РАЗНОЕ

Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта (сообщение 2)

Р. М. Хаитов,
Б. В. Пинегин

Государственный научный центр – Институт иммунологии МЗ РФ (дир. – акад. РАМН Р.М. Хаитов), Москва

New Data in the Structure and Function of the Digestive Tract Immune System

R.M. Khaitov,
B.V. Pinegin

State Research Center – Institute of Immunology (Dir. – Academician of RAMSci R.M. Khaitov), Moscow

3. Процессы миграции лимфоидных клеток в ЖКТ

Существуют два важных вопроса, касающихся принципов функционирования иммунной системы ЖКТ:

– почему предшественники IgA-продуцентов селективно мигрируют в слизистые оболочки;

– почему в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, наблюдается преимущественный синтез IgA?

В настоящее время имеются более или менее удовлетворительные ответы на эти вопросы, и в этом и последующем разделе мы рассмотрим принципы селективного поселения лимфоидных клеток в ЖКТ и принципы преимущественного синтеза IgA в этом органе.

Проникновение интактных, или "девственных", лимфоцитов в пейеровы бляшки – индуктивные зоны ЭКТ – осуществляется путем, обычным для их поступления из кровотока в лимфоидную ткань, а именно L-селектин лимфоцитов взаимодействует с гликопротеином Sgp-200, экспрессируемым на высоком эндотелии венул пейровых бляшек. Большинство В-клеток, поступивших в пейерову бляшку, являются «девственными», так как они несут маркеры CD45RA, sIgM и sIgD, что характерно для непримированных лимфоцитов. Как правило, они не содержат на своей мембране IgA, т.е. их дифференцировка еще не направлена в сторону синтеза IgA. Многие В-клетки экспрессируют молекулы MHC-II, свидетельствующие об их активации. Большинство Т-клеток также экспрессирует активационные молекулы, в частности маркер CD69. Но многие Т-клетки содержат маркер CD45R0, характерный для клеток памяти. Вероятно, эти клетки являются основным источником цитокинов, направляющих дифференцировку В-лимфоцитов.

Активация Т- и В-клеток осуществляется в основном ниже эпителия купола пейеровой бляшки, где располагается разветвленная сеть дендритных клеток и макрофагов и куда с помощью М-клетки из просвета кишечника доставляются АГ. Происходит процесс «примирования» "девственных" лимфоцитов, заключающийся в их активации и пролиферации, а также в детерминации пути их последующей дифференцировки.

Примированные Т- и В-клетки покидают пейерову бляшку и по афферентному лимфатическому протоку попадают в мезентериальный лимфатический узел. Из этого узла они мигрируют в кровь и, как правило, на несколько дней поселяются в селезенке, где продолжается процесс их дифференцировки. Оттуда Т- и В-лимфоциты снова поступают в кровь и поселяются в органах, содержащих слизистые оболочки [4].

Для лимфоидных клеток, примированных в пейровых бляшках, характерен процесс хоуминга, т.е. селективного поселения в определенных органах и тканях. Лимфоциты, примированные в пейеровых бляшках, селятся в основном в слизистой толстой и тонкой кишки, частично в слизистой урогенитального тракта и бронхолегочного аппарата, преимущественно в верхних его отделах. Этот процесс селективной миграции харак-

терен как для Т-, так и В-клеток, причем в последнем случае для В-клеток, синтезирующих не только IgA, но и иммуноглобулины других изотипов. Т-клетки селятся в L. propria и в эпителиальном слое кишечника, В-клетки – в L. propria, где они под влиянием цитокинов, продуцируемых $CD4^+$Т-клетками, преимущественно дифференцируются в плазмоциты, синтезирующие секреторные IgA.

