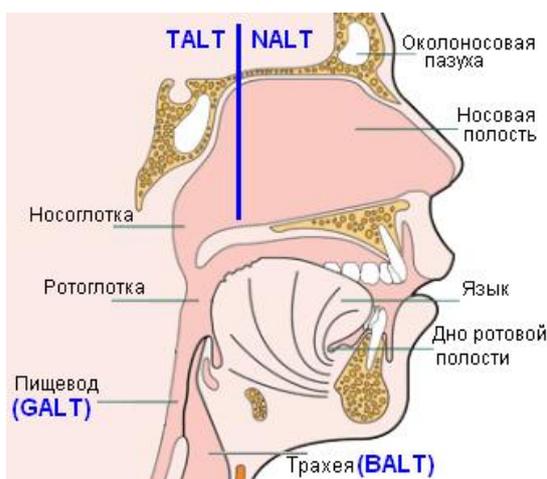


МУКОЗАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ПОЛОСТИ РТА

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.

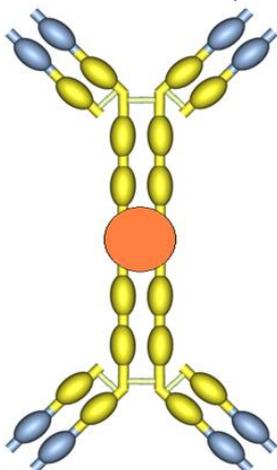
ФАКТОРЫ МУКОЗАЛЬНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:

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

Сапрофитная микрофлора (в большинстве барьерных органов это лактобактерии и бифидобактерии, но в ротовой полости это сапрофитные нейссерии) 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 pH) 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
- Антитоксический 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.

МУКОЗАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ПОЛОСТИ РТА включает четыре важных компонента: 1) НАЛТ и ТАЛТ, 2) барьерный эпителий, 3) слюнные железы, 4) собственный защитный аппарат зубов.

Миндалины – сосредоточение лимфоидной ткани ЛОР-органов и полости рта (ТАЛТ и НАЛТ). Для полости рта наибольшее значение имеет НАЛТ, которая включает две нёбные и одну язычную миндалины. Меньшее значение имеет ТАЛТ. Для миндалин характерна возрастная инволюция.

Особенности лимфатического глоточного кольца Waldeyer-Пирогова:

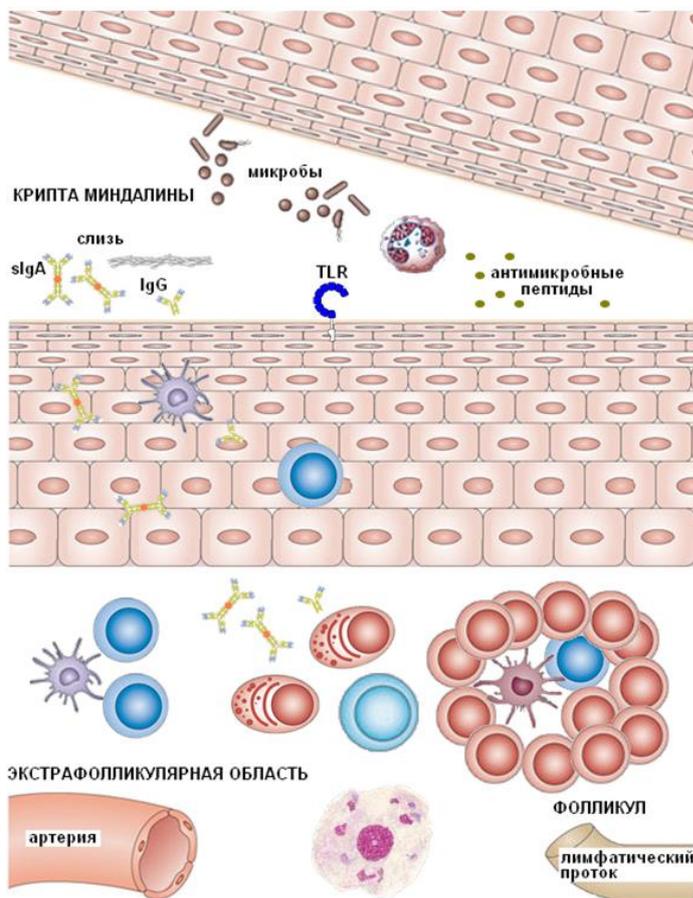
<i>Миндалина</i>	<i>Отдел МАЛТ</i>	<i>Тип эпителия</i>	<i>Наличие крипт</i>
Глоточная миндалина (аденоиды)	ТАЛТ	Мерцательный цилиндрический	Нет
Трубные миндалины	ТАЛТ	Мерцательный цилиндрический	Нет
Нёбные миндалины	НАЛТ	Многослойный плоский неороговевающий	Есть
Язычная миндалина	НАЛТ	Многослойный плоский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

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 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 $CD8\alpha\alpha^+$ Т-клетки с $\gamma\delta TCR$) 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.

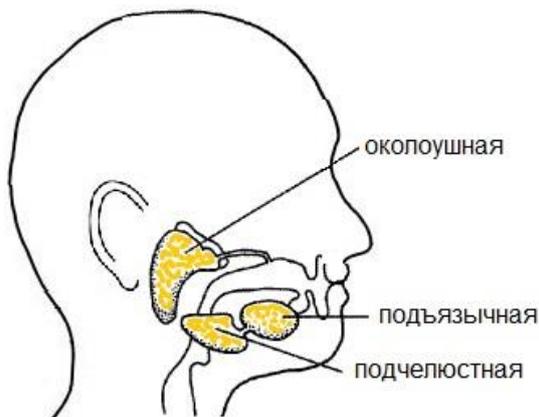
В экстрафолликулярных областях находятся Т-зоны, хотя в целом в миндалинах Т-клеток намного меньше, чем В-клеток. Также здесь имеются интердигитативные ДК и макрофаги,

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

Миграция клеток из НАЛТ происходит в шейные и подчелюстные лимфоузлы.

