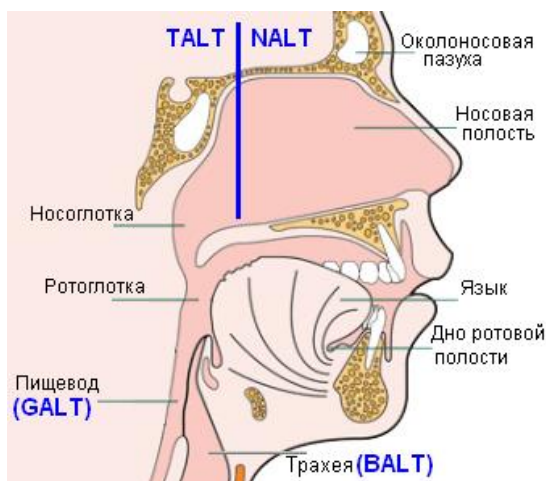


МУКОЗАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА

Мукозальная иммунная система является автономной подсистемой иммунитета. Главной составляющей мукозальной иммунной системы, наряду с эпителием барьерных органов, является мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ, MALT), организованная в несколько этажей и распространяющаяся на разные органы:



I. ТАЛТ (TALT) – носоглотка, евстахиева труба, ухо;

II. НАЛТ (NALT) – носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивы;

III. БАЛТ (BALT) – трахея, бронхи, лёгкие, грудные железы (у женщин);

IV. КАЛТ (GALT): (1) пищевод, желудок, тонкий кишечник;

(2) толстый кишечник и проксимальные отделы уrogenитального тракта; дистальные отделы уrogenитального

тракта;

ДАЛТ (SALT) – кожа (дерма).

Хоминг клеток в разные отделы МАЛТ не случаен, а контролируется хемокинами и экспрессией соответствующих рецепторов на этих клетках. Парентеральное введение антигена приводит к ответам на системном и мукозальном уровнях. Мукозальное введение антигена вызывает только мукозальные иммунные ответы.

Мукозальная система в разных отделах имеет свои особенности, но наиболее изучена КАЛТ. КАЛТ в отличие от НАЛТ формируется уже в эмбриогенезе и этот процесс IL7-зависим.

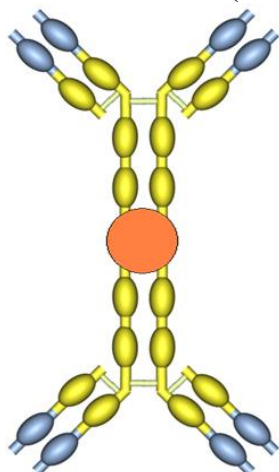
ФАКТОРЫ МУКОЗАЛЬНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

- Сапрофитная микрофлора
- Защитный эпителий
- Слизеобразование, кератинизация и слюнообразование
- Антимикробные пептиды: лизоцим, дефензины, лактоферрин, интерфероны, пропердин
- Фагоциты
- Комплемент
- sIgA, IgG
- Врождённые лимфоидные клетки (ILC) (включая NK-клетки)
- CD8 $\alpha\alpha$ + $\delta\gamma$ T-лимфоциты
- CD4+ и CD8+ T-лимфоциты

Сапрофитная микрофлора (в большинстве барьерных органов это лактобактерии и бифидобактерии) имеет определяющее значение для мукозальной иммунной системы. Её значение заключается в следующем:

- Антагонизм по отношению к патогенной микрофлоре (продукция органических кислот, перекиси водорода и бактериоцинов, синтез молочной кислоты и снижение рН) и конкуренция с патогенной флорой за адгезивные сайты
- Стимуляция иммунных ответов за счёт адьювантных свойств
- Синтез витаминов и пищеварительных ферментов
- Регуляция всасывания, проницаемости и моторики
- Синтез H_2 , CH_4 , NH_3 , CO_2 и регуляция газообмена
- Антиоксидантный эффект
- Стимуляция продукции муцина
- Участие в процессах регенерации слизистой, обмена её билипидного слоя, предотвращение малигнизации клеток.

Секреторный IgA – важнейший фактор мукозальной иммунной системы. Существует два пути регуляции синтеза sIgA: 1) Т-зависимый (контролируемый цитокинами Т-клеток, прежде всего IL10) и 2) Т-независимый (посредством BAFF).



sIgA секретируется плазматическими клетками и связывается с полимерным иммуноглобулиновым рецептором (pIgR или SC) на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток, затем транспортируется в просвет кишечника путём транцитоза. Секреторный компонент (SC) остаётся какое-то время связанным с димером sIgA. SC защищает sIgA от протеолиза и действует как клей при присоединении sIgA к гликокаликсу.

