

Иммунология хронического тонзиллита

Глава из книги:

Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я., Назаров П.Г., Никитин К.А. Тонзиллит: клинические и иммунологические аспекты. – СПб.: Диалог, 2004 – 222 с.

Содержание

| | | |
|-----------|---|----|
| 1. | МАЛТ-система. Регионарная иммунная система рото-носо-глотки (NALT), ее анатомия и ее функциональные особенности. Кольцо Вальдейера-Пирогова | 3 |
| 2. | Факторы врожденного иммунитета (неспецифической резистентности) в небных миндалинах | 6 |
| 2.1. | Фагоцитоз | 7 |
| 2.2. | Паттерн-распознающие рецепторы, активирующие эндоцитоз | 8 |
| 2.3. | Сигнальные паттерн-распознающие рецепторы | 8 |
| 2.4. | Toll-рецепторы (TLR) | 9 |
| 2.5. | Мембранная молекула CD14 | 10 |
| 2.6. | Растворимые неспецифические антимикробные факторы и цитокины | 10 |
| 2.6.1. | Соляная кислота и ферменты желудочного сока | 11 |
| 2.6.2. | Лизоцим | 11 |
| 2.6.3. | Дефенсины | 11 |
| 2.6.4. | Молочная и жирные кислоты | 11 |
| 2.6.5. | Лактоферрин и трансферрин | 12 |
| 2.6.6. | Цитокины | 12 |
| 2.6.7. | Хемокины | 13 |
| 2.6.8. | Интерфероны | 13 |
| 2.6.9. | Пентраксины | 14 |
| 2.6.10. | Маннозосвязывающий белок, или лектин (MBL) | 15 |
| 2.6.11. | Компоненты матрикса соединительной ткани | 15 |
| 2.6.11.1. | Коллагены | 16 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 2.6.11.2. | Фибронектин | 16 |
| 2.6.11.3. | Ламинин | 17 |
| 2.6.11.4. | Витронектин | 17 |
| 2.6.11.5. | Тромбоспондин | 18 |
| 3. | Типы лейкоцитов и их локализация в нормальных миндалинах. Тимуснезависимые и тимуснезависимые зоны. Лимфоэпителиальный симбиоз. Криптолимфоген | 18 |
| 3.1. | Полиморфоядерные лейкоциты | 18 |
| 3.2. | Макрофаги | 18 |
| 3.3. | Плазматические клетки | 19 |
| 3.4. | Тучные клетки | 19 |
| 3.5. | Эозинофилы | 19 |
| 3.6. | Тимусзависимые зоны | 20 |
| 3.7. | Тимуснезависимые зоны | 20 |
| 4. | Индуктивные и эффекторные зоны иммунной системы слизистых оболочек. М-клетки, дендритные клетки. Презентация антигенов | 22 |
| 4.1. | Индуктивные зоны. М-клетки | 22 |
| 4.2. | Сравнение индуктивных сайтов в разных тканях | 26 |
| 4.3. | <i>Lamina propria</i> - эффекторная зона мукозальной иммунной системы | 27 |
| 4.3.1. | В1- и В2-лимфоциты | 28 |
| 4.3.2. | Т-клетки собственной пластинки | 29 |
| 4.3.3. | Интраэпителиальные лимфоциты | 29 |
| 4.3.5. | Гамма-дельта Т-клетки в миндалинах | 32 |
| 4.3.6. | Дендритные клетки в слизистой оболочке | 34 |
| 5. | Представление антигена в миндалинах | 35 |
| 6. | IgA: механизмы образования, роль цитокинов, Т- лимфоцитов и эпителиальных клеток | 36 |
| 7. | Диссеминация иммунокомпетентных клеток. Перекрестная защита в рамках общей мукозальной иммунной системы | 40 |
| 8. | Особенности местного и системного иммунитета при хроническом тонзиллите | 42 |
| 9. | Осложнения тонзиллитов: иммунологические механизмы | 52 |
| 10. | Литература | 52 |

1. MALT-система. Регионарная иммунная система рото-носо-глотки (NALT), ее анатомия и ее функциональные особенности. Кольцо Вальдейера – Пирогова.

Поверхность слизистых оболочек является входными воротами для большинства патогенных вирусов и бактерий. Поэтому мукозальная иммунная система – первая линия обороны организма против чужеродных антигенов, включая микробные и пищевые. Мукозальный иммунитет является частью общей системы защиты организма. На основании многих исследований сложилось представление о системе лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, или MALT-системе (от англ. Mucosa associated lymphoid tissue). Мукозальная иммунная система состоит из многих отделов, имеющих разный клеточный состав и разные функции.

Положение о том, что лимфатическая ткань в глотке расположена в виде кольца впервые высказал Вальдейер в XIX веке и в дальнейшем обосновал Н.И. Пирогов. Лимфоаденоидное кольцо Вальдейера-Пирогова, окружающее глотку человека, состоит из миндалин и аденоидов, которые получили название «ассоциированной с носом лимфоидной ткани» (NALT, или nose associated lymphoid tissue). Лимфоаденоидное кольцо представлено шестью крупными скоплениями лимфоидной ткани, которые называются миндалинами: двумя парными небными, третьей непарной – носоглоточной, четвертой непарной – язычной и двумя парными (пятой и шестой) – трубными. Между миндалинами в стенке глотки имеются небольшие скопления лимфоцитов. Миндалины относят к числу периферических органов иммунитета. Миндалины служат главным источником эффекторных клеток иммунной системы, поставляемых в контролируемые слизистые оболочки [Гофман В.Р., Смирнов В.С., 2000].

Поверхность миндалин покрыта многослойным плоским эпителием. Тело миндалин снабжено многочисленными криптами, образующими разветвленную систему. Наиболее крупные небные миндалины имеют форму миндального ореха, их поверхность имеет множественные лакуны (или крипты), углубляющиеся в лимфаденоидную ткань.

У новорожденных в миндалинах хорошо выявляются лимфоидные фолликулы. Нарастание массы лимфоидной ткани в миндалинах достигает максимума к 10 годам жизни. После наступления половой зрелости происходит возрастная инволюция миндалин – уменьшается объем и число фолликулов, вплоть до их исчезновения, лимфоидная ткань подвергается атрофии и замещается соединительной тканью [Плужников М.С., Лавренева Г.В., Никитин К.А., 2002].

Составляющие кольцо миндалины считают вторичными периферическими органами иммунной системы. Однако миндалины не являются регионарными лимфатическими узлами. В отличие от лимфатических узлов, миндалины не выполняют дренирующей функции. Они не дренируют ткани ротоглотки и область верхних дыхательных путей, т. к. не снабжены приводящими лимфатическими сосудами и не имеют замкнутой капсулы и сквозного тока лимфы, а снабжены только отводящими лимфатическими сосудами. Миндалины встроены в слизистую оболочку глотки и имеют собственный эпителиальный покров, обращенный полостью рта (во внешнюю среду) [Быкова В.П., 1998; Быкова В.П., 1999; Быкова В.П. и др. 1996; Быкова В.П., Сатдыкова Г.П., 2002].