Эпителий с иммунокомпетентными клетками – второй важный компонент мукозальной иммунной системы полости рта. 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*, *Actinomyces viscosus* 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 антиколонизационный фактор – **кератинизация (ороговение)**.



Слюнные железы – третий важный компонент мукозальной иммунной системы полости рта. Существует три пары крупных слюнных желёз: околоушные, подъязычные и подчелюстные, а также малые железы. Все железы имеют сложное гистологическое строение, заключающееся в наличии секреторных, миоэпителиальных, стволовых и других клеток, которые организованы в ацинусы

и протоки для прохождения слюны.

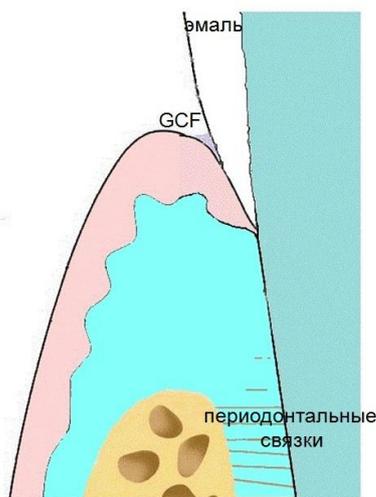
Слюнообразование характеризуется образованием слюны – среды, содержащей многие факторы мукозальной иммунной системы полости рта: sIgA, IgG, IgM, лактоферрина, лизоцима, агглютининов, лактопероксидазы, комплемента. Секретируемая ацинарными эпителиальными клетками первичная слюна является гипотоничной и может быть серозной (в околоушных железах), слизистой (в малых железах) или смешанной (в подъязычных и подчелюстных железах). Из плазмы крови в неё поступают вода, электролиты, белки, метаболиты и гормоны (кортизол, половые и др.), а из слюнных желёз - особые компоненты. Затем через сеть протоков вторичная слюна поступает в ротовую полость.

Состав слюны:

Белок	%	Содержание
Муцин MG1	5-20	
Муцин MG2	5-20	
Иммуноглобулины:	5-15	
sIgA		20 mg/100 ml
IgG		1,5 mg/100 ml
IgM		0,2 mg/100 ml
Агглютинины	1-2	
Лизоцим	1-2	2,5-5,0 µg/ml
Лактоферрин	1-2	

Лактопероксидаза	<1	
Дефензины	<1	
Кателицидины	<1	

Кислородонезависимые системы связаны с факторами прямого воздействия на микробы. Лизоцим (lysozyme или 1,4- β -acetylmuramidase) деполимеризует мукопептиды, из которых состоят стенки некоторых бактерий, расщепляя 1,4- β -связи между фрагментами пептидогликанов (N- ацетилглюкозамина и N-ацетилмураминовой кислоты). Лактоферрин (lactoferrin) ингибирует активность железосодержащих бактерий за счёт связывания этого элемента и потенцирует эффекты системы миелопероксидаза- перекись водорода- галоген. α -дефензин (α defensin) является неферментным положительнозаряженным катионным белком, который взаимодействуя с отрицательнозаряженными стенками бактерий, нарушает их целостность. В слюнных железах находятся многие клетки иммунной системы: дендритные клетки, нейтрофилы, макрофаги, CD4+Т-лимфоциты, В-клетки, плазматические клетки и др.



Зубы представляют собой четвёртый компонент мукозальной иммунной системы полости рта, поскольку имеют собственный защитный аппарат (**эмаль, периодонтальные связки, десневая жидкость**). Эмаль состоит из кристаллов гидроксиапатита, которые придают её прочность и непроницаемость для микробов. Сквозь эмаль и дентинные каналы проходят колбообразные отростки одонтобластов, находящихся в пульпе и ответственных за образование дентина.

Периодонтальная связка (periodontal ligament) представляет собой иммунную мембрану,

защищающую пародонт от внедрения болезнетворных микробов (*Porphyromonas gingivalis* и др. строгих анаэробных пародонтогенных бактерий). Некоторые зубохирургические манипуляции могут повреждать её.

В эпителии десневой борозды содержатся скопления В-лимфоцитов и плазматических клеток. Десневая борозда - это неглубокое углубление на границе нижней части эмали, которое достигает бесклеточного цемента. Клеточный цемент представлен цементами; их питание осуществляется диффузно из периодонтальных связок. Ороговевающий эпителий десны в районе борозды переходит в неороговевающий и прочно прикрепляется к поверхности эмали, становясь двуслойным на дне десневой борозды. Десневая жидкость (gingival crevicular fluid - GCF) представляет собой продукт не мукозального, а системного иммунитета. Она аккумулируется вокруг шейки зуба, образуясь путём трансудации из капилляров и прилегающего эпителия десны, и содержит гуморальные и клеточные элементы крови.

Нормальная скорость образования десневой жидкости у здоровых людей составляет 1-2 мл/сут. Жидкость из десневой борозды постоянно поступает в ротовую полость и смешивается со слюной в соотношении 1:500-1000. При возникновении зубной бляшки, кариеса и развитии пародонтита скорость образования GCF увеличивается.

©Климов В.В.