TGF β , IL6, IL10 и BAFF индуцируют переключение синтеза IgM на синтез IgA. Источниками TGF β , IL6, IL10 и BAFF являются эпителиальные клетки, Т-лимфоциты и дендритные клетки.

Функции sIgA:

- Задержка микробной адгезии
- Нейтрализация вирусов и токсинов
- Ингибция каталитической активности микробных ферментов
- Противовоспалительное действие.

Противовоспалительное действие sIgA реализуется за счёт малой способности активировать комплемент, способности инактивировать хемотаксис фагоцитов, ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов (TNF α , IL6), стимуляции синтеза IL1ra.

Пространственно мукозальной иммунной системы для осуществления своей активности имеет **два сайта**:

1. *Индуктивный* – внутри эпителия, субэпителиальной области и lamina propria (lamina propria – это участок соединительной ткани, непосредственно поддерживающий эпителиальные пласты)
2. *Эффекторный* – в просвете полых органов.

ЛОР-ОРГАНЫ, КОНЬЮНКТИВЫ, ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ

Миндалины – сосредоточение лимфоидной ткани ЛОР-органов и рта (**ТАЛТ** и **НАЛТ**), а также **БАЛТ** – основной компонент мукозальной иммунной системы ЛОР-органов и дыхательного тракта. Они лишь частично инкапсулированы, не имеют афферентных лимфатических сосудов.

Особенности лимфатического глоточного кольца Waldeyer-Пирогова:

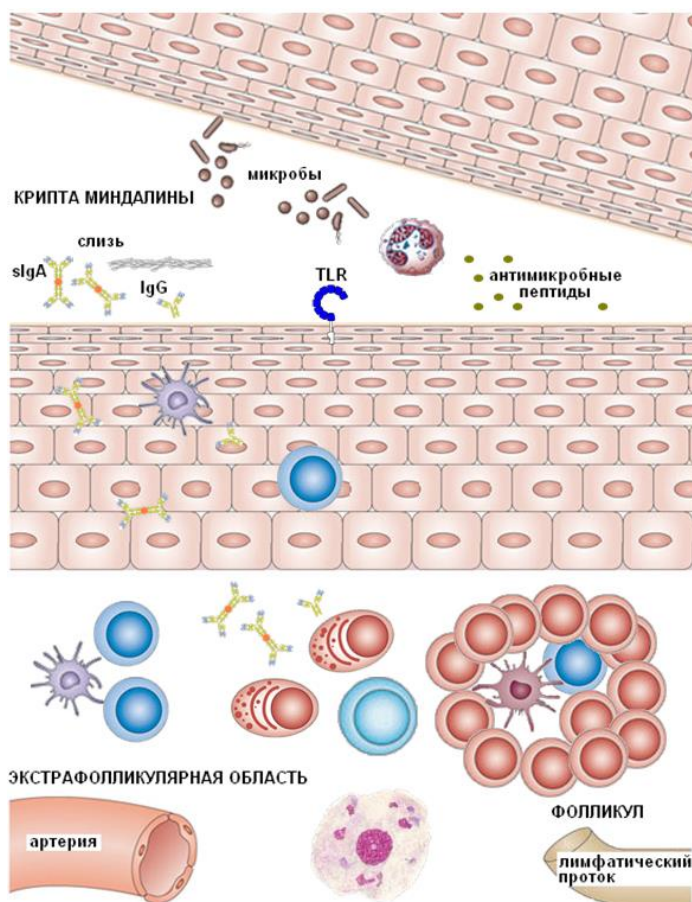
<i>Миндалина</i>	<i>Отдел МАЛТ</i>	<i>Тип эпителия</i>	<i>Наличие крипт</i>
Глоточная миндалина (аденоиды)	ТАЛТ	Мерцательный цилиндрический	Нет
Трубные миндалины	ТАЛТ	Мерцательный цилиндрический	Нет
Нёбные миндалины	НАЛТ	Многослойный плоский неороговевающий	Есть
Язычная миндалина	НАЛТ	Многослойный плоский неороговевающий	Есть

Эпителий с иммунокомпетентными клетками – второй важный компонент мукозальной иммунной системы ЛОР-органов и дыхательного тракта.