Основу паренхимы небной миндалины составляет рыхлая ретикулярная ткань, в которой заложены шаровидные скопления лимфоцитов – фолликулы и единичные лимфоидные клетки. Лимфоциты являются важнейшим видом клеток, населяющих паренхиму миндалин. Т- и В-лимфоциты сосредоточены в разных анатомических областях паренхимы. Архитектоника лимфоидной ткани миндалин напоминает лимфатические узлы и представлена фолликулярной и диффузной лимфоидной тканью. Но в отличие от лимфатических узлов небные миндалины не имеют замкнутой капсулы и афферентных лимфатических сосудов, по которым в лимфатический узел поступают антигены из дренируемых тканей. В лимфоидную ткань миндалин антигены поступают иным путем – через эпителий лакун, который специально приспособлен для проникновения чужеродных веществ. Свободная поверхность небной миндалины покрыта многослойным плоским эпителием, в котором содержатся лимфоциты и нейтрофилы, мигрирующие из паренхимы миндалины в просвет глотки [Плужников М.С. и соавт., 2002].

Эпителиальный покров небных и язычной миндалин (многослойный плоский неороговевающий эпителий) образует инвагинаты (крипты), которые увеличивают площадь поверхности эпителия. Общая площадь криптального эпителия небных миндалин достигает 300 см^2 . Просвет крипт небных миндалин заполнен клеточным детритом, у устья крипты эпителий содержит лимфоциты. В крипты язычной миндалины открываются протоки малых слюнных желез. Глоточная и тубарные миндалины покрыты однослойным многоядным мерцательным эпителием респираторного типа с мерцательными и бокаловидными клетками. Последние являются серозными железами и выделяют слизь.

NALT содержит Т- и В-лимфоциты и антигенпредставляющие дендритные клетки; NALT покрыта абсорбирующим эпителием, в состав которого входят М-клетки, подобные

М-клеткам кишечного эпителия [Asanuma H. et al., 1997; Hiroi T. et al., 1998; Wu H.Y. et al., 1996].

NALT считают индуктивной областью мукозального иммунитета, т.е. местом, где происходит знакомство иммунокомпетентных клеток с антигеном и начинается иммунный ответ. Дендритные клетки зародышевого центра фолликула хранят нативный антиген, который стимулирует рост В-клеточных бластов и гипермутацию их иммуноглобулиновых V-генов. Клетки, находящиеся в центре, гибнут апоптозом, если их не стимулирует антиген. При этом важен акт взаимного узнавания между В-клеткой и CD4⁺ Т-хелпером: он вызывает включение СН-генов константной части тяжелой цепи иммуноглобулина. В зародышевых центрах миндалин человека в норме этот процесс приводит к образованию преимущественно IgG⁺ и IgA⁺ В-лимфоцитов (55 – 72% и 13 – 18%, соответственно). Именно в миндалинах и аденоидах образуются В-лимфоциты, синтезирующие полимерный иммуноглобулин IgA; эти клетки мигрируют в слизистую оболочку верхних дыхательных путей, слезные и слюнные железы [Brandtzaeg P., 1996, 2003].

Первичные фолликулы появляются в небных миндалинах и носоглоточной миндалине на 16-й неделе гестации, а зародышевые центры формируются вскоре после рождения под влиянием тимусзависимых реакций В-лимфоцитов. Во время этих В-клеточных реакций происходит ряд важнейших иммунологических событий: 1) клональная экспансия В-клеток, 2) созревание аффинитета В-клеточного антиген-узнающего рецептора и соматическая гипермутация в генах варибельной области иммуноглобулина (Ig V), 3) отбор В-лимфоцитов по степени сродства к антигену, 4) созревание В-клеток в В-клетки памяти и плазматические клетки и 5) индукция гена J-цепи [Brandtzaeg P., 1996, 2003].

По сравнению с Пейеровыми бляшками слизистой оболочки кишечника нормальная NALT содержит больше Т-клеток (особенно наивных Т-хелперов, с фенотипом CD45RB^{hi}), но меньшее количество клеток с мембранным IgA. Как и в Пейеровых бляшках, в NALT содержится много непереключившихся В-клеток с фенотипом sIgM⁺ IgD⁺. В эксперименте, под влиянием интраназальной иммунизации, происходит повышение количества антителопродуцирующих клеток, вырабатывающих IgA, и появляются антигенспецифичные клетки памяти. Клетки памяти сохраняются в NALT в течение 8 месяцев после однократной иммунизации. Иммунизация вызывает продукцию цитокинов – преимущественно типа 2 (IL-4, IL-5) [Wu H.Y. et al., 1996].

2. Факторы врожденного иммунитета (неспецифической резистентности) в небных миндалинах

Под врожденным иммунитетом в настоящее время принято понимать совокупность факторов неспецифической резистентности, обеспечивающих немедленную защиту при внедрении антигена или патогена. Эти факторы являются врожденными, а их защитное действие обеспечивает элиминацию микробов или предотвращение инфекции на тех ранних этапах процесса защиты, когда приобретенный иммунитет еще отсутствует.

Для защиты от инфекции необходимо вначале распознать наличие микроорганизмов. В отличие от приобретенного иммунитета, система врожденного иммунитета не распознает каждый проникший антиген и не различает тонкие структурные детали антигенов. Система врожденного иммунитета выделяет среди множества микробных антигенов такие, которые характерны для микроорганизмов и не встречаются в организме человека. Она распознает относительно небольшое число устойчивых (консервативных) антигенных структур, присутствующих у многих микроорганизмов. Эти типичные для микробов молекулы получили название патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (шаблонов, или типов). Паттерны включают липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамположительных микробов, маннозу (она часто входит в состав микробных гликолипидов и гликопротеинов, но редко встречается в биологических структурах человека), бактериальную ДНК, N-формилметионин, встречающийся в белках бактерий, двунитчатую РНК вирусов, глюканы клеточных стенок грибов. Для перечисленных общих патоген-ассоциированных структур имеются особые, паттерн-распознающие рецепторы на большинстве клеток, участвующих в неспецифической защите, поэтому реакции врожденного иммунитета против микробной инвазии начинаются немедленно.

Помимо клеточных рецепторов, патоген-ассоциированные паттерны распознаются также целым рядом гуморальных факторов неспецифической резистентности, которые действуют как опсонины и активаторы комплемента. Считается, что вся система врожденного иммунитета в состоянии распознать около 1000 молекулярных паттернов [Janeway С.А., Travers Р., 1996; Medzhitov R., Janeway С.А., 2002].

Система врожденного иммунитета включает:

- фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты и макрофаги);
- клетки, выделяющие медиаторы воспаления (базофилы, тучные клетки, эозинофилы);
- натуральные киллеры (NK-клетки); и

– гуморальные факторы, или молекулы, такие как белки комплемента, белки острой фазы воспаления, цитокины.

2.1. Фагоцитоз

Фагоцитоз – одна из наиболее эффективных и филогенетически наиболее древних форм защиты, осуществляется лейкоцитами крови и тканевыми макрофагами.

Миндалины относят к органам ретикулоэндотелиальной системы. Считалось, что их основной функцией является фагоцитоз. Нёбные миндалины действительно активно фагоцитируют антигены и обезвреживают бактериальные токсины, проникшие в миндалины через эпителий зева.

У больных с осложненными тонзиллитами обнаруживаются ассоциации патогенного стафилококка со стрептококком группы А, энтерококком и другими микроорганизмами, отмечается аденовирусно-стрептококковая ассоциация. Продукты метаболизма стрептококка способствуют размножению аденовирусов в клетках, а активация латентных аденовирусов, вызывая дегенерацию клеток миндалин, создает благоприятные условия для развития бактериальной инфекции, которая в свою очередь способствует цитопатическому действию аденовирусов. Показано, что экзотоксин стрептококков О-стрептолизин усиливает цитопатическое действие аденовируса [Иоффе В.И., 1962], а аденовирусы, в свою очередь, усиливают гемолитические свойства О-стрептолизина, снижают фагоцитарную активность лейкоцитов к стрептококку [Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., 1998]

Фагоцитоз в миндалинах хорошо выражен на протяжении большей части жизни, лишь несколько снижаясь в старости. Антигены, проникшие в организм парентерально, поступают не в миндалины, а преимущественно в селезенку.

