

Особенности организации и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта и заболевания, связанные с нарушениями ее функционирования (лекция)

Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин

Государственный Научный Центр -
Институт иммунологии Минздрава
России (директор - академик РАМН
Р.М. Хаитов), Москва

Gastrointestinal Immune System: Structure, Function and Associated Disorders (Lecture)

R.M. Khaitov, B.V. Pinegin

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

Введение.

В иммунной системе человека и всех млекопитающих можно выделить 3 основные группы органов:

- центральные органы иммунитета (тимус и костный мозг);
- периферические органы иммунитета, не связанные с желудочно-кишечным трактом (селезенка и многочисленные лимфатические узлы);
- лимфоидная ткань и лимфоидные органы, ассоциированные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ).

Как известно, главная роль иммунной системы заключается в сохранении постоянства внутренней среды организма путем элиминации чужеродных агентов антигенной природы. Иммунная система ЖКТ не является в этом отношении исключением и ее главная задача - предотвращение проникновения микроорганизмов и аллергенов в слизистую кишечника. Вместе с тем иммунная система ЖКТ характеризуется рядом особенностей, несколько отличающих ее от других периферических органов иммунитета.

Прежде всего, особенностью иммунной системы ЖКТ является то, что она имеется у всех позвоночных, включая круглоротых (Cyclostomata), то есть эволюционно она появляется значительно раньше, чем другие органы иммунитета. Более того, центральные органы иммунной системы в онтогенезе формируются из кишечной ткани, например, тимус - из 3-го и 4-го глоточных карманов. Однако благодаря уникальной способности иммуноцитов к миграции и рециркуляции все три основные группы иммунной системы функционируют как единое целое и лимфоидная ткань и лимфоидные органы ЖКТ теснейшим образом функционально связаны с другими компонентами этой системы.

Другой особенностью иммунной системы ЖКТ является то, что она находится в самом тесном контакте с громадным потоком микробного и аллергенного материала, поступающего из просвета кишечника, и она практически является первым барьером на пути этого потока.

Цель настоящего обзора является анализ особенностей организации и функционирования иммунной системы ЖКТ и основных патологических процессов, связанных с нарушениями ее функционирования.

Особенности строения иммунной системы ЖКТ.

Условно в иммунной системе ЖКТ можно выделить индуктивную и эффекторную зоны. Первая состоит из пейеровых бляшек, аппендикса и регионарных лимфоузлов; вторая - из собственной пластинки (Lamina propria) и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. В соответствии с названиями в индуктивной зоне происходят распознавание, презентация антигена и

формирование популяции антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов; в эффекторной зоне — синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, цитокинов моноцитами/макрофагами, Т- и НК-лимфоцитами, т.е. выполнение ими своих эффекторных функций.

В настоящее время показано, что пейеровы бляшки играют исключительно важную роль в иммунной системе ЖКТ. Они, как и любые лимфоидные образования, состоят из Т- и В-зон с наличием зародышевых центров в В-зоне. Их клеточный состав существенно не отличается от такового любого периферического лимфоузла. Но для них характерна уникальная морфологическая структура - фолликулярно-ассоциированный эпителий, главной чертой которого является так называемая М-клетка. Эта клетка имеет короткие цитоплазматические отростки и образует как бы интраэпителиальный карман, в котором, помимо самой М-клетки, находятся макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты.

Главная роль М-клеток - захват и транспорт антигена внутрь пейеровых бляшек. Антиген захватывается ими путем эндоцитоза или фагоцитоза, с помощью актиновой сети в везикулах транспортируется через М-клетку и посредством экзоцитоза освобождается в карман. Последний является главным участком, на котором происходит презентация антигена макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами Т-лимфоцитам. В настоящее время установлено, что транспорт как растворимых, так и корпускулярных антигенов М-клетками является важнейшим фактором в индукции иммунного ответа лимфоидными клетками ЖКТ. Предшественники В-лимфоцитов, получившие сигнал от антиген-представляющих клеток, мигрируют в В-зону пейеровых бляшек, где активно пролиферируют.

Как уже отмечалось, эффекторная зона иммунной системы ЖКТ состоит из лимфоидных клеток *Lamina propria* и межэпителиальных лимфоцитов. Последние характеризуются двумя важными особенностями:

- наличие повышенного числа среди CD3+ Т-лимфоцитов клеток, несущих рецептор CD8+ (до 75%), в то время как в периферической крови количество эти клеток не превышает 35%;
- наличие повышенного числа среди CD3+ Т-лимфоцитов, клеток, несущих гамма/дельта-антигенраспознающий рецептор (до 40%); в других лимфоидных органах процент таких клеток составляет не более 10. Большая часть (70%) таких Т-лимфоцитов имеет фенотип CD4—CD8-, оставшаяся часть содержит СВ8+ маркер.

