

## **Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта (Сообщение 1)**

Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин

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

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

R. M. Khaitov, B. V. Pinegin

Slate Research Center - Institute of Immunology  
(Dir. -Academician of RAMS R.M. Khaitov), Moscow

В настоящее время имеется громадный прогресс в изучении иммунной системы слизистых оболочек. Это связано с тем, что слизистые оболочки желудочно-кишечного, бронхолегочного и урогенитального трактов имеют общую площадь как минимум 400 м<sup>2</sup>, покрытую одним слоем эпителиальных клеток. Эти оболочки являются барьером между внутренней средой макроорганизма и окружающей его средой, содержащей большое количество аллергенов и микробов, способных пенетрировать эпителий, проникать в макроорганизм и вызывать в нем различные инфекционные и аллергические заболевания. Поэтому практически все слизистые оболочки содержат определенное количество клеток иммунной системы, часто (но не всегда) организованных в структурные образования [1,2].

В настоящее время выделяют несколько лимфоидных образований, связанных со слизистыми оболочками: лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником, - GALT; лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами, - BALT; лимфоидная ткань, ассоциированную с носом, - NALT, в которые входят парные лимфоидные образования кольца Пирогова-Вальдейера, лимфоидная ткань, ассоциированная с евстахиевой трубой, - TALT. Все вместе эти лимфоидные структуры создают функционально единую, относительно автономную систему иммунитета - лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками, — MALT (mucosa-associated limfoid tissue) [8], причем в этой системе эпителиальные клетки слизистых оболочек не являются иммунологически пассивными структурами, а участвуют в презентации антигена (АГ) CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитам [4]. Секреторная иммунная система, иногда еще называемая местным иммунитетом, обеспечивает интегральную связь между органами, имеющими слизистые оболочки, и она является относительно независимой от системного иммунитета. В каждом из этих органов выделяют индуктивные и эффекторные, или секреторные, зоны, куда преимущественно мигрируют из индуктивных зон примированные Т- и В-клетки и где эти клетки осуществляют свои эффекторные функции. Главным характерным признаком всех структурных образований лимфоидной системы, ассоциированной со слизистыми оболочками, является синтез В-лимфоцитами секреторного IgA - иммуноглобулина, который определяется только в секретах слизистых оболочек и в норме не выявляется в периферической крови. Этот иммуноглобулин в количественном отношении превалирует в организме человека и млекопитающих. Ежедневно синтезируется и выделяется на поверхность слизистых оболочек 4-5 г этого белка, что значительно больше, чем количество синтезируемых IgG и IgM [13].

Несмотря на некоторую территориальную разобщенность между системным иммунитетом, представленным центральными (тимус и костный мозг) и периферическими (селезенка и лимфатические узлы) органами, и лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми, - MALT, все основные группы иммунной системы благодаря уникальной способности иммуноцитов к миграции и

рециркуляции функционируют как единое целое, а лимфоидная ткань и лимфоидные органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) теснейшим образом функционально связаны как с системным иммунитетом, так и с другими компонентами MALT. Иммунная система ЖКТ характеризуется некоторыми особенностями, несколько отличающимися ее от других периферических органов иммунитета и других структур МАБТ. Прежде всего, иммунная система ЖКТ наиболее сильно развита по сравнению с аналогичными структурами, составляющими MALT. 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, анализу которых и посвящен данный обзор, существенно отличающийся от опубликованного 5 лет назад [1], так как содержит преимущественно данные 1997-2000 гг.

### Особенности строения и клеточного состава иммунной системы ЖКТ

В иммунной системе ЖКТ выделяют индуктивную и эффекторную зоны. Первая состоит из пейеровых бляшек, червеобразного отростка и солитарных фолликулов, 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 важную роль в функционировании иммунной системы 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 лимфатического узла (табл. 1).

Популяция	Содержание, %	Рецепторы, субпопуляции	Содержание, %	Функция
Т-клетки	40-45	$\alpha/\beta$ -АГ-распознающие рецепторы	>95	Распознавание АГ
		$\gamma/\delta$ -АГ-распознающие рецепторы	<5	То же
		CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	60	Усиление синтеза IgA
		CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup>	30	Цитотоксичность
		CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup>	5	?
В-клетки	40-45	sIgM <sup>+</sup> sIgD <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> CD20 <sup>+</sup> CD21 <sup>+</sup>		Предшественники IgA-продуктов
Моноцит/макрофаги, дендритные клетки	5-10	Fc $\gamma$ R, CD11 <sup>+</sup> CD18 <sup>+</sup> CD13 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> CD15 <sup>+</sup>		Презентация АГ

Примечание. sIg – поверхностный иммуноглобулин.