Основными фагоцитирующими клетками в миндалинах являются моноциты крови и тканевые макрофаги. В лимфатических фолликулах миндалин присутствуют также дендритные ретикулярные клетки, обладающие выраженной фагоцитарной активностью. Дендритные клетки, кроме того, представляют антигены Т- и В-лимфоцитам и тем самым обеспечивают инициацию иммунного ответа.

Известны паттерн-распознающие рецепторы для ЛПС клеточной стенки грам-негативных микробов; для пептидогликана, которого много в клеточной стенке грам-положительных микробов, но который встречается также в клеточных стенках грам-отрицательных бактерий; для липотейхоевых кислот клеточных стенок грам-положительных бактерий; для гликанов, богатых маннозой (часто встречающихся в гликопротеинах и

гликолипидах микробов, но редких у человека); для флагеллина бактериальных жгутиков; для пилина – белка бактериальных пилей; для бактериальных нуклеиновых кислот (бактериальные и вирусные геномы богаты неметилованными цитозин-гуаниновыми динуклеотидами, которые редки в нуклеиновых кислотах млекопитающих, где большинство их к тому же метилировано); для N-формилметионина – аминокислоты, типичной для бактериальных белков; для двунитчатых РНК, характерных для большинства РНК-содержащих вирусов; для липотейхоевых кислот, гликолипидов и зимозана клеточных стенок дрожжей; для фосфорилхолина и других липидов, характерных для микробных мембран.

Имеется два разных класса клеточных паттерн-распознающих рецепторов: 1) активирующие эндоцитоз и 2) сигнальные, активирующие другие клеточные процессы.

2.2. Паттерн-распознающие рецепторы, активирующие эндоцитоз

Рецепторы этого типа найдены на поверхности фагоцитов. Их функция – способствовать прикреплению микроорганизма к поверхности фагоцита, его поглощению и разрушению. К этому классу относятся маннозные рецепторы и скавенджер-рецепторы.

Маннозные рецепторы связывают концевые группы маннозы и фукозы в гликопротеинах и гликолипидах микробов. (Для гликопротеинов и гликолипидов человека типичны концевые группы N-ацетилглюкозамина и сиаловой кислоты.)

Скавенджер-рецепторы связывают такие компоненты бактериальной клеточной стенки, как ЛПС, пептидогликан и тейхоевые кислоты.

2.3. Сигнальные паттерн-распознающие рецепторы

Сигнальные паттерн-распознающие рецепторы связывают множество микробных молекул: ЛПС, пептидогликан, тейхоевые кислоты, флагеллин, пилин и ДНК бактерий; липотейхоевые кислоты гликолипиды и зимозан грибов; двунитчатые РНК и некоторые белки и гликопротеины вирусов. К рецепторам этого типа относятся toll-подобные рецепторы (сокращенно – TLR) и мембранная молекула CD14. Связывание микробных веществ с этими рецепторами активирует в иммунокомпетентной клетке синтез и секрецию регуляторных молекул, например цитокинов, играющих решающую роль в развертывании реакций врожденного и приобретенного иммунитета.

2.4. Toll-рецепторы (TLR)

Целый ряд сигнальных паттерн-распознающих рецепторов, известных как toll-подобные рецепторы (TLR), играют важную роль в воспалительных реакциях и в индукции иммунного ответа.

Суть TLR-зависимой рекогносцировки сводится к сканированию наиболее общих (консервативных) структур патогенов – «рекогносцировочных образов» [Маянский А.Н., 2003; Hallman M. et al., 2001; O'Neill L.A.J., 2002]. У человека идентифицировано 10 рецепторов TLR. Например, рецептор TLR-2 распознает пептидогликан и липопротеины, TLR-4 – ЛПС и липотейхоевую кислоту, TLR-5 – бактериальный флагеллин, TLR-9 – бактериальную ДНК [Underhill D.M., Ozinsky A., 2002].

Рецептор TLR-7, экспрессируемый на антиген-представляющих дендритных клетках, отвечает за распознавание паттерна определенных антивирусных веществ, индуцирующих интерферон. Противовирусные реакции клеток связаны также с рецепторами TLR-3 и TLR-4 [Hemmi H. et al., 2002; Imler J., Hoffmann J., 2002; Underhill D.M., Ozinsky A., 2002].

Связывание микробной молекулы с соответствующим рецептором TLR вызывает возникновение внутриклеточного сигнала, который достигает ядра клетки и активирует гены, кодирующие синтез таких регуляторных молекул, как цитокины и их рецепторы. Цитокины, в свою очередь, воздействуют на цитокиновые рецепторы других клеток, участвующих в защите, и индуцируют такие процессы врожденного иммунитета, как воспаление, лихорадка и фагоцитоз, благодаря чему обеспечивается немедленный отпор микробной инвазии. Рецепторы TLR участвуют и в приобретенном иммунитете, активируя ряд сигналов, необходимых для гуморального (продукции антител) и клеточного иммунного ответа (продукции цитотоксических Т-лимфоцитов). Каждый из TLR воспринимает определенный круг паттернов. Кроме микробных продуктов, в роли TLR-агонистов (т.е. лигандов TLR-рецепторов) могут выступать и эндогенные факторы, такие как белок теплового шока HSP60 (с ним взаимодействуют TLR-2, TLR-4), фибронектин (его связывает TLR-4), митохондриальные и ядерные компоненты, высвобождающиеся при цитолизе (их рецептор – TLR-2) [Triantafilou M., Triantafilou K., 2002]. Одним из итогов взаимодействия TLR с их лигандами является усиление синтеза провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов.

TLR экспрессируются нейтрофилами, дендритными клетками [Hallman M. et al., 2001], мукозальными эпителиоцитами [Freundus B. et al., 2001; Fichorova R.N. et al., 2002; Vasselon T., Detmers P.A., 2002].

2.5. Мембранная молекула CD14

Чувствительность клеток к ЛПС и их реакция на этот бактериальный продукт обеспечивается двумя клеточными рецепторами, взаимодействующими друг с другом в процессе распознавания ЛПС – CD14 и TLR-4 [Назаров П.Г., 2001]. При этом CD14 отвечает за связывание ЛПС, а TLR-4 служит корецептором, т.е. присоединяется к комплексу CD14/ЛПС и транслирует информацию о взаимодействии с ЛПС, передавая ее на внутриклеточные медиаторы [Triantafilou M., Triantafilou K., 2002]. При помощи рецепторов CD14 и TLR-4 иммунокомпетентные клетки реагируют не только на ЛПС, но и на бактериальный пептидогликан.

Рецептор CD14 имеется на моноцитах, макрофагах и нейтрофилах. Активация CD14/TLR-4 эндотоксином или пептидогликаном ведет к активации транскрипционного фактора NF-κB, а с ним и тех внутриклеточных биохимических путей, которые находятся под его контролем [Hallman M. et al., 2001]. Мишенями фактора NF-κB служат гены, кодирующие цитокины IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNFα, GM-CSF, γ-интерферон и др., адгезивные молекулы ICAM, VCAM, ELAM и др., острофазные белки, ферменты NO-синтазу, циклооксигеназу-2, антимикробные пептиды β-дефенсины, молекулы главного комплекса гистосовместимости, регуляторы апоптозного процесса Fas-лиганд, c-myc, p53, циклин D1 и др. [Li M. et al., 2001; Caamano J., Hunter C.A., 2002; May M.J. et al., 1998; Tak P.P., Firestein G.S., 2001].