Крипты – место встречи иммунной системы и микробов – это эффекторные сайты. В пространство крипт постоянно высвобождаются не только sIgA и IgG, но и факторы естественного иммунитета (интерфероны, лизоцим, дефензины, белки комплемента и др.), слизь. Здесь находятся нейтрофилы, много микрофлоры, слизь, детрит.

Эпителий богато васкуляризован, через него проходят высокие эндотелиальные вены. За счёт этого такой ретикулярный эпителий может быть легко инфильтрирован иммунокомпетентными клетками. Эпителиоциты экспрессируют TLR. Эпителий включает М-клетки (подобно КАЛТ), через которые осуществляется транспорт антигенов без их деградации, интраэпителиальные лимфоциты (преимущественно CD8αα+ Т-клетки с δγTCR) и клетки Лангерганса.

Лимфатические фолликулы в миндалинах также называют нодулями (lymphoid nodules). Это В-зависимые зоны, где находятся В-лимфоциты, фолликулярные дендритные клетки, фолликулярные Т-хелперы (Tfh), происходят В-клеточные ответы с формированием плазматических клеток и синтезом секреторного IgA и IgG (sIgA>IgG). Иммуноглобулины через эпителий высвобождаются в пространство крипт или при их отсутствии в пространство, окружающее миндалину. Миндалины содержат наибольшее число В-лимфоцитов по сравнению с любым лимфоидным органом организма.



В субэпителиальных областях миндалин присутствуют интерстициальные дендритные клетки (ДК) двух субпопуляций: миелоидного происхождения (близкие к клеткам Лангерганса) и плазматоидные ДК. Обе субпопуляции являются незрелыми ДК, вовлечёнными в эндоцитоз и процессинг антигенов. Также здесь присутствуют макрофаги, нейтрофилы, врождённые лимфоидные клетки (ILC), плазматические клетки.

В экстрафолликулярных областях находятся Т-зоны, хотя в целом в миндалинах Т-клеток намного меньше, чем В-клеток. Также здесь имеются интердигитативные ДК и макрофаги,

вовлечённые в представление антигенов Т-клеткам. Это место Т-клеточных ответов.

Миграция клеток из НАЛТ и ТАЛТ происходит в шейные и подчелюстные лимфоузлы.

Структура БАЛТ принципиально не отличается от ТАЛТ. Нижние дыхательные пути выстланы однослойным мерцательным цилиндрическим эпителием, в котором присутствуют М-клетки (микроскладчатые, microfold), бокаловидные клетки, интра-эпителиальные и субэпителиальные лимфоциты (преимущественно CD8αα+δγТ-клетки), клетки Лангерганса. М-клетки ответственны за транспорт антигенов без их деградации; бокаловидные

клетки образуют слизь. В непосредственной близости с эпителием присутствуют интерстициальные ДК, которые разделяются на две субпопуляции: моноцитарного происхождения и плазмоцитоподобные. Особенностью является присутствие в подслизистом слое значительного числа тучных клеток и эозинофилов. Фолликулы (В-зоны) содержат В-клетки, фолликулярные ДК, фолликулярные Т-хелперы (Tfh), плазматические клетки. В экстрафолликулярных областях (Т-зонах) присутствуют CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, интердигитативные ДК, макрофаги.

Миграция клеток из БАЛТ происходит в медиастинальные лимфоузлы.

РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ

Ротовая полость является зоной активности **НАЛТ**. Важную роль также играют **эпителий** и **слюнные железы**.

Многослойный плоский неороговевающий эпителий покрывает мягкое нёбо, внутренние губы и щёки, дно рта и вентральную поверхность языка. **Слизеобразование**, которое присуще такому виду эпителия, является фактором, направленным против колонизации условно-патогенных и патогенных микробов, включая кариесогенные виды (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* и др.). Многослойный плоский ороговевающий эпителий покрывает дёсна, твёрдое нёбо и дорзальную поверхность языка. Он имеет следующие слои: базальный, шиповатый, зернистый, роговой. Для такого эпителия характерен другой антиколониционный фактор – **кератинизация (ороговение)**.

Зубы имеют собственную защитную систему (**эмаль**, **периодонтальные связки**). Периодонтальная связка (periodontal ligament) представляет собой иммунную мембрану, защищающую периодонт от внедрения болезнетворных микробов (*Porphyromonas gingivalis* и др.). Некоторые зубооральные манипуляции могут повреждать её.

