не выяснено, существуют ли качественные различия между клетками, реагирующими на хемотаксические сигналы, создаваемые МЕС и ТЕСК.

##### Роль цитокинов в функционировании иммунной системы ЖКТ.

##### Ранние исследования проблемы преобладающего синтеза IgA в лимфоидных структурах, ассоциированных со слизистой, показали ведущую роль T–клеток в этих процессах. Так было установлено, что клонированные T–лимфоциты из пейеровых бляшек человека и мыши индуцируют образование sIgA B–клетками, не экспрессирующими этот Рц. Эту индукцию можно воспроизвести с помощью растворимых факторов, синтезируемых T–клетками. Открытие T.R. Mosmann и R.L. Coffman [419] существования Тh1– и Тh2–клеток и различных типов цитокинов, синтезируемых этими клетками, сыграло ключевую роль в выяснении вопроса о преимущественном синтезе IgA в слизистых оболочках ЖКТ.

##### Продукция IgA B–лимфоцитами обеспечивается переключением генов в клетке с синтеза IgM на IgA. Это переключение происходит в B–клетках уже в пейровой бляшке и, по всей видимости, ответственными за этот процесс являются цитокины, возможно ТФР~~~~, синтезируемый Th2- или Тh3–клетками [591]. Установлено, что ТФР~~~~ повышает уровень мРНК для С~~~~-области IgA в B–клетках, активированных ЛПС. Добавление ТФР~~~~ к sIgA––B–клеткам селезёнки или пейеровых бляшек, стимулированных ЛПС, селективно усиливает продукцию IgA, ИЛ–2 и ИЛ–5 существенно повышают стимулирующий эффект этого цитокина. Усиливающая роль ТФР~~~~ в синтезе IgA доказана, но окончательно не установлено, какие именно факторы участвуют в переключении генов в B–клетках, локализованных в пейеровых бляшках [591]. Возможно, это межклеточные взаимодействия CD40–CD40L, а также комплекс цитокинов и биологически активных веществ кишечника типа вазоактивных пептидов, которые, как было показано, стимулируют синтез IgA в sIgA––B–лимфоцитах [372].

##### В регуляции синтеза IgA в ЖКТ участвуют и другие цитокины, также синтезируемые Тh2–клетками: ИЛ–4, ИЛ–5 и ИЛ–6. Показано, что ИЛ–5 индуцирует терминальную дифференцировку sIgA+–клеток в плазмоциты, интенсивно синтезирующие большие количества IgA. Но этот цитокин не проявляет стимулирующее действие на sIgA–B–клетки. Ещё более мощным индуктором продукции IgA является ИЛ–6. На всех sIgA+–B–клеткax, изолированных из лимфоидной ткани кишечника человека, наблюдается высокий уровень экспрессии Рц для ИЛ–6. Добавление этого цитокина к sIgA+–клеткам резко усиливает синтез ими IgA. Следует отметить, что sIgG+ и sIgM+–B–клетки, выделенные из этой ткани, не содержат на поверхности Рц для ИЛ–6.В повышении синтеза IgA B–лимфоцитами играет роль синергическое взаимодействие ИЛ–6 и ИЛ–5. Предполается, что ИЛ–5 и ИЛ–6 способствуют дифференцировке B–клеток, у которых уже произошла перестройка генов в направлении синтеза IgA, но они не являются индукторами этого переключения [336].