Повышение синтеза и секреции провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha и PAF инициирует воспаление и активацию систем комплемента и коагуляции

2.6. Растворимые неспецифические антимикробные факторы и цитокины

Кроме паттерн-распознающих рецепторов, находящихся на поверхности клеток, в реакциях врожденного иммунитета участвует целый ряд растворимых (сывороточных) факторов, которые также распознают молекулярные паттерны патогенов. Это белки, связывающиеся с клеточными стенками микробов и способствующие активации комплемента и фагоцитозу. Примером может служить маннан-связывающий лектин, который синтезируется печенью и выделяется в кровотоки, где он может связываться с углеводами бактерий, дрожжей, некоторых вирусов и некоторых паразитов. При этом он активирует комплемент по лектиновому пути, что приводит к образованию фрагмента комплемента C3b – молекулы, способствующей прикреплению микробов к фагоцитам.

К системе врожденного иммунитета относятся следующие молекулярные факторы:

2.6.1. Соляная кислота и ферменты желудочного сока

Они разрушают микробы, поступившие с пищей.

2.6.2. Лизоцим (ацетилмурамидаза)

Лизоцим – антибактериальное средство, разрушающее пептидогликан клеточных стенок бактерий. Действует в сочетании с другими факторами неспецифической защиты, такими как бета-лизин, дефенсины, комплемент и др., обеспечивая эффект бактерицидности сыворотки крови. Лизоцим содержится в слезах, слизи, слюне, плазме, тканевой жидкости и т.д.; рашепляя пептидогликан бактерий, он вызывает осмотический лизис и гибель микроорганизмов.

2.6.3. Дефенсины

Дефенсины представляют собой семейство коротких полипептидов, присутствующих в плазме и слизистых выделениях и содержащих в своей структуре много положительно заряженных аминокислот. Дефенсины связываются с цитоплазматическими мембранами многих бактерий и формируют поры, что вызывает утечку клеточного содержимого и гибель микробов [Кокряков В.Н., 1999]. Ткань тонзиллярных миндалин экспрессирует гены целого ряда альфа- и бета-дефенсинов: HNP-1, HNP-4, HBD-1 и HBD-2. Интенсивность этой экспрессии усиливается при хроническом тонзиллите. Это указывает на участие бактерицидных факторов врожденного, неадаптивного иммунитета в контроле размножения микрофлоры миндалин [Weise J.B. et al., 2002].

2.6.4. Молочная и жирные кислоты

Присутствуют в секретах дыхательных путей и выделениях слюнных желез; обладают бактерицидным действием.

2.6.5. Лактоферрин и трансферрин

Эти белки присутствуют во многих секретах, плазме крови и тканевой жидкости; они захватывают ионы железа, отбирая их у бактерий и направляя для использования клетками организма [Назаров П.Г., 2001а].

2.6.6. Цитокины

Цитокинами называют низкомолекулярные белки и пептиды, продуцируемые многими клетками иммунной системы при стимуляции антигеном и действующие как биохимические мессенджеры, регулирующие развертывание и свертывание воспалительных реакций и инициацию иммунного ответа [Козлов В.А., 2002; Gallard R., Gearing A., 1994].

Цитокины обладают плеiotропным действием, избыточностью и множественностью функций.

Плеiotропность означает, что конкретный цитокин действует на многие типы клеток и не обладает избирательным действием на какой-либо один тип клеток.

Избыточность означает, что многие разные цитокины выполняют одну и ту же функцию.

Множественность означает, что один и тот же цитокин может регулировать большое число разных клеточных функций.

Некоторые цитокины являются антагонистами друг для друга в том смысле, что один цитокин стимулирует некую защитную функцию, тогда как другой эту же функцию угнетает. Другие цитокины действуют синергично; при этом два разных цитокина, действующие вместе, оказывают больший эффект, чем каждый по отдельности [Симбирцев А.С., 2002].

Существует несколько классификаций цитокинов, основанных на той или иной точке зрения. Одна из них, например, делит цитокины на: 1) цитокины, регулирующие реакции врожденного иммунитета, 2) цитокины, регулирующие приобретенный иммунный ответ и 3) цитокины, стимулирующие гемопоэз. Другая – на провоспалительные (IL-1, TNF α , IL-6) и противовоспалительные (IFN γ , IL-10, IL-13). Третья – на: 1) основные провоспалительные цитокины, действующие при любом воспалении (IL-1 и TNF α), 2) цитокины с антиаллергическим эффектом (IFN γ , IL-10, IL-13), который объясняется их способностью тормозить секрецию IL-4, одного из главных индукторов IgE, 3) цитокины, поддерживающие позднюю фазу аллергического

воспаления (IL-2, IL-6, IL-8 и цитокины Th2-типа IL-3, IL-4, IL-5, усиливающие мобилизацию и дифференцировку эозинофилов); и т.д. [Балаболкин И.И., 1998].

Многие цитокины присутствуют в слюне. Это показано для IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ , эпидермального и других факторов роста и других цитокинов [Kagami H. et al., 2000]. Их продуцируют встроенные в эпителий слизистых оболочек лимфоциты и макрофаги под влиянием флогогенных стимулов, поступающих в ротовую полость и верхние дыхательные пути. Вторым источником цитокинов в слюне является сывороточный транссудат, третьим – слюнные железы, которые также синтезируют некоторые цитокины [Black K.P. et al., 2000], и, наконец, цитокины вырабатываются эпителием слизистой оболочки, особенно при контакте с микроорганизмами [Steele C., Fidel P.L., 2002]. У детей с бронхиальной астмой содержание цитокинов в слюне (IL-1 β , TNF α , IL-4) повышается в соответствии с тяжестью заболевания; при этом могут не изменяться другие параметры слюны – уровень общего белка, лизоцима, иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM. Примечательно, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что указывает на местный синтез [Абаджиди М.А. и др., 2002]. У больных с активным язвенным колитом повышается мукозальный уровень IL-8 [Mahida Y.R. et al., 1992].

2.6.7. Хемокины

Хемокинами называют цитокины, способствующие развитию воспалительной реакции путем привлечения лейкоцитов в очаг воспаления. Хемокины усиливают прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов и выход в ткань, где хемокины продолжают действовать на лейкоциты как хемоаттрактанты, вызывая их хемотаксис к очагу инфекции. Хемокинами являются интерлейкин-8 (IL-8), воспалительные белки макрофагов (MIP), хемотактические белки моноцитов (MCP) и многие другие. Детальную информацию о хемокинах можно найти в работах [Назаров П.Г., 2001а; Симбирцев А.С., 2004].

2.6.8. Интерфероны

Интерферонами называют цитокины, которые предотвращают репликацию вирусов, активируют клетки, участвующие в защите организма и обладают противоопухолевой активностью.