Слюнообразование приводит к образованию слюны – среды, содержащей многие факторы мукозальной иммунной системы полости рта: sIgA, IgG, IgM, лактоферрина, лизоцима, агглютининов, миелопероксидазы, комплемента, нейтрофилов и др.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Мукозальная иммунная система ЖКТ состоит из двух компонентов:

1. **Эпителий ЖКТ с иммунологическими элементами**
2. **КАЛТ:**

- Диффузная лимфоидная ткань пищевода и желудка
- Пейеровы бляшки тонкого кишечника
- Солитарные фолликулы толстого кишечника
- Аппендикс

Кишечник выстлан однослойным цилиндрическим эпителием, образующим ворсины. Эпителиоциты экспрессируют TLR. В эпителий кишечника встроены М-клетки, бокаловидные клетки, стволовые клетки, интра-эпителиальные лимфоциты, клетки Paneth. М-клетки обеспечивают трансцитоз антигенов в lamina propria без их деградации, где они эндоцитируются антигенраспознающими клетками. Бокаловидные клетки вырабатывают слизь, располагающуюся одним слоем в тонком и двумя слоями (внутренним – 30 μm и внешним – 450 μm) в толстом кишечнике. Клетки Paneth подобны нейтрофилам и функционируют аналогичным образом, обеспечивая почти стерильное состояние крипт между ворсинами. Эти клетки являются особенностью мукозальной системы ЖКТ. Интра-эпителиальные лимфоциты несут преимущественно CD8 $\alpha\alpha$ + с $\delta\gamma$ TCR. Стволовые клетки являются источниками всех клеток эпителия. Среди эпителиоцитов находятся клетки Лангерганса и другой вариант ДК – плазмоцитоподобные.

Лимфатические фолликулы в lamina propria представляют собой В-зависимые зоны, где находятся В-лимфоциты, фолликулярные ДК, фолликулярные Т-хелперы (Tfh). Здесь происходят В-клеточные ответы с формированием плазматических клеток и синтезом секреторного IgA и IgG (sIgA>IgG). Иммуноглобулины через эпителий высвобождаются в просвет кишечника и поступают в лимфатические узлы и кровотоки.

Лимфатические скопления в пейеровых бляшках, солитарных фолликулах и аппендиксе принципиально не различаются между собой. Диффузная лимфатическая ткань пищевода и желудка представлена рассеянными клеточными элементами (без скоплений).

В субэпителиальных областях lamina propria присутствуют интерстициальные ДК двух субпопуляций: миелоидного происхождения (близкие к клеткам Лангерганса) и плазмоцитоподобные ДК. Обе субпопуляции являются незрелыми ДК, вовлечёнными в эндоцитоз и процессинг антигенов. Также здесь присутствуют макрофаги, нейтрофилы, врождённые лимфоидные клетки (ILC), плазматические клетки.

В экстрафолликулярных областях находятся преимущественно Т-лимфоциты (Т-зоны), интердигитативные ДК, макрофаги. Здесь происходят Т-клеточные ответы с образованием CD4+ и CD8+ Т-клеток. Клетки мигрируют как в лимфатические узлы, так и просвет кишечника.

Миграция иммунокомпетентных клеток из ЖКТ происходит в мезентериальные лимфатические узлы.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРАКТ

Мукозальная иммунная система урогенитального тракта включает:

1. Эпителий с иммунологическими элементами

2. КАЛТ (2).

Особенностями мукозальной иммунной системы дистальных отделов урогенитального тракта является отсутствие организованных лимфатических фолликулов в субмукозе, преобладание IgG по сравнению с sIgA, влияние половых гормонов на регуляцию иммунных процессов.

Слизистый секрет содержит флору Doderlein (лактобациллы, бифидобактерии, пептострептококки) – 80-95% всей микрофлоры, H₂O₂, лизоцим и другие антимикробные пептиды, IgG>sIgA, нейтрофилы, имеет кислую среду. В норме доля лактобацилл в общей бактериальной массе влагалища (10⁸-10¹² КОЕ/мл) составляет *не менее 80%*. Это является общим критерием нормоценоза (эубиоза) влагалища.

Многослойный плоский неороговевающий эпителий, выстилающий дистальные отделы женских половых путей, включает клетки Лангерганса и γδТ-клетки (в основном CD8αα+). Эпителиоциты экспрессируют TLR. Для этого эпителия характерно **слизеобразование**. Многослойный плоский ороговевающий эпителий с фактором **кератинизации** имеется в области полового члена у обрезанных мужчин.

В подслизистом слое находятся макрофаги, NK-клетки, интерфероны, интерстициальные ДК 2-х субпопуляций, CD4+ и CD8+ Т-клетки.

Миграция клеток осуществляется в региональные лимфатические узлы, где происходят иммунные ответы.