В настоящее время процесс хоуминга лимфоцитов, примированных в пейеровых бляшках, раскрыт практически полностью, и он зависит 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 особых молекул адрессинов – MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule), относящихся к суперсемейству иммуноглобулинов [12]. Как известно, молекулы интегринов состоят из сочетания двух цепей – α и β, в результате чего образуются молекулы с различными адгезивными свойствами. Характерной особенностью лимфоцитов, примированных в кишечнике, является повышенная экспрессия интегринов с фенотипом $\alpha_4\beta_7$ и, вероятно, утрата L-селектина. Одним из фенотипических проявлений примирования В-клеток является утрата поверхностного IgD ($sIgD^-$) для Т-лимфоцитов – появление новых дифференцировочных АГ-клеток памяти – $CD45R0^+$. Как $sIgD^-$, так и $CD45RO^+$ лимфоциты в иммунной системе ЖКТ характеризуются высоким уровнем экспрессии интегринов $\alpha_4\beta_7$ и отсутствием экспрессии L-селектина. Более того, В-клетки, имеющие два важных признака их терминальной дифференцировки – высокий уровень CD38 и внутриклеточный IgA, продолжают экспрессировать повышенные уровни этого интегрина. Установлено также, что лимфоциты, покидающие кишечник с лимфой, а также лимфоциты в мезентериальном лимфатическом узле экспрессируют высокий уровень $\alpha_4\beta_7$ мигрировавших в эпителиальный слой и в L. propria, характерны наличие активационных маркеров – CD69, CD25, MHC-II, Fas, а также низкий уровень L-селектина и высокий уровень интегрина $\alpha_4\beta_7$.

Интегрины $\alpha_4\beta_7$ играют ведущую роль в возвращении Т- и В-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 $\alpha_4\beta_7$ в развитии лимфоидной ткани кишечника убедительно показана на нокаут-мышцах: отсутствие гена β_7 ведет к практически полному отсутствию лимфоидной ткани кишечника [6].

Определенную роль в процессах миграции и хоуминга 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 Т-клеток в эти лимфоидные органы резко понижена у мышей, дефектных по гену этого хемокина. Характерной особенностью хемокина 6CK/SLC является прекращение роллинга лимфоцитов на эндотелии, далее прочное прикрепление лимфоцитов к эндотелию и их проникновение – экстравазация. В усилении хоуминга принимают участие и другие хемокины – MIP3α, MIP3β, SDF-1 и др., но их усиливающее действие неспецифично для иммунной системы ЖКТ, а является общим для всей периферической иммунной системы.

4. Роль цитокинов в функционировании иммунной системы ЖКТ

В этом разделе мы попытаемся ответить на второй фундаментальный вопрос функционирования иммунной системы ЖКТ: почему в лимфоидных структурах, ассоциированных со слизистой, преобладает синтез IgA. Ранние исследования, проведенные в этом направлении, показали ведущую роль Т-клеток в детерминации синтеза этого класса иммуноглобулинов. Так, было установлено, что клонированные Т-лимфоциты из пейеровых бляшек человека и мыши индуцируют образование sIgA В-клетками, не экспрессирующими этот рецептор. Эту индукцию можно было воспроизвести с помощью растворимых факторов, синтезируемых Т-клетками. Открытие Mosmann и Coffman (1989 г.) существования Th1- и Th2-клеток и различных типов цитокинов, синтезируемых этими клетками, сыграло ключевую роль в выяснении вопроса о преимущественном синтезе IgA в слизистых ЖКТ.

Для того, чтобы В-лимфоцит продуцировал IgA, в этой клетке должно произойти переключение генов с синтеза IgM на синтез IgA. Это переключение происходит в В-клетках уже в пейровой бляшке и, по-видимому, ответственными за этот процесс являются цитокины, возможно, трансформирующий фактор роста β (ТФР-β), синтезируемый Th2- или Th3-клетками [27]. Установлено, что ТФР-β повышает уровень мРНК для Cα-области IgA в В-клетках, активированных ЛПС. Добавление ТФР-β к $sIgA^-$ В-клеткам селезенки или пейеровых бляшек, стимулированных ЛПС, селективно усиливает продукцию IgA, причем ИЛ-5 и ИЛ-2 существенно повышают стимулирующий эффект этого цитокина. Усиливающая роль ТФР-2 в синтезе IgA установлена, но окончательно не доказано, какие конкретно факторы участвуют в переключении генов в В-клет-

ках, локализованных в пейеровых бляшках [27]. Возможно, ими является комплекс цитокинов и межклеточных взаимодействий типа CD40 и Cd40L, а также биологически активные субстанции кишечника типа вазоактивных пептидов, которые, как было показано стимулируют IgA в $sIgA^{-}$B-лимфоцитах [19].