Интерфероны вырабатываются либо активированными иммунокомпетентными клетками, стимулятором которых может выступить антиген, митоген, антитело к определенным мембранным детерминантам и мн.др., либо инфицированные вирусом не-иммунокомпетентные клетки под влиянием вирусной двунигчатой РНК, которую многие вирусы синтезируют в ходе своего жизненного цикла. Функция интерферона – активировать в незараженных клетках продукцию ферментов, расщепляющих матричную РНК. Эти ферменты остаются неактивными, пока в клетку не попадет вирус. В этот момент ферменты активируются и начинают разрушать как вирусную, так и клеточную мРНК. Это не только останавливает синтез вирусных белков и сборку новых вирионов, но убивает саму инфицированную клетку. Интерфероны также усиливают защитные реакции организма, активируя цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры и антителообразующие клетки. Интерферон, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, называется иммунным интерфероном, или интерфероном-гамма (IFN γ). Кроме противовирусной активности, он обладает важными функциями в регуляции приобретенного иммунного ответа. Будучи функциональным антагонистом другого цитокина – интерлейкина-4 (IL-4), интерферон-гамма направляет развитие иммунного ответа по клеточному пути, что приводит к преимущественной активации макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и развитию гиперчувствительности замедленного типа. Интерфероны, продуцируемые инфицированными не-иммунокомпетентными клетками, разделяются на интерферон-альфа, интерферон-бета и др. (Ершов Ф.И., 1996; Ерофеева М.К. и др., 2003; Ершов Ф.И. и др., 2004].

2.6.9. Пентраксины

Пентраксины представляют собой семейство белков, характеризующихся циклической пентамерной структурой, кальций-зависимым связыванием лиганда и гомологией аминокислотных последовательностей. Два члена этого семейства, известные как белки плазмы крови, являются его главными представителями: это С-реактивный белок (CRP) и сывороточный Р-компонент амилоида (SAP). Пентраксины являются лектинами со сродством преимущественно к фосфорилхолину, содержание которого высоко в стенках бактерий. Эти белки опсонизируют бактерии и другие корпускулярные антигены и способствуют их фагоцитозу и выведению из организма. Их лигандами является также материал разрушенных и погибающих клеток, в частности, рибонуклеопротеины, гистоны и ДНК. Связываясь с лигандами, пентраксины активируют

комплемент. Пентраксины продуцируются гепатоцитами печени и поступают в кровь. Их быстрый синтез и выброс в кровь в острой фазе воспаления обусловлен активацией их генов под действием провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6, гены которых активируются раньше. CRP – известный острофазовый реактант, его уровень в острой фазе воспаления повышается в сотни раз (от 5 до 200 мкг/мл) и выше. SAP, напротив, экспрессирован конститутивно на уровне около 30 мкг/мл и в острой фазе воспаления повышается умеренно [Назаров П.Г. и др., 1999; Назаров П.Г., 2001a]. В последнее время описаны новые члены семейства пентраксинов: белок моноцитов и макрофагов человека TSG-14 (PTX3) [Introna M. et al., 1996] и нейрональные пентраксины человека NPX1 и NPX2 [Hsu Y.C., Perin M.S., 1995; Omeis I.A. et al., 1996], действующие в синаптической щели. Роль пентраксинов в защите слизистых оболочек практически не изучена.

2.6.10. Маннозосвязывающий белок, или лектин (MBL)

MBL напоминает по своей структуре C1q – первый субкомпонент комплемента, поэтому оба белка относят к одному и тому же семейству коллектинов. После связывания с поверхностью микробных клеток, где он взаимодействует с маннаном, MBL активирует комплемент. Подобно С-реактивному белку MBL действует как опсонин, усиливающий поглощение и переваривание бактерий клетками.

2.6.11. Компоненты матрикса соединительной ткани

В слизистой оболочке соединительная ткань присутствует в собственной пластинке (*lamina propria*), в подслизистом слое, состоящем из рыхлой соединительной ткани, и, в виде белков, гликопротеинов и других соединительнотканых продуктов – в базальной мембране, неклеточной структуре, отделяющей эпителиальный пласт от подлежащей соединительной ткани. Структурно-функциональные свойства межклеточного вещества (матрикса) соединительной ткани оказывают влияние на процессы неспецифической резистентности и иммунные реакции, осуществляемые в рамках мукозального иммунитета. Матрикс является областью, где разворачиваются воспалительные процессы. Он состоит из множества веществ, принадлежащих к четырем классам: коллагенов, эластина, протеогликанов и структурных гликопротеинов. В создании матрикса участвуют фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Все эти клетки вносят свой вклад в биосинтез компонентов базальных мембран. Коллагены обеспечивают прочность ткани, эластин – эластичность, протеогликаны – механическую

устойчивость и движение молекул в матриксе, структурные гликопротеины «цементируют» структуру матрикса и создают условия для прикрепления клеток. С эластическими волокнами взаимодействуют фиколины – класс белков соединительной ткани, участвующих в построении ее волокнистой структуры и многие другие белки. Большую роль в контроле продукции белков внеклеточного матрикса и их деградации играет трансформирующий ростовой фактор- β (TGF- β) – цитокин, регулирующий пролиферацию и морфогенез соединительной ткани [Shull M.M. et al., 1994]. Некоторые белки внеклеточного матрикса, такие как декорин, тромбоспондин-1, фибромодулин, в свою очередь модулируют активность TGF- β [Crawford S.E. et al., 1998]. Некоторые структурные гликопротеины (фибронектин, ламинин, хондронектин и некоторые другие) являются циркулирующими белками и попадают в матрикс соединительной ткани из крови. На структуру матрикса влияют ферменты, обеспечивающие модификацию фибриллярных коллагенов, их ветвление, и участвующие в их деградации в очагах воспаления.

2.6.12. Коллагены

Одним из основных структурных элементов матрикса является коллаген. Из 19 типов коллагена типы IV, VII и VIII участвуют в построении базальной мембраны и отвечают за адгезию клеток эпителиального пласта, а при воспалении – и за адгезию иммунокомпетентных клеток, проникающих в эпителий. При дефектах гена коллагена VII наблюдаются грубые структурные нарушения слизистой оболочки (*epidermolysis bullosa*). Коллагены I, III и XII типов определяют структуру матрикса рыхлой соединительной ткани подслизистого слоя. Соединительная ткань слизистой респираторного тракта богата коллагеном XVIII типа. Коллаген V типа связывает и удерживает в матриксе свободные белки, гликопротеины, глюкозаминогликаны – гепарансульфат, тромбоспондин, гепарин. Коллагены VI, XIII, XIV, XVII, XVIII и XIX типов служат субстратом к которому прикрепляются мигрирующие и оседлые иммунокомпетентные клетки [Назаров П.Г., 2001а].

2.6.13. Фибронектин

Важнейшим адгезионным белком матрикса является фибронектин, присутствующий не только в структуре слизистой оболочки, но и в плазме крови. Фибронектин содержит домены, связывающие фибрин и гепарин, домен, связывающийся

с коллагеном (типов I–V), и домен прикрепления к клеткам. Благодаря связыванию фибрина фибронектин участвует в образовании фибринового сгустка в местах повреждения слизистой или в очаге воспаления. Фибронектин связывает также антикоагулянтные глюкозаминогликаны гепарансульфат и хондроитинсульфат. Этот белок служит якорем для мигрирующих иммунокомпетентных клеток. Клеточными рецепторами для фибронектина служат два интегрина – $\alpha 3/\beta 1$ -интегрин (антиген CD29/CD49с, или VLA-3), связывающийся, кроме фибронектина, с ламинином и коллагеном, и $\alpha 5/\beta 1$ -интегрин (антиген CD29/CD49е, или VLA-5), взаимодействующий только с фибронектином. Эти рецепторы имеются на моноцитах, макрофагах и В-лимфоцитах. В меньшем количестве они представлены на нейтрофилах и отсутствуют на Т-лимфоцитах, тромбоцитах и фибробластах.