Клеточный состав *L. propria* характеризуется одной исключительно важной особенностью: наличием большого числа В-1-лимфоцитов. Недавно было установлено, что В-лимфоциты можно разделить на 2 больших группы - обычные и В-1, которые отличаются по ряду свойств, в частности:

- наличием Т-клеточного маркера CD5;
- высокой плотностью поверхностного IgM и низкой плотностью поверхностного IgD;
- преимущественным синтезом IgM и IgA антител низкой аффинности, перекрестно реагирующих с полисахаридными и липидными антигенами бактериального происхождения;
- преимущественной локализацией в перитонеальной полости.

В настоящее время показано, что В-1-лимфоциты находятся не только в перитонеальной полости, но и в *L. propria* кишечника.

Особенности функционирования иммунной системы ЖКТ.

Способность к миграции и рециркуляции, как уже отмечалось, является характерной особенностью всех иммунокомпетентных клеток человека и высших животных. Эти клетки постоянно находятся в движении, обмениваясь между собой информацией и высвобождая чужеродные субстанции. Но если оценить способность к миграции иммунокомпетентных клеток органов иммунитета, не связанных с ЖКТ, какой-либо условной единицей, то аналогичный показатель для клеток ЖКТ будет в десятки раз выше. Антиген из просвета кишечника доставляется с помощью М-клетки в пейерову бляшку. Там с помощью макрофагов он представляется Т- и В-лимфоцитам. Последние активируются, покидают пейерову бляшку и по афферентному лимфатическому протоку попадают в мезентериальный лимфоузел. Из этого лимфоузла они мигрируют в кровь и, как правило, на несколько дней поселяются в селезенке. Оттуда Т- и В-лимфоциты снова поступают в кровь и селективно поселяются в органах, содержащих слизистые оболочки, а именно в

органах желудочно-кишечного, дыхательного, урогенитального тракта и в экзокринных секреторных железах - слезных, слюнных, молочных. Т-лимфоциты преимущественно поселяются в эпителиальном слое: В-лимфоциты - в *L. propria*, где они дифференцируются в плазмоциты, синтезирующие секреторный IgA.

В настоящее время можно считать твердо установленным, что пейеровы бляшки тонкого кишечника являются важным (но не единственным) источником плазмацитов, синтезирующих IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. Это дало основание для выделения особого, относительно автономного органа иммунитета - лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (*mucosa-associated lymphoid tissue - MALT*).

Отсюда вытекает один принципиально важный вывод: стимуляция иммунокомпетентных клеток пейеровых бляшек может вести к активации иммунной системы не только ЖКТ, но и легочного, урогенитального трактов и т.д. Если мышам внутрижелудочно вводить иммуностимулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) - синтетический аналог компонента клеточной стенки всех бактерий, то в *L. propria* как дыхательного тракта, так и тонкого кишечника происходит существенное увеличение числа IgA — синтезирующих клеток. Такие мыши становятся резистентными к пероральному заражению вирулентной культурой *S. dublin* и к интраназальному заражению летальной дозой вируса гриппа.

Стимуляция иммунной системы тонкого кишечника человека приводит:

- к увеличению секреторного IgA в секретах бронхолегочного тракта и шейки матки;
- к исчезновению бактериального вагиноза;
- к исчезновению кандилом шейки матки;
- к существенному улучшению клинического состояния и удлинению ремиссии у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Другой важнейшей особенностью функционирования иммунной системы ЖКТ является система секреторного IgA. Здесь уместно вспомнить, что в тридцатых годах нашего столетия выдающимся отечественным ученым А. Безредка было сформулировано понятие местного иммунитета. Это понятие получило новую жизнь в 1965 г., когда Т. Tomasi с соавт. открыл секреторный IgA — иммуноглобулин, который синтезируется только плазмоцитами слизистых оболочек и железистых органов. Он обладает рядом важных свойств, от которых зависит его способность защищать слизистые оболочки от чужеродных агентов антигенной природы:

- высокой устойчивостью к протеазам, что делает возможным его функционирование в секретах слизистых оболочек;
- неспособностью связывать компоненты комплемента, что ведет к отсутствию повреждающего действия комплекса антиген—антитело на слизистые;
- способностью препятствовать адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов на эпителий слизистых оболочек, что блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма.

Антиадгезивные свойства IgA лежат в основе его антибактериальных, антивирусных, антиаллергенных свойств.