Другими цитокинами, участвующими в регуляции синтеза IgA в ЖКТ, являются ИЛ-4, ИЛ-5, также синтезируемые Th2-клетками. Показано, что ИЛ-5 индуцирует терминальную дифференцировку $sIgA^{+}$ клеток в плазмоциты, интенсивно синтезирующие большие количества IgA. Но этот цитокин не оказывает стимулирующего действия на $sIgA^{-}$B-клетки. Еще более мощным индуктором продукции IgA является ИЛ-6. На всех $sIgA^{+}$B-клетках, изолированных из лимфоидной ткани кишечника человека, наблюдается высокий уровень экспрессии рецептора для ИЛ-6 и добавление этого цитокина к $sIgA^{+}$ клеткам резко усиливает у них синтез IgA. $sIgG^{+}$ и $sIgm^{+}$B-клетки, выделенные из этой ткани, не содержат на своей поверхности рецептор для ИЛ-6. В плане повышения синтеза IgA ИЛ-6 обладает способностью синергически взаимодействовать с ИЛ-5. Предполагается, что ИЛ-5 и ИЛ-6 способствуют дифференцировке B-клеток, у которых уже произошла перестройка генов в направлении IgA-синтеза, но они не являются индукторами этого переключения [18].

Источником цитокинов, индуцирующих преимущественный синтез IgA, являются $CD3^{+}CD4^{+}$T-клетки как эпителия слизистой, так и L. propria. В отличие от эпителия среди Т-лимфоцитов L. propria превалируют $CD4^{+}$-клетки (см. табл. 2 и 3). С помощью техники гибридизации in situ было установлено, что среди этих клеток преобладают Т-лимфоциты, экспрессирующие в основном мНК для ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6. Интересно отметить, что клетки, экспрессирующие мРНК для интерферона-γ – цитокина, ингибирующего 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 Т-клетки с фенотипом $CD3^{+}CD4^{-}Cd8^{+}$, обладающие цитотоксической активностью. Но главная функциональная особенность ВЭЛ с фенотипом $CD3^{+}CD4^{+}CD8^{-}$ – продукция цитокинов, способствующих дифференцировке $sIgA^{+}$B-клеток в клетки, синтезирующие секреторный IgA. С помощью метода иммунодота было установлено, что среди ВЭЛ с фенотипом $CD3^{+}CD4^{+}CD8^{-}$ преобладают клетки, содержащие в цитоплазме ИЛ-4 и ИЛ-5. Среди ВЭЛ с данным фенотипом было выявлено очень мало клеток, содержащих ИЛ-2 и интерферон-γ [11, 28]. Таким образом, характерной чертой $CD3^{+}CD4^{+}$ Т-клеток L. propria и эпителия слизистой является преимущественный синтез цитокинов Th2-профиля.

Таким образом, в настоящее время можно идентифицировать по крайней мере три причины преимущественного синтеза IgA B-клетками в ЭКТ:

– быстрое переключение генов с синтеза IgM на синтез IgA в активированных B-лимфоцитах пейеровых бляшек, возможно, под влиянием ТФР-β;

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

– преобладание в L. propria кишечника Th2-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5 и необходимых для терминальной дифференцировки B-клеток в IgA-продуценты.

Суммарное действие цитокинов, синтезируемых Th2-клетками, преимущественная локализация этих клеток в L. propria кишечника и частично в эпителии слизистой, а также селективный хоуминг в L. propria лимфоцитов, коммитированных к синтезу IgA в пейровых бляшках, и являются главной причиной преимущественного синтеза в кишечнике IgA.