Благодаря своим высоким адгезивным свойствам фибронектин опсонизирует патогенные микроорганизмы (*S. aureus*, *Str. pyogenes* (M), *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*), после чего он связывает C1q-субкомпонент комплемента и активирует комплемент по классическому пути [Mosher D.F., 1993; Potts J.R., Campbell I.D., 1994; Sechler J.L. et al., 1998].

2.6.14. Ламинин (ламинины-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7)

является компонентом базальной мембраны эпителия. Ламинин содержит аминокислотный триплет RGD (аргинил-глицил-аспарагин), который является мишенью для клеточных интегринов, поэтому ламинин обеспечивает адгезию, миграцию и прикрепление клеток. Кроме того, ламинин связывается с бактериями и ускоряет их клиренс. Его пептидные фрагменты обладают ангиогенными свойствами. С дефектами генов ламинина связан буллезный эпидермолиз, сопровождающийся поражением слизистых оболочек [Durkin M.E. et al., 1997; Quaranta V. et al., 1998/1999; Giannelli G. et al., 1999].

2.6.15. Витронектин

Еще одним адгезионным белком матрикса является витронектин (соматомедин В, или белок S комплемента), связывающий глюкозаминогликаны и протеоглики матрикса. Он связывает также фактор Виллебранда, фибриноген и тромбоспондин. Содержащийся в его аминокислотной последовательности пептид RGD распознается αv -интегринами клеток (антиген CD51). Кроме того, витронектин обладает антипротеазной

активностью и защищает клетки от мембраноатакующего комплекса комплемента [Suzuki S. et al., 1985]

2.6.16. Тромбоспондин

Тромбоспондин – адгезивный гликопротеин матрикса, существующий в виде четырех изоформ (тромбоспондины-1, -2, -3, -4). Он обеспечивает прикрепление клеток к матриксу и взаимодействие клеток друг с другом. Функцию адгезивного белка-посредника тромбоспондину обеспечивает способность связывать такие лиганды, как фибриноген, фибронектин, коллаген V типа и гепарин – все они являются структурными элементами матрикса, а также взаимодействовать с адгезионным рецептором клеток – интегрином $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (антигеном gpIIIb , или CD36). Антиген CD36 обеспечивает адгезию клеток к коллагену и тромбоспондину и регулирует клеточный состав воспалительного очага. С экранированием этого интегринна связана способность тромбоспондина защищать клетки организма от проникновения малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, т.к. заражение плазмодием происходит через интегрин CD36. Тромбоспондин участвует в регуляции пролиферативных процессов клеточных элементов соединительной ткани, т.к. способствует созреванию цитокина $\text{TGF}\beta\text{1}$, обеспечивая конверсию про- $\text{TGF}\beta\text{1}$ в зрелый TGF [Lawler J. et al., 1995; Crawford S.E. et al., 1998].

3. Типы лейкоцитов и их локализация в нормальных миндалинах.

Тимуснезависимые и тимуснезависимые зоны миндалин.

Лимфоэпителиальный симбиоз. Криптолимфон.

Особенностью миндалин является то, что они не имеют приводящих лимфатических сосудов [В.П. Быкова]. Лимфоидные клетки проникают из паренхимы миндалины к ее внешней эпителиальной поверхности путем чрезклеточной и трансэпителиальной миграции, характер и скорость которой зависит от типа этих клеток. Миграция лейкоцитов через эпителиальную ткань происходит по всему респираторному тракту и является важнейшим физиологическим процессом.

3.1. Полиморфоядерные лейкоциты

В здоровых миндалинах встречаются единичные сегментоядерные лейкоциты (нейтрофилы), находящиеся в процессе миграции через сосудистую стенку в направлении

эпителиального покрова оральной поверхности. Они встречаются под лакунарным эпителием вокруг кровеносных сосудов и редко – в лакунах и лакунарном содержимом.

3.2. Макрофаги

Макрофаги встречаются под эпителием, там же, где плазматические клетки.

3.3. Плазматические клетки

Как в норме, так и при хроническом тонзиллите плазматические клетки располагаются преимущественно под слизистой оболочкой миндалин и в толще ее эпителия, а также вдоль обращенной к эпителию полуокружности лимфоидных фолликулов [Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., 19983]. Их содержание пропорционально степени лейкоцитарной инфильтрации ткани миндалин. Степень «плазматизации» миндалин, т.е. количество содержащихся в миндалине плазматических клеток, является косвенным показателем интенсивности продукции антител в этом органе. В эпителии плазматические клетки заполняют просветы между эпителиальными клетками и, в отличие от других типов иммунокомпетентных клеток, не поднимаются выше базальной части спонгиозных полостей. В лакунах они не встречаются. При хроническом тонзиллите плазматические клетки накапливаются под лакунарным эпителием со спонгиозом и обильным лакунарным содержимым.

3.4. Тучные клетки

Тучных клеток в миндалинах немного. Они локализуются в основном в соединительнотканых слоях миндалин, преимущественно вокруг сосудов. Их число возрастает при аллергических реакциях, протекающих с вовлечением слизистых оболочек.

3.5. Эозинофилы

Участвующие в иммунном процессе Т-хелперы могут выделять цитокины Th2-типа и способствовать хроническому воспалению, индуцируя экстравазацию и примирование эозинофилов. Это не что иное, как часть аллергической реакции поздней фазы, управляемой интерлейкином-4, который сперва выделяется из тучных клеток под действием IgE и антигена, а затем синтезируется и секретируется Th2-клетками.

Эозинофилы способны повреждать ткань, особенно после активации интерлейкином-5. Разные цитокины активируют экспрессию адгезионных молекул на клетках эндотелия и эпителия и тем усиливают миграцию эозинофилов в слизистую и, кроме того, вызывают измененную иммунорегуляцию в эпителии [Brandtzaeg P. et al., 1996].

3.6. Тимусзависимые зоны

Области, занимаемые Т-лимфоцитами, называют Т-зависимыми зонами. Тимусзависимые зоны в миндалинах – это диффузная межфолликулярная лимфоидная ткань, располагающаяся вокруг сосудов (периваскулярно), а также область посткапиллярных венул. Эти области населены мигрирующими Т-лимфоцитами. Для посткапиллярных венул характерен особый тип внутренней эндотелиальной выстилки. Их просвет выстлан так называемым высоким эндотелием, отличительной особенностью которого является то, что он максимально приспособлен для пропуска лейкоцитов крови через стенку сосуда. Посткапиллярные венулы, покрытые высоким эндотелием, являются специализированным местом, где лейкоциты покидают сосуд и выходят в ткань, направляясь в очаг воспаления. Процесс трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в посткапиллярной венуле включает последовательные этапы неустойчивого прилипания к стенке сосуда, качения (роллинга) вдоль сосудистой стенки, прочного прикрепления и, наконец, выхода наружу, в ткань. В этих процессах участвуют адгезионные рецепторы лейкоцитов (селектины и интегрины) и сосудистой стенки (молекулы ICAM), экспрессия которых возрастает под влиянием гуморальных медиаторов воспаления [Janeway S.A., Travers P., 1996; Ярилин А.А., 1999; Хаитов Р.М. и др., 2000; Ройт А. и др., 2000]. Большинство лимфоцитов парафолликулярной Т-зависимой зоны являются цитотоксическими Т-клетками, экспрессирующими антиген CD8, в то время как CD4+ Т-клетки находятся в основном в субэпителиальной зоне [Yamanaka N. et al., 1996].