В иммунной системе ЖКТ пейеровы бляшки выполняют две важные функции: примирование "девственных" Т- и В-лимфоцитов и направление дифференцировки В-лимфоцитов в сторону синтеза IgA.

Первая функция осуществляется с помощью уникальной морфологической структуры, характерной только для пейеровых бляшек, - фолликулярно-ассоциированного эпителия, главной особенностью которого являются так называемые М-клетки [22, 23]. Эти клетки имеют короткие цитоплазматические отростки и образуют 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 АГ внутрь пейеровых бляшек. АГ захватывается ими путем 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, на котором происходит презентация АГ макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами Т-клеткам. В настоящее время установлено, что транспорт как растворимых, так и корпускулярных АГ М-клетками - важнейший фактор 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 (ВЭЛ) и самих эпителиальных клеток - энтероцитов, которые, как недавно было установлено, не являются иммунологически инертными компонентами. Оказалось, что между эпителиальными клетками, ближе к базальной мембране, располагается громадное количество ВЭЛ: на каждый метр слизистой оболочки приходится около  $1.6 \cdot 10^6$  таких клеток. 80-90% ВЭЛ являются в основном  $CD3^+$ -клетками, среди них можно выделить 4 субпопуляции:  $CD4^+CD8^-$ ,  $CD4^+CD8^+$ ,  $CD4^-CD8^+$ ,  $CD4^-CD8^-$  [10]. ВЭЛ характеризуются двумя очень важными особенностями [5], существенно отличающими их от других компонентов иммунной системы ЖКТ (табл. 2):

- наличием среди  $CD3^+$ Т-лимфоцитов повышенного числа клеток, несущих рецептор  $CD8^+$  (до 75%), в то время как в периферической крови количество этих клеток не превышает 35%;
- наличием среди  $CD3^+$ Т-лимфоцитов повышенного числа клеток, несущих у/5-антигенраспознающий рецептор (до 40%), в других лимфоидных органах количество таких клеток составляет не более 10%. Значительная часть таких Т-лимфоцитов имеет фенотип  $CD4^+CD8^-$ , оставшаяся часть содержит  $CD8^+$ -маркер.

Популяция, %	Рецепторы, субпопуляции	Содержание, %	Функция
Т-клетки, 80-90	$\alpha/\beta$ -АГ-распознающие рецепторы	60	Распознавание АГ
	$\gamma/\delta$ -АГ-распознающие рецепторы	40	То же
	$CD4^+CD8^-$	7	Усиление синтеза IgA
	$CD4^-CD8^+$	75	Усиление синтеза IgA, цитотоксичность
	$CD4^+CD8^+$	7	?
	$CD4^-CD8^-$	10	?
Не-Т-клетки, 10-20	$CD4^-CD7^+$		Цитотоксичность (?)

Главной функциональной чертой ВЭЛ с фенотипом  $CD3^+CD4^-CD8^+$  является, вероятно, цитотоксичность. Установлено, что для лимфоцитов с цитотоксическими функциями - НК- и  $CB8^+$ -клеток - характерно наличие особого белка ВУ55. При анализе ВЭЛ было обнаружено, что все  $\alpha/\beta$ - и  $\gamma/\delta$ - $CD3^+CD8^+$  Т-клетки содержат на своей поверхности белок ВУ55, т.п. являются цитотоксическими.  $CD3^+CD4^+$  Т-лимфоциты этот белок не экспрессируют [3]. Преобладание цитотоксических клеток среди ВЭЛ, вероятно, связано с тем, что они выполняют функции иммунологического надзора за быстро делящимся эпителием кишечника и удаляют клетки, измененные вследствие мутации, действия микробных, токсических и других факторов.

Главной функциональной чертой ВЭЛ с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD8^-$  является продукция цитокинов, преимущественно Th2-профиля, что несколько более подробно будет рассмотрено в последующих разделах.

ВЭЛ находятся в теснейшем функциональном контакте с клетками эпителия, составляя с ними единую комплексную структуру, являющуюся первым барьером на пути проникновения в организм миллиардов микробных клеток. Как отмечалось выше, эпителиальные клетки кишечника не являются иммунологически пассивными элементами. Энтероциты могут экспрессировать молекулы МНС-1 и МНС-11, рецепторы для цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ГМ-КСФ, продуцировать ИЛ-

13, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР-Р. Экспрессия рецепторов и синтез цитокинов существенно повышаются под влиянием ЛПС и  $\gamma$ -интерферона [20, 24, 29].