Эти положения о дифференцировке IgA-продуцентов в известной степени относятся и к B1-лимфоцитам, локализованным в перитонеальной полости и синтезирующим низкоавидные IgM. В эксперименте установлено, что при переносе эти клетки могут мигрировать только в перитонеальную полость и только в L. propria кишечника, но не в пейеровы бляшки (см. рис. 1). В кишечнике под влиянием цитокинов Th2-клеток (ТФР-2, ИЛ4, ИЛ-5) BI-клетки 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 у активированных B1-клеток. Иначе говоря, при проникновении в кишечник инфекционных агентов эти клетки активируются и сразу начинают продуцировать низкоаффинные IgM-антитела, составляющие первую линию обороны от инфекции, и только на эти активированные B1-клетки действуют цитокины Th2-клеток, вызывая у них 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 $CD5^{+}$.

Таким образом, B-лимфоциты в L. propria происходят из двух различных источников: пейеровых бляшек и перитонеальной полости, а цитокины, продуцируемые на этом участке кишечника, ответственны за их преимущественную дифференцировку в IgA-продуценты.

5. Заболевания, связанные с нарушениями в функционировании иммунной системы ЖКТ

Ведущую роль в функционировании как системного иммунитета, так иммунной системы, ассоциированной с лимфоидной тканью, играет микрофлора кишечника. Ребенок появляется на свет с иммунной системой с преобладанием функциональной активности Th2-клеток. Вскоре после рождения кишечник заселяется микрофлорой, которая ведет к изменению функциональной активности t-хелперов с преобладанием таковой Th2-клеток, характерной для взрослого организма [15, 26]. Полагают, что отсутствие или неполное переключение в онтогенезе с Th2-активности на Th1-активность является одной из причин развития у детей аллергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы. Одной из причин неполного переключения может быть недостаточная контаминация кишечника микроорганизмами вследствие существенного улучшения социально-гигиенических условий жизни [16].

Th1-клетки являются воспалительными и их избыточная функциональная активность служит частой причиной возникновения различных хронических воспалительных процессов, в том числе и кишечника, в основе которых лежит гиперчувствительность замедленного типа. Развитие таких заболеваний, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, язвенная болезнь желудка, вызванная Helicobacter pylori, целиакия, связано с повышенной функцией th1-лимфоцитов [19]. При всех этих заболеваниях человека и у мышей с дефектными генами ИЛ-10, ИЛ-2 или избыточной продукцией ФНО-α наблюдается преобладание в L. proporia Th1-клеток, синтезирующих интерферон-γ и ФНО-α. Предполагается, что мишенями для действия в l. propria цитокинов Th1-клеток являются миофибробласты, составляющие матрикс этой структуры. Под влиянием цитокинов эти клетки выделяют фактор роста кератиноцитов, вызывающий гиперпролиферацию эпителия слизистой кишечника, и металлопротеаз, разрушающих матрикс L. propria [19]. Сочетанное действие этих биологически активных факторов и лежит в конечном итоге в основе хронических воспалительных процессов кишечника, первично инициированных Th1-клетками, а, как уже отмечалось, главными индукторами преобладания функциональной активности этих клеток являются АГ микробного происхождения.

Возникает вопрос: если микробные АГ являются главными индукторами Th1-клеток, то почему воспалительные процессы кишечника – это относительно редкое явление. Вероятно, имеется несколько причин, препятствующих возникновению гиперфункции Th1-клеток. Первая причина чисто механическая – это эпителиальный барьер кишечника, который в нормальном состоянии непроницаем для большинства микробов. Вторая причина – это гуморальные и клеточные факторы местного иммунитета, препятствующие проникновению микробов в L. propria. К гуморальным факторам относится секреторный IgA, который выделяется в просвет кишечника и препятствует взаимодействию аллергенов и микробных АГ со слизистой. Снижение его уровня может вести к развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, что часто и наблюдается при селективным IgA-дефиците. К клеточным факторам относится функциональная активность нейтрофилов L. propria, убивающих и разрушающих бактерии, проникшие в этот отдел слизистой. У детей с наследственными дефектами фагоцитоза нередко развиваются поражения кишечника, идентичные болезни Крона. Третья причина заключается в преобладании в L. proria иммуносупрессивного окружения для Th1-клеток, о чем упоминалась выше. Наличие в этом отделе повышенного уровня ИЛ-10, ТФР-β, ПГУ2, а также малое количество АГ-презентирующих клеток ведут к подавлению функциональной активности Т-лимфоцитов и их гибели. Нарушение проницаемости слизистой, проникновение и персистенция в L. propria микробных АГ ведут к активации Th1-лимфоцитов и развитию хронического воспалительного процесса.