##### Источником цитокинов, индуцирующих преимущественный синтез IgA, являются T–клетки фенотипа CD3,CD4 как эпителия слизистой, так и *l. propria*. В отличие от эпителия, среди T–лимфоцитов *l. propria* превалируют CD4–клетки (табл. 24, 25). С помощью техники гибридизации *in situ* было установлено, что среди этих клеток преобладают T–лимфоциты, экспрессирующие в основном мРНК для ИЛ–4, ИЛ–5 и ИЛ–6. Следует отметить, что клетки, экспрессирующие мРНК для ИФН~~~~ — цитокина, подавляющего продукцию IgA, также выявляются в *l. propria*, но они преимущественно локализуются в базальном участке рядом с мышечным слоем. Как ранее отмечалось, среди эпителия слизистой преобладают T–клетки фенотипа CD3+,CD4–,CD8+, обладающие цитотоксической активностью. Но главной функциональной особенностью внутриэпителиальных лимфоцитов фенотипа CD3+,CD4+,CD8– является продукция цитокинов, способствующих дифференцировке sIgG+–B–клеток в клетки, синтезирующие секреторный IgA. С помощью метода иммунодота было установлено, что среди внутриэпителиальных лимфоцитов фенотипа CD3+,CD4+,CD8– преобладают клетки, содержащие в цитоплазме ИЛ–4 и ИЛ–5. В то же время, было выявлено очень мало клеток, содержащих ИЛ–2 и ИФН~~~~ [241, 605]. Таким образом, для T–клеток фенотипа CD3, CD4 *l. propria* и эпителия слизистой характерен преимущественный синтез цитокинов Th2-пpoфиля.

##### В целом, можно назвать по крайней мере три причины преимущественного синтеза IgA B–клетками в ЖКТ:

###### ~~~~ быстрое переключение генов с синтеза IgM на синтез IgA в активированных B–лимфоцитах пейеровых бляшек, возможно, под влиянием ТФР~~~~

###### ~~~~ способность ИЛ–5 и ИЛ–6 направлять дифференцировку B–клеток в сторону преимущественного синтеза IgA;

###### ~~~~ преобладание в *l. propria* кишечника Тh2–лимфоцитов, продуцирующих ИЛ–4 и ИЛ–5, которые необходимы для терминальной дифференцировки B–клеток в продуценты IgA.

##### Суммарное действие цитокинов, синтезируемых Th2–клетками, преимущественная локализация этих клеток в *l. propria* кишечника и, частично в эпителии слизистой, а также селективный хоминг в *l. propria* лимфоцитов, коммитированных в пейровых бляшках к синтезу IgA, и является и главной причиной преимущественного синтеза в кишечника IgA.

##### Эти положения о дифференцировке продуцентов IgA в известной степени относятся и к B1–лимфоцитам, локализованным в перитонеальной полости и синтезирующим низкоавидные IgM. Экспериментально установлено, что при переносе эти клетки могут мигрировать только в перитонеальную полость и только в *l. propria* кишечника, но не в пейеровы бляшки (рис. 44). В кишечнике под влиянием цитокинов Тh2–клеток (ТФР~~~~, ИЛ–4, ИЛ–5) B1–лимфоциты могут дифференцироваться в лимфоциты, синтезирующие высокоаффинные IgA, также принимающие участие в защите слизистой от инфекционных и аллергических агентов. Существует предположение, что указанные цитокины вызывают переключение генов только в активированных B1–клетках. Иначе говоря, при проникновении в кишечник инфекционных агентов эти клетки активируются и сразу начинают продуцировать низкоаффинные IgM–АТ, составляющие первую линию обороны от инфекции, и только на эти активированные B1–клетки действуют цитокины Тh2–клеток, вызывая переключение их генов. Вероятно, ИЛ–6 не принимает существенного участия в дифференцировке B1–клеток, так как у мышей, дефектных по этому гену, в *l. propria* преобладают IgA–продуценты, экспрессирующие молекулы CD5.

Рис. 44. Роль цитокинов в дифференцировке slgA–клеток. slgA — секреторный иммуноглобулин класса IgA; slgM — секреторный иммуноглобулин класса IgM; ТФР — трансформирующий фактор роста.

##### Представленные данные показывают, что B–лимфоциты в *l. propria* происходят из двух различных источников: пейеровых бляшек и перитонеальной полости, а цитокины, продуцируемые в этом участке кишечника, являются ответственными за их преимущественную дифференцировку в продуценты IgA.