3.7. Тимуснезависимые зоны

Тимуснезависимыми зонами являются лимфоидные фолликулы, содержащие плазматические клетки (особенно богата плазмочитами периферическая часть фолликулов), а также участки, примыкающие к эпителию крипт. В-лимфоциты (CD20⁺ клетки) находятся в лимфоидных фолликулах, называемых В-зависимыми зонами, здесь они составляют основную клеточную популяцию. Т-лимфоциты располагаются в двух областях: наивные Т-клетки, еще не встречавшиеся с антигеном и экспрессирующие

антиген CD45RA, сосредоточены на периферии фолликула в так называемой «лимфоцитарной короне», тогда как зрелые Т-лимфоциты, уже контактировавшие с антигеном (обладающие маркером CD45RO, Т-клетки памяти) – в межфолликулярном, или парафолликулярном пространстве [Быкова В.П., 1996].

У больных с врожденной агаммаглобулинемией миндалины резко уменьшены, они почти отсутствуют [Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., 1998]. Рецептор для IgA (получивший название Fcα/μR) имеется на большинстве В-лимфоцитов и макрофагов. Он связывает микробы, покрытые иммуноглобулином IgA (и иммуноглобулином IgM) и ускоряет их захват клетками [Shibuya A. et al., 2000]. Клетки мезангия почечных клубочков также имеют этот рецептор, он участвует в образовании депозитов IgA при IgA-зависимой нефропатии [McDonald K.J. et al., 2002]. При хроническом тонзиллите фолликулярный аппарат миндалин резко разрастается.

Т- и В-зоны миндалин не герметичны, между ними в норме происходит обмен Т- и В-лимфоцитами, что связано с кооперацией клеток в иммунных процессах. Нелимфоидные клетки микроокружения лимфоцитов также участвуют в кооперации Т- и В-клеток.

Важную роль в этих процессах играет эпителий крипт миндалин, непосредственно контактирующий с лимфоцитами. Криптальный эпителий образован сетью из отростчатых эпителиальных клеток, которые формируют ретикулум. В ячейках этого ретикулума и находятся лимфоциты, которые взаимодействуют с ретикулярными эпителиальными клетками. Эти области получили название зон лимфоэпителиального симбиоза. В этих областях много активированных Т-лимфоцитов, а клетки ретикулярного эпителия активно экспрессируют HLA-DR, участвующие в презентации антигенов. Поэтому зоны лимфоэпителиального симбиоза рассматривают как иммунорегуляторный компартмент миндалин. Маркером ретикулярных зон является экспрессия кератина на поверхности эпителия [Быкова В.П. и соавт., 1996].

Некоторые авторы выделяют так называемый криптолимфон, обозначая этим термином некую структурно-функциональную анатомическую единицу небных миндалин [Fioretti, 1961; цит. по: Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., 1998], в которую включают: просвет крипты, участок эпителия крипты над вторичным фолликулом, где имеется лимфоэпителиальный симбиоз, лимфоретикулярная ткань между криптой и вторичным фолликулом, сам вторичный фолликул, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные элементы этого региона [Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., 1998]. Криптолимфон богаче снабжен кровеносными и лимфатическими сосудами, чем другие участки миндалин, и не имеет приводящей лимфатической сети. В условиях хронического воспаления структура

криптолимфона, как и вся паренхима миндалин, подвергается структурной дезинтеграции. Согласно одной из гипотез, функциональная организация небных миндалин наиболее близка к структуре пейеровых бляшек).

4. Индуктивные и эффекторные зоны иммунной системы слизистых оболочек.

М-клетки, дендритные клетки. Презентация антигенов.

4.1. Индуктивные зоны. М-клетки

Мукозальной иммунной системой называют совокупность лимфоидных образований слизистых оболочек. При индукции гуморального и клеточного иммунного ответа индуктивные ткани мукозальной иммунной системы взаимодействуют с эффекторными зонами (со скоплениями лимфоидных клеток собственной пластинки).

М-клетки (мембранные клетки) – особые эпителиальные клетки, встречающиеся только в эпителиях, покрывающих мукозальную лимфоидную ткань (фолликулы). М-

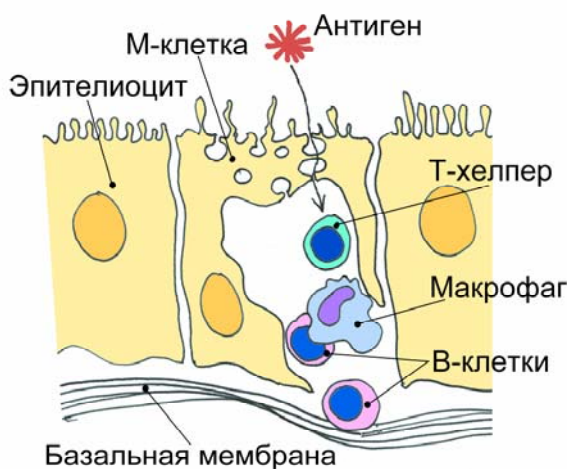


Рис. 1. М-клетка.

клетки являются специализированными эпителиальными клетками, сочетающими функцию абсорбции с функцией презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам. М-клетки были впервые обнаружены и описаны в эпителии купола пейеровых бляшек, но, как позже выяснилось, встречаются во всех слизистых оболочках, где они специализируются на транспорте антигенов из просвета слизистой в лимфоидную ткань. Они переносят через эпителий чужеродные антигены и микроорганизмы, доставляя

их к организованной лимфоидной ткани слизистых оболочек миндалин и аденоидов, дыхательных путей, тонкого и толстого кишечника. Участки слизистой оболочки, богатые М-клетками, располагаются над лимфоидными фолликулами и входят в состав так называемых индуктивных сайтов – мест, где происходит активация иммунного ответа в слизистых оболочках (рис. 1). При формировании локальной защиты М-клетки миндалин кооперируют с лимфоидными клетками слизистой оболочки носа и глотки.

Благодаря такой функциональной специализации М-клеток М-клеточный транспорт это обоюдоострый меч, т.к. некоторые патогены используют для целей колонизации способность М-клеток к «иммунологическому пробозабору», т.е. захвату веществ. Изучение молекулярного строения апикальной поверхности М-клеток представляет интерес в целях их использования для доставки вакцин к мукозальной иммунной системе [Kraehenbuhl J.P., Neutra M.R., 2000].

На роль маркера М-клеток предлагали белок виментин. Однако, как показали более обширные исследования, виментин-позитивные клетки встречаются в слизистых оболочках не только в индуктивных зонах, но и за их пределами. Их много, например, в нормальных ворсинках тонкого кишечника. А в функциональном отношении ворсиночные виментин-позитивные клетки отличаются от М-клеток – они не способны к трансцитозу, т.е. переносу антигенов через эндотелий [Ramirez C., Gebert A., 2003].

В кишечнике роль индукторных зон играют пейеровы бляшки: их М-клетки являются специализированными адсорбирующими эпителиальными клетками. Этот процесс называют адсорбцией в IgA-индуктивной ткани.