Имеются заболевания кишечника, связанные с повышенной функцией Th2-клеток. К ним в первую очередь относятся синдром раздраженного кишечника, пищевая энтеропатия и эозинофильный гастрит. В ряде случаев они связаны с IgE-опосредованной аллергией немедленного типа. Пищевая энтеропатия может быть также обусловлена формированием популяции цитотоксических Т-клеток, специфических к определенному пищевому продукту. При эозинофильном гастроэнтерите вследствие гиперфункции Th2-клеток и повышения синтеза ими соответствующих цитокинов происходит инфильтрация L. paopria кишечника эозинофилами и тучными клетками. Одной из причин развития аллергических воспалительных процессов кишечника может быть снижение продукции цитокинов Th1-профиля, в частности интерферона-γ, что ведет к повышенному образованию IgE и развитию аллергического процесса. Гиперфункция Th2-клеток наблюдается также при паразитарных инвазиях, но, вероятно, является ее следствием, а не причиной.

6. Феномен пероральной толерантности

Феномен пероральной толерантности заключается в отсутствии иммунного ответа при парентеральном введении АГ животным, предварительно получившим этот АГ per os. Выделяют два вида пероральной толерантности: толерантность к большим и к малым дозам АГ [8, 8, 27]. Установлено, что в первом случае большие дозы АГ

вызывают анергию преимущественно в Th1-клетках, во втором случае малые дозы АГ повышают функциональную активность Th2- и Th3-клеток. Этот вид толерантности в настоящее время привлекает к себе повышенное внимание, так как полагают, что с его помощью можно лечить ряд аутоиммунных и аллергических заболеваний человека.

Установлено, что ключевыми супрессивными факторами в пероральной толерантности, индуцируемой низкими дозами АГ, являются ТФР-2, синтезируемый Th3-клетками, а также ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, синтезируемые Th2-клетками. Индукция этих клеток у животных, получавших per os (кормленных) белковые АГ, происходит в пейеровых бляшках. При отсутствии пейеровых бляшек развития пероральной толерантности не происходит. Клетки, продуцирующие ИЛ-4 и ИЛ-10, индуцируются в куполе, клетки, продуцирующие ТФР-β, – в интерфолликулярной зоне пейеровой бляшки. Повышенное количество клеток, продуцирующих ТФР-β, выявляется и в L. propria через несколько часов после кормления. Клетками-продуцентами этого цитокина являются $CD4^+$ Т-лимфоциты и макрофаги.

Из пейеровых бляшек клетки, продуцирующие ТФР-β, мигрируют и расселяются по периферическим лимфоидным органам, где они и синтезируют повышенные количества ТФР-β, подавляющего иммунный ответ к парентерально введенным АГ. Важно отметить, что для индукции низкими дозами АГ пероральной толерантности важна кратность введения этого АГ. Оказалось, что после первых введений АГ в пейеровых бляшках происходит преимущественная индукция клеток, синтезирующих интерферон-γ, и только после многократного введения этого АГ клетки, синтезирующие интерферон-γ, исчезают и начинают преобладать клетки, синтезирующие ТФР-β, ИЛ-4 и ИЛ-10. Парентеральное введение антител к ИЛ-12, осуществляемое параллельно с кормлением белковым АГ, усиливает оральную толерантность и повышает в периферических лимфоидных органах число клеток, синтезирующих ТФР-β [8, 27].