В настоящее время доказано, что энтероциты являются АГ-презентирующими клетками, так как они могут поглощать, процессировать в эндосомальном отделе растворимые АГ и представлять их как  $CD4^+$ , так и  $CD8^+$  ВЭЛ, а также Т-клеткам *L. gorgia* [4]. Однако характер этого представления является неклассическим.  $\alpha/\beta$ - $CD4^+$ Т-клетки, как и полагается, распознают АГ в комплексе с молекулами МНС-II, но костимулирующей является молекула  $CD58$  (LFA-III), экспрессируемая эпителиальными клетками. Лигандом для нее на Т-лимфоците является молекула  $CD2$ . Так как энтероциты не экспрессируют  $CB80$ , вероятно, распознавание АГ Т-клетками с фенотипом  $CD4^+CD28^+$  может вести к развитию у них анергии. Молекулы МНС-11  $CO58$ , локализованные на базальной стороне энтероцита, могут представлять АГ и  $CD4^+CD2^+$ Т-клеткам, расположенным в *L. gorgia*.

$CD8^+$ Т-клетки распознают АГ на поверхности энтероцитов в комплексе с молекулами как МНС-1, так и  $CD1d$ . У энтероцитов молекулы  $CD1d$  могут экспрессироваться в ассоциированной с  $\beta_2$ -микроглобулином форме и в неассоциированной с этим белком форме. Короткий цитоплазматический хвост этой молекулы связан с эндосомальным отделом эпителиальной клетки, где происходит процессирование интернализированного АГ. Полагают, что  $CD1d$  является полифункциональной молекулой, участвующей в интернализации АГ, доставке его в эндосомальный отдел и в последующей презентации процессированных АГ на поверхности эпителиальной клетки. С молекулой  $CD1d$  ассоциирован недавно выявленный у энтероцитов гликопротеин  $gp180$ , выполняющий функции костимулирующей молекулы, распознающей молекулу  $008$  и служащей для укрепления связи между  $CD8^+$ Т-клеткой и энтероцитом. По-видимому, двойное взаимодействие комплекса пептид- $CD1d$  и молекулы  $gp180$  энтероцита с АГ-распознающим рецептором и МНС-1  $CD8^+$ Т-клетки соответственно ведут к индукции у Т-клеток цитотоксической активности. Предполагают, что молекула  $CD1d$  энтероцитов презентует Т-клеткам как белковые, так и небелковые АГ, в последнем случае - прежде всего липидные и гликолипидные АГ, находящиеся в большом избытке в составе клеточной стенки бактерий [14].

Другой эффекторной зоной иммунной системы ЖКТ является *B. gorga*, клеточный состав которой характеризуется наличием дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, МК-клеток, Т- и В-лимфоцитов, [4, 5] (табл. 3). *L. gorgia* - главный участок продукции  $I\&A$ -антител в организме. На каждый метр кишечника приходится более  $10^{10}$  глобулинпродуцирующих клеток и 80% из них синтезируют  $IgA$  [13].

Структура *L. gorgia* поддерживается фибробластоподобными клетками - миофибробластами, которые образуют зону рыхлой соединительной ткани ниже эпителия. Эти клетки секретируют внеклеточный матрикс, способствуют образованию базальной мембраны и синтезируют ряд биологических активных веществ, необходимых для дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток. Как будет показано ниже, от взаимодействия Т-клеток и миофибробластов зависит развитие ряда воспалительных заболеваний кишечника.

Для лимфоцитов *L. gorgia* характерна одна важная особенность (см. табл. 3): наличие большого числа В-1-клеток [21]. Было установлено, что В-лимфоциты можно разделить на две большие группы - обычные и В-1, различающиеся по ряду свойств, в частности по наличию Т-клеточного маркера  $CO5$ , высокой плотности поверхностного  $IgM$  и низкой плотности поверхностного  $IgD$ , преимущественному синтезу  $IgM$ - и  $IgA$ -антител низкой аффинности, перекрестно реагирующих с полисахаридными и липидными АГ.

Подводя итог анализу клеточного состава лимфоидной ткани кишечника, хотелось бы отметить две важные особенности. Первая заключается в том, что лимфоидные образования, связанные с кишечником, содержат Т-клеток больше, чем все остальные лимфоидные структуры организма вместе взятые. Первично предполагалось, что причиной избыточности Т-клеток в кишечнике являются пищевые и микробные АГ. Однако оказалось, что стерильные мыши, получавшие автоклавированную пищу, имеют в кишечнике неразвитую лимфоидную ткань с почти полным отсутствием  $\alpha/\beta$ -Т-клеток, хотя в эпителии  $\gamma/\delta$ -Т-клетки находились в нормальном количестве. Отсюда 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 Т-клеток [7]. Однако, это не значит, что пищевые АГ не распознаются Т-клетками пейеровых бляшек. В настоящее время установлено, что распознавание пищевых АГ происходит и это ведет к так называемой пероральной толерантности, о чем более подробно будет сказано в следующих разделах.