В настоящее время установлены основные причины преимущественного синтеза IgA в ЖКТ как обычными, так и В-1-лимфоцитами. Для первых таких причин, по крайней мере, три:

- быстрое переключение генов с синтеза IgM на синтез IgA в активированных В-лимфоцитах пейеровых бляшек под влиянием трансформирующей фактор роста-бета - цитокина, синтезируемого ТН2-лимфоцитами. Таким свойством этот цитокин обладает только в ЖКТ.
- феномен хоминга, т.е. преимущественное поселение в *L. propria* кишечника и слизистых оболочек других органов предшественников IgA-продуцентов, активированных в пейеровых бляшках и мигрировавших в кровотоке;
- преобладание в *L. propria* кишечника ТН2-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5 и необходимых для терминальной дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-продуценты.

Действие этих цитокинов является также и главной причиной преимущественного синтеза в *L. propria* кишечника IgA В-1 лимфоцитами, мигрирующими сюда из перитонеальной полости. Под

влиянием ИЛ-4 и ИЛ-5 у них происходит переключение генов с синтеза низкоаффинного IgM на синтез высокоаффинного IgA.

Таким образом, В-лимфоциты в *L. progoria* происходят из 2-х различных источников: пейеровых бляшек и перитонеальной полости, и цитокипы, продуцируемые в этом участке кишечника, являются ответственными за их преимущественную дифференцировку в IgA-продуценты.

Представленный выше анализ особенностей функциональной организации иммунной системы ЖКТ позволяет условно выделить в ней 2 компонента:

- ранний (реликтовый):
- поздний (современный).

К раннему компоненту иммунной системы относятся Т-лимфоциты с гамма/дельта-антигенраспознающим рецептором и В-1-клетки. Как Т-, так и В-лимфоциты раннего компонента реагируют с широким спектром микробных антигенов с низкой аффинностью. Их развитие идет относительно независимо от центральных органов иммунитета: тимуса и костного мозга. К позднему компоненту иммунной системы ЖКТ относятся Т-лимфоциты с альфа/бета-антигенраспознающим рецептором и обычными В-клетками. Эти лимфоциты взаимодействуют с антигенами с высоким уровнем специфичности и аффинности. Их развитие целиком и полностью осуществляется под контролем центральных органов иммунитета. Предполагается, что ранний компонент иммунной системы отвечает за первую линию обороны организма от микробной и аллергенной инвазии, тогда как поздний компонент подключается на следующем этапе борьбы организма с этими агентами. Такая организация иммунной системы особенно важна в ЖКТ — первой линии защиты организма от инвазии микробами и аллергенами. Является очевидным, что наличие двух линий защиты всегда является более эффективным, чем наличие одной линии защиты.

Заболевания, связанные с нарушениями и функционировании иммунной системы ЖКТ: синдром раздраженного кишечника, пищевую энтеропатию, эозинофильный гастрит, целиакию, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, а также паразитарные инвазии, инспекционные и аллергические заболевания кишечника.

Кратко о нарушениях иммунной системы ЖКТ, которые могут лежать в основе этих процессов: — синдром раздраженного кишечника и пищевая энтеропатия в ряде случаев связаны с IgE- и IgG-опосредованной аллергией немедленного типа. Пищевая энтеропатия также может быть обусловлена формированием популяции цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к определенному пищевому продукту;

— эозинофильный гастроэнтерит может быть следствием гиперфункции ТН2-лимфоцитов и повышения синтеза ими соответствующих цитокинов. Результатом этого является инфильтрация *L. progoria* кишечника эозинофилами и тучными клетками;

— целиакия развивается вследствие развития гиперчувствительности замедленного типа на пищевой белок глютен;

— неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, вероятно, имеют в основе патогенеза аутоиммунную реакцию как клеточного, так и гуморального типа на антигены кишечника, перекрестно реагирующие с бактериями и вирусами;

— паразитарные инвазии кишечника могут быть следствием недостаточности ТН2-лимфоцитов и синтеза ими ИЛ-4 и ИЛ-5, необходимых для образования IgE. Как известно, последний играет важную роль в противопаразитарном иммунитете;

— вирусные и аллергические заболевания кишечника могут быть следствием недостаточности в ТН1-лимфоцитах и синтеза ими таких цитокинов как гамма-интерферон и ИЛ-2, играющих ведущую роль в клеточном иммунитете. Снижение продукции гамма-интерферона может вести к повышенной продукции IgE и развитию аллергических процессов;

— аллергические, инфекционные и аутоиммунные заболевания как кишечника, так и других органов и тканей могут быть результатом селективного IgA-дефицита — одного из наиболее частых первичных иммунодефицитов, являющегося результатом наличия мутаций в структурных генах альфа цепи.

Указанные заболевания, вероятно, могут развиваться не только при таком грубом нарушении иммунитета как первичный иммунодефицит, но и при более "мягких" нарушениях в синтезе секре-

торного IgA: понижении его количества и функциональной активности, связанных, например, с нарушениями в синтезе ИЛ-5, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста бета. Вне зависимости от причин понижение продукции секреторного IgA будет вести к повышенному проникновению во внутреннюю среду организма микробных антигенов и при наличии перекрестно реагирующих субстанций развитию на них аутоиммунного ответа.

Повышенный поток микробных антигенов и токсинов может также вести к активации "дремлющих" клонов иммунокомпетентных лимфоцитов, обладающих потенциальной способностью продуцировать аутоантитела. В отношении последнего предположения имеется один убедительный опыт, полученный на трансгенных мышах. Если в лимфоциты нормальных животных ввести ген от аутоиммунных мышей NZB, ответственный за иммунный гемолиз эритроцитов, то у этих животных развивается гемолитическая анемия. При элиминации кишечной формы и помещении животных в стерильные условия анемия у трансгенных мышей не развивается. Следовательно, при отсутствии микробной стимуляции клетки-предшественники, ответственные за аутоиммунный процесс, не функционируют.

Было также показано, что помещение аутоиммунных мышей MLR/lpr в гнотобиологические условия в 2—3 раза продлевает им срок жизни: если мыши, находящиеся в обычных условиях погибали, как правило, на 7-й месяц, то мыши, находящиеся в гнотобиологических условиях погибают на 15-20 мес. При этом у первых резко понижен уровень иммунных комплексов и аутоантител. Эти эксперименты убедительно показывают, что антигены и токсины кишечной микрофлоры являются стимуляторами клонов аутоиммунных лимфоцитов и при наличии соответствующих условий могут служить пусковым механизмом для развития патологического процесса. Из этих экспериментов также можно сделать вывод о том, что стимуляция полезной, подавление патогенной и условно-патогенной микрофлоры и регуляция функциональной активности иммунной системы ЖКТ может быть (должна быть?) использована в комплексном лечении аутоиммунных процессов.

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. Он 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 раннем постнатальном периоде.

— второй этап, количественный и антигензависимый. Он заключается в увеличении количества клеток во всех иммунокомпетентных клонах, сформировавшихся на первом этапе онтогенеза. Второй этап начинается вскоре после рождения ребенка и заселения микробами его органов, соприкасающихся с внешней средой. С различной степенью интенсивности он 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 падает основная нагрузка антигенного материала пищевой и микробной природы. Тем не менее, мы не исключаем значения в этом процессе лимфоидных образований, ассоциированных со слизистыми оболочками и других органов.

В результате процессов миграции и рециркуляции иммунокомпетентных клеток через кишечник происходит их "знакомство" с антигеном и активация. Особенно важным в процессе увеличения численности клонов лимфоцитов является презентация антигенного материала Т- и В-лимфоцитам в "кармане" М-клетки пейеровой бляшки. После этой презентации клетки покидают кишечник и расселяются по всему организму и, как уже отмечалось, прежде всего в лимфоидных образованиях всех слизистых оболочек и экзокринных органов.

Отсюда вытекает один очень важный практический вывод. Как известно, входными воротами для большинства инфекций являются слизистые оболочки. Следовательно, наличие мощного ме-

стного иммунитета является надежной преградой для проникновения патогенных микробов во внутреннюю среду организма и развития инфекционного процесса. Возникновение последнего, за исключением высоковирулентных микробов: например возбудителей чумы или холеры, всегда является следствием снижения в той или иной степени как местного, так и системного иммунитета. Поэтому если создать мощную "оборону" слизистых от инвазии патогенными микроорганизмами, то возможно более успешное решение проблемы борьбы с инфекционными заболеваниями. Учитывая, что секреторный IgA играет исключительно важную роль в защите слизистых от патогенных микроорганизмов и учитывая, что пейеровы бляшки являются одним из главных поставщиков этих клеток во все слизистые оболочки, то становится очевидным, что защиту респираторного, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, являющихся основными входными воротами для большинства инфекционных агентов в организм, следует осуществлять путем индукции антигенспецифических IgA-предшественников в пейеровых бляшках кишечника. Поэтому проблема создания пероральных вакцин по-прежнему является актуальной и перспективной. Перспективной является 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.