Для понимания механизмов функционирования иммунной системы ЖКТ важен вопрос, почему в пейеровых бляшках белковые АГ индуцируют преимущественное образование лимфоцитов, продуцирующих супрессорные цитокины. Интересно отметить, что одни и те же цитокины – ТФР-β, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 – участвуют как в индукции оральной толерантности, так и в индукции преимущественного образования IgA. Предполагают, что имеется принципиальное различие в функционировании дендритных клеток пейеровых бляшек и селезенки: первые индуцируют Т-клетки синтезировать цитокины Th2-, вторые – Th1-профиля. Возможно, это связано с различной экспрессией на дендритных клетках пейеровых бляшек и селезенки костимулирующих молекул – CD80Cd86.

7. Заключение

Представленный материал об особенностях строения и функционирования иммунной системы ЖКТ позволяет допустить наличие в онтогенезе всей иммунной системы человека и других высших животных двух основных этапов. Первый этап, качественный и антигеннезависимый, развивается в лимфоидной ткани, не связанной с ЖКТ, и заключается в формировании антигенспецифических клонов Т- и В-лимфоцитов на основании того генетического материала, который был представлен в исходных гаметах. Вероятно, первый этап происходит в эмбриогенезе и в раннем постнатальном периоде.

Второй этап, количественный и антигензависимый, заключается в увеличении количества клеток во всех иммунокомпетентных клонах, сформировавшихся на первом этапе онтогенеза. Второй этап начинается вскоре после рождения человека и заселения микробами его органов, соприкасающихся с внешней средой. С различной степенью интенсивности этот этап продолжается практически в течение всей жизни. В результате второго этапа иммунная система приходит в нормальное функциональное состояние, заключающееся в способности развивать полноценный в количественном отношении клеточный и гуморальный иммунный ответ. Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником, играет на этом этапе ведущую роль, так как на нее ложится основная нагрузка антигенного материала пищевой и микробной природы. Тем не менее мы не исключаем значения в этом процессе и лимфоидных образований, ассоциированных со слизистыми других органов.

В результате процессов миграции и рециркуляции иммунокомпетентных клеток через кишечник происходят их "знакомство" с антигенами и активация. В процессе увеличения численности клонов лимфоцитов особенно важна презентация антигенного материала Т- и В-лимфоцитам в "кармане" М-клеток пейеровой бляшки. После этой презентации клетки покидают кишечник и расселяются по всему организму, и, как уже отмечалось, прежде всего в тонкой и толстой кишке, урогенитальном тракте и частично в слизистых дыхательного тракта и экзокринных органов.

Отсюда вытекает один очень важный практический вывод. Как известно, входными воротами для большинства инфекций являются слизистые оболочки. Следовательно, наличие мощного местного иммунитета служит надежной преградой для проникновения патогенных микробов во внутреннюю среду организма и развития инфекционных процессов. Последние (за исключением случаев проникновения высокоаввирулетных микробов, например возбудителей чумы или холеры)

всегда возникают вследствие снижения в той или иной степени как местного, так и системного иммунитета. При создании мощной "обороны" слизистых от инвазии патогенными микроорганизмами возможно более успешное решение проблемы борьбы с инфекционными заболеваниями. Учитывая, что секреторный IgA играет исключительно важную роль в защите слизистых от патогенных микроорганизмов и что пейеровы бляшки являются одним из главных поставщиков этих клеток во многие слизистые оболочки, можно констатировать что защиту респираторного, урогенитального и желудочно-кишечного трактов как основных входных ворот для большинства инфекционных агентов в организм следует осуществлять путем индукции антигенспецифических IgA-предшественников в пейеровых бляшках кишечника. Вот почему проблема создания пероральных вакцин по-прежнему остается актуальной и перспективной. Перспективна и разработка методов неспецифической стимуляции иммунной системы кишечника с помощью пероральных иммуностимулирующих препаратов для лечения и профилактики острых и хронических инфекционных процессов, а также разработка методов нормализации функциональной активности иммунной системы ЖКТ для лечения и профилактики аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Список литературы

1. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5. с. 4–7.
2. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2000.
3. *Anumanthan A., Bensussan A., Boumsell L. et al.* Cloning of BY55, a novel Ig superfamily member expressed on NK cells, CTL, and intestinal intraepithelial lymphocytes // J. Immunol. 1998. V. 161. P. 2780–2790.
4. *Brandtzaeg P.* Overview of the mucosal immune system // Curr. Top. Microbial. Immunol. 1990. V. 140. P. 13–21.
5. *Branzaeg P., Farstad I.N., Helgeland L.* Phenotypers of T cells in the gut // Chem. Immunol. 1998. V. 71. P. 1–26.
6. *Brandtzaeg P., Farstad I.N., Haraldsen.* Regional specialization in mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track // Immunol. Today. 1999. V. 30. P. 267–278.
7. *Crabbe P.A.,Nash D.R., Bazin H. et al.* Immunohistohemical observations on lymphoid tissues from conventional and germ-free mice // Lab. Invest. 1971. V. 22. P. 448–457.
8. *Faria A.M.C., Weiner H.L.* Oral tolerance: mechanisms and therapeutic applications // Adv. Immunol. 1999. V. 73. P. 153–264.
9. *Friedman A., Weiner H.L.* Induction of anergy or active suppression folloging oral tolerance is determined by antigen dosage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91. P. 6688–6692.
10. *Fujihashi K., Tagushi T., Aicher W.A. et al.* Immunoregulatory functions of murine intraaepithelial lymphocytes: γ/δ T cell receptor-positive (TCR^+) T cell abrogate oral tolerance, while α/β TCR^+T cells provide B cell help // J. Ecp. Med. 1991. V. 175. P. 695–707.
11. *Fujihashi K., Yamamoto M., McGhee J.R., Kiyono H.* αβ T cell receptor-positive inraepithelial lymphocytes eith $CD4^+$, $CD8^-$ and CD^+, $CD8^+$ phenotypes from orally immunized mice provide Th2-like function for B cell-resposes // J. Immonul. 1993. V. 151. P. 1–11.
12. *Janesay C.A., Tavers P., Hunt S., Walport M. Immunobiology*. The immune system in health and disease. Third edition. Garland Publ. Inc. New York&London. 1997.
13. Handbook of mucosal immunity / Ed Ogra P.L. et al. Acad. Press, Inc. San Diego, New York. Boston, London, Sydney, Toronto, 1994.
14. *Hershberg R.M., Mayer L.F.* Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells-polaryty and complexiy // Immonul. Today. 2000. V. 31. P. 123–128.
15. *Holt P.G.* environmental factors and primary T-cell sensitisation to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. // Pediatr. Allergy Immuno. 1995. V. 6. P. 1–10.
16. *Holt P.G.* Atopic allergy and other hyprsensitivities. The tiology and pathogenesis of allergic disease: new insights and new challenges // Curr. opinion. Immunol. 1998. V. 10. P. 605–606.
17. *Kaetzel C.S., Robinson J.K., Lamm M.E.* epithelial transcytosis of monomeric IgA and IgG cross-linked through aantigen to polimeric IgA // J. Immunol. 1994. V. 152. P. 72. 76.
18. *Kramer D.R., Sutherland R.M., Bao S., Husband A.J.* Cytokine mediated effects in mucosal imunity // Immunol. Cell Biology. 1995. V. 73. P. 389–396.
19. *MacDonald T.M., Bajaj-Elliott M., Pender S.L.F.* T-cell orchestrate intestinal mucosal shape and integrity // Immunol. Today. 199. V. 20. P. 531–534.
20. *Mayrhofer G.* Absorbtion and presentation of antigens by epithelial cells of the small intestine: hypotyhesis and predictions relating to the pathogenesis of coeliac diseases // Immunol. Cell Biol. 1995. V. 73. P. 433–439.
21. *Murakami M., Honjo T.* Involvement of B-1 cells in mucosal immunity and autoimmutity // Immunol. Today. 1995. V. 16. P. 534–538.
22. *Neutra M.R., Pringault E., Kraehenbuhl J.-P.* antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune response // Ann. Rev. Immunol. 1996. V. 14. P. 275–300.