##### Роль микрофлоры кишечника в функционировании иммунной системы ЖКТ и последствия ее нарушений.

##### Ведущую роль в функционировании как системного иммунитета, так и иммунной системы, ассоциированной с лимфоидной тканью ЖКТ, играет микрофлора кишечника. В иммунной системе новорождённых преобладает функциональная активность Тh2–клеток. Вскоре после рождения кишечник заселяется микрофлорой, которая ведёт к изменению функциональной активности T–хелперов с преобладанием таковой Тh1–клеток, характерной для взрослого организма [280, 542]. Полагают, что отсутствие или неполное переключение в онтогенезе с Тh2-активности на Тh1 является одним из факторов, определяющих развитие у детей аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы. Одной из причин неполного переключения может быть недостаточная контаминация кишечника микроорганизмами, что является следствием существенного улучшения социально-гигиенических условий жизни [281].

##### Тh1–клетки являются воспалительными и их избыточная функциональная активность —частая причина возникновения различных хронических воспалительных процессов, в том числе и кишечника, в основе которых лежит ГЗТ (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, язвенная болезнь желудка, вызванная Helicobacter pilori, целиакия) [372]. При всех этих заболеваниях человека и у мышей с дефектными генами ИЛ–10, ИЛ–2 или избыточной продукцией TNF~~~~ наблюдается преобладание в *l. propria* Тh1–клеток, синтезирующих ИФН~~~~ и TNF~~~~. Предполагается, что мишенями для действия в *l. propria* цитокинов Тh1–клеток являются миофибробласты, составляющие матрикс этой структуры. Под влиянием цитокинов эти клетки выделяют фактор роста кератиноцитов, вызывающий гиперпролиферацию эпителия слизистой кишечника, и металло-протеаз, разрушающих матрикс *l. propria* [372]. Сочетанное действие этих биологически активных факторов лежит в основе хронических воспалительных процессов кишечника, первично инициированных Тh1–клетками.

##### Несмотря на то, что микробные Аг являются главными индукторами Тh1–клеток, воспалительные процессы кишечника являются относительно редким явлением. Это может быть объяснено несколькими факторами, препятствующими гиперфункции Тh1–клеток. Прежде всего это чисто механическая функция эпителия — эпителиальный барьер кишечника в нормальном состоянии непроницаем для большинства микробов. Проникновению микробов в *l. propria* препятствуют также гуморальные и клеточные факторы местного иммунитета. К гуморальным факторам относится секреторный IgA, который выделяется в просвет кишечника и препятствует взаимодействию аллергенов и микробных Аг со слизистой. Снижение его синтеза может вести к развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, что часто и наблюдается при селективном дефиците IgA. К клеточным факторам относится функциональная активность нейтрофилов *l. propria*, убивающих и разрушающих бактерии, проникшие в этот отдел слизистой оболочки. У детей с наследственными дефектами фагоцитоза нередко развиваются поражения кишечника, идентичные болезни Крона. Не менее значимым является упоминавшееся выше преобладание в *l. propria* иммуносупрессивного окружения для Th1–клеток. Наличие в этом отделе повышенного уровня ИЛ–10, ТФР~~~~, ПГЕ2, а также малое количество АПК, ведёт к подавлению функциональной активности T–лимфоцитов и их гибели. Нарушение проницаемости слизистой, проникновение и персистенция в *l. propria* микробных Аг сопровождается активацией Тh1–лимфоцитов и развитием хронического воспалительного процесса.

##### Нарушение физиологического баланса между Тh1- и Th2–клетками в сторону повышения функций Th2 также может быть причиной заболеваний кишечника. Так, при эозинофильном гастроэнтерите, вследствие гиперфункции Тh2–клеток и повышения синтеза ими соответствующих цитокинов, происходит инфильтрация *l. propria* кишечника эозинофилами и тучными клетками. Пищевая энтеропатия может быть обусловлена формированием популяции ЦТЛ, специфических к определённому пищевому продукту. Одной из причин развития аллергических воспалительных процессов кишечника может быть снижение продукции цитокинов Тh1-профиля, в частности ИФН~~~~, что ведёт к повышенному образованию IgE и развитию аллергического процесса. Гиперфункция Тh2–клеток наблюдается также при паразитарных инвазиях, но, вероятно, является её следствием, а не причиной.