М-клетки служат для "забора проб" антигенов для мукозальной лимфоидной ткани и являются важным компонентом индуктивных сайтов мукозального иммунитета. Они также места адгезии и входные ворота для проникновения кишечных патогенных микроорганизмов. Эксперименты с такими энтероинвазивными патогенами, как *Salmonella*, *Yersinia* и *Shigella*, свидетельствуют о том, что М-клетки эпителия, связанного с фолликулами, транспортируют патогены, по крайней мере, на ранней стадии инфицирования. Для некоторых патогенных микробов преодоление эпителиального барьера – основной путь проникновения в организм, и для этого они располагают механизмами адгезии и инвазии. Этими механизмами бактерии пользуются для проникновения внутрь М-клеток и прохождения через них. Проникнув за линию эпителия, микробы сталкиваются с фагоцитами, в частности с макрофагами, населяющими купол фолликула. Ход инфекции зависит от способности микробов противостоять макрофагам. А М-клетки можно считать переносчиками патогенов в иммунокомпетентные зоны кишки [Sansonetti P.J., Phalipon A., 1999].

М-клетки долго считали уникальными воротами кишечника для проникновения макромолекул и патогенов и доставки их антигенпредставляющим клеткам в Пейеровы бляшки. Поэтому требования к форме антигена в оральных вакцинах предусматривали его назначение в форме живого реплицирующегося патогена или растворимого антигена, заключенного в биodeградируемые микросферы. Однако теперь известно, что дендритные антигенпрезентирующие клетки могут захватывать антиген прямо из просвета кишки или

получать его от эпителиальных клеток тонкого кишечника. Кроме того, оказалось, что абсорбтивный эпителий также может участвовать в презентации антигенов с помощью как классических, так и неклассических МНС-антигенов, поэтому стало ясно, что Пейеровы бляшки не единственный индуктивный сайт для иммунного ответа в кишечнике. Теперь считают, что антигены разного типа (растворимые и инфекционные) проникают через разные места кишечника, которые могут давать протективный иммунный ответ разной эффективности в зависимости от количества и функциональной активности присутствующих в них дендритных клеток. Предполагают, что вопрос об индукции толерантности или иммунитета решается путем "переговоров" между М-клетками, эпителиальными и дендритными клетками [Kaiserlian D., Etchart N., 1999].

В назальном эпителии захват антигенов осуществляется не только М-клетками, но и другими эпителиальными клетками. Так, при интраназальном введении корпускулярного антигена, корпускулы быстро (через 45 мин) поглощаются эпителиальными клетками, лишенными ресничек, но по морфологии не похожими на М-клетки или на лимфоидные клетки. Эти эпителиальные клетки не имеют цитокератина, считающегося еще одним маркером М-клеток [Osth K. et al., 2003].

Презентация антигенов и индукция иммунного ответа происходит в определенных местах слизистой оболочки, которые называют индуктивными зонами. Здесь антигены распознаются, фагоцитируются и презентуются В- и Т-клеткам. Поэтому антиген-специфичные Т- и В-клеточные реакции развиваются в индуктивных зонах иммунной системы слизистых оболочек.

Дальнейший процесс созревания коммитированных Т- и В-лимфоцитов происходит в других местах. Для этого, как считается, антиген-специфичные Т- и В-лимфоциты покидают индуктивные зоны и по лимфатическим путям мигрируют в так называемые эффекторские зоны слизистой оболочки. Именно в этих зонах примированные, т.е. начавшие этап окончательной, антиген-зависимой дифференцировки иммунокомпетентные клетки завершают свое созревание и в ответ на экспозицию антигена выделяют цитокины, секреторные IgA, осуществляют антиген-зависимые эффекторские реакции. Специфическую защиту поверхности слизистых оболочек обеспечивают антиген-специфичные sIgA, Т-хелперы (Th-клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Иммуноглобулин А (IgA) появляется в индуктивных зонах NALT в ответ на вдыхаемые антигены.

Если в ЖКТ местом индукции гуморального и клеточного иммунного ответа давно признаны пейеровы бляшки, то их эквивалент в респираторном тракте был найден не сразу. В настоящее время эквивалентом пейеровых бляшек для носа, ротоглотки и

верхних дыхательных путей считают назальноассоциированную лимфоидную ткань (NALT). В воздушных путях это миндалины и аденоиды. В этой организованной лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками, и происходит активация В-лимфоцитов. В индуктивных зонах происходит только инициация иммунного ответа.

Пейерова бляшка – функциональный аналог NALT – представляет собой покрытый особым лимфоэпителием кластер лимфоидных фолликулов, играющий центральную роль в индукции мукозального иммунитета в кишечнике. Пейерова бляшка обладает способностью удерживать в особых местах своей структуры иммунокомпетентные клетки [Makala L.H. et al., 2002/2003].

У инфицированных реовирусом мышей квалификационные признаки индуктивного сайта были выявлены в NALT путем гистологического исследования и FACS-анализа. Показано, что после антигенной стимуляции в NALT происходит образование зародышевых центров и размножение IgA^+ и IgG^+ В-клеток – т.е. В-лимфоцитов, совершивших переключение изотипа синтезируемых иммуноглобулинов на IgA и IgG. Вирусспецифические IgA-антитела у инфицированных мышей продуцируются как в ЖКТ, так и в верхних отделах респираторного тракта, но вирусспецифические антитела класса IgG2a – только в NALT, подчелюстных и мезентериальных лимфоузлах. В NALT обнаруживаются также вирусспецифические цитолитические Т-лимфоциты (ЦТЛ). NALT содержит в 5-6 раз больше ЦТЛ, чем, например, шейный регионарный лимфоузел [Zuercher A.W. et al., 2002].

Пейеровы бляшки – это индуктивные сайты, где индуцируется главным образом синтез IgA. Такая избирательность зависит от содержащихся в пейеровых бляшках Т-клеток, которые стимулируют продукцию IgA путем рецепторных контактов и выработки TGF-beta [Beagley K.W., Elson C.O., 1992]. Будучи индуктивной зоной для IgA, NALT, как и пейеровы бляшки, содержит Th0-клетки, из которых могут генерироваться Т-хелперы 1-го или 2-го типа (Th1 или Th2).

Из ткани NALT выделяли высокоочищенные лимфоидные клетки и изучали их морфологию и функциональные особенности. Подобно клеткам Пейеровых бляшек, они были мелкими и менее гранулярными, чем, например, лимфоциты, выделенные из слюнных желез и собственной пластинки тонкой кишки. Лимфоциты NALT от иммунизированных мышей (как и лимфоциты из их слюнных желез) содержат антителосинтезирующие клетки в основном класса IgA. Однако при исследовании антителообразования методом ELISPOT лимфоциты из NALT образовывали бляшки малого размера, что указывает на то, что они менее зрелые, чем клетки из эффекторных зон слизистой (в том числе из слюнных желез).

После интраназальной иммунизации IgA-продуцирующие клетки появляются в NALT и в эффекторных зонах слизистой – в слюнных железах и кишечинальной собственной пластинке, но их почти нет в другом индуктивном сайте слизистой – в Пейеровых бляшках. Лимфоциты из NALT пролиферируют *in vitro* в ответ на стимуляцию специфическим антигеном. И наоборот, после внутрижелудочной иммунизации IgA-антителопродуцирующие клетки выявляются как раз в Пейеровых бляшках, а также в слюнной железе и кишечинальной *lamina propria*, но их почти нет в NALT. Все это указывает на то, что NALT является индуктивным сайтом для гуморального и клеточного иммунитета в верхних дыхательных путях [Wu H.Y. et al., 1997].

4.2. Сравнение индуктивных сайтов в разных тканях

Сенсибилизация мышей динитрохлорбензолом (ДНХБ) двумя путями – обработкой слизистой рта и обработкой кожи – вызывает ГЗТ. Доза