Популяция, %	Рецепторы субпопуляции	Содержание, %	Функция
Т-клетки, 40–60	CD3 <sup>+</sup> α/β-АГ-распознающие рецепторы	90	Усиление синтеза IgA
	CD3 <sup>+</sup> γ/δ-АГ-распознающие рецепторы	8	?
	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	60	Усиление синтеза IgA
	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>+</sup>	25–30	?
	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	5	?
В-клетки, 20–40	B sIgM <sup>+</sup> sIgD <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> CD11b <sup>-</sup>	40–50	Синтез высокоаффинных антител
	B-1 sIgM <sup>+</sup> sIgD <sup>-</sup> CD5 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup>	50–60	Синтез низкоаффинных антител
Макрофаги, 5–10	CD11 <sup>+</sup> CD18 <sup>+</sup> CD13 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> FcγR	–	Презентация АГ, синтез цитокинов
НК-клетки, 2–3	CD16/56 <sup>+</sup>	–	Защита против внутриклеточных микробов

Другой особенностью клеточного состава лимфоидных образований, связанных с кишечником, является наличие в нем двух компонентов: раннего (реликтового) и позднего (современного) [21]. К раннему компоненту иммунной системы относятся Т-лимфоциты с α/β-антигенраспознающим рецептором, располагающиеся внутриэпителиально, и В-1-клетки, располагающиеся в *L. proproia*. Т- 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 α/β -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 агрессии, 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. Очевидно, что наличие двух линий защиты является более эффективным, чем одной.

## 2. Роль секреторного IgA в функционировании иммунной системы ЖКТ

Как уже отмечалось, интегральным признаком, объединяющим все компоненты МАБТ, является система секреторного IgA. Уместно напомнить, что в 30-х годах XX столетия выдающимся отечественным ученым А.М. Безредкой было сформулировано понятие местного иммунитета, т.е. преимущественной защиты того или иного органа или ткани от инвазии инфекционными агентами. В то время эта концепция, не подтвержденная фактическими данными, была постепенно забыта. Но понятие местного иммунитета получило новую жизнь и экспериментальное подтверждение в 1965 г., когда Т. Tomasi и соавт. открыли секреторный IgA-иммуноглобулин, который синтезируется только плазмочитами слизистых оболочек и железистых органов. Этот иммуноглобулин представляет собой димер с мол. массой 380 kDa, состоящий из двух субъединиц, имеющих в своей основе, как и у всех иммуноглобулинов, четырехцепочечную структуру. Эти субъединицы ковалентно соединены между собой конец в конец с помощью связующей Т-цепи

(мол. масса 15 kDa), а также нековалентно с помощью секреторного компонента с мол. массой 70 kDa.

Основным местом синтеза секреторного IgA являются слизистые оболочки. IgA-синтезирующие клетки находятся преимущественно в L. propria и располагаются непосредственно под базальной мембранной эпителия. Первично в В-клетках этот иммуноглобулин образуется в виде димера, соединенного J-цепью. Этот димер взаимодействует со специальным рецептором, сидящим на базолатеральной поверхности эпителиальной клетки, - поли-Ig-рецептором (pIgR.), и комплекс далее интернализируется с образованием везикулы, в которой молекула IgA с помощью pIgR. присоединена к ее мембране. Взаимодействие IgA с pIgR осуществляется с помощью J-цепи. Она принимает также участие во взаимодействии IgA с секреторным компонентом. Комплекс IgA-pIgR. транспортируется в везикуле через всю эпителиальную клетку к ее апикальной поверхности, где с помощью соответствующего фермента рецептор pIgR. расщепляется на две части: одна остается связанной с мембраной везикулы, а другая - с Fc-фрагментом IgA, и она является секреторным компонентом. Так образуется секреторный IgA, и принцип его формирования 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 В-лимфоцитами, его секреторный компонент - эпителиальными клетками [12].

Как отмечалось выше, L. propria содержит преимущественно IgA-продуцирующие клетки. Однако в этом отделе нередко встречаются и клетки, синтезирующие IgG. Но этот белок, как и мономерный IgA, не переносится через эпителий, так как оба они не содержат в составе своей молекулы J-цепи [17]. По-видимому IgG, синтезируемый в L. propria, остается в этом отделе и служит для его защиты при пенетрации бактериями слизистой оболочки. Однако пентамерная молекула IgM, соединенная с помощью J-цепи, может за счет взаимодействия этой цепи с pIgR. переноситься через слизистые оболочки [25], и в настоящее время накапливаются данные о том, что этот класс иммуноглобулинов, как и секреторный IgA, может принимать участие в защите слизистых оболочек от инфекции.

Секреторный IgA обладает рядом важных свойств, от которых зависит его способность защищать слизистые оболочки от чужеродных агентов антигенной природы, микробов и аллергенов [2,12]:

- 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 секреторного IgA лежат в основе его антибактериальных, антивирусных, антиаллергенных свойств.

(См. продолжение в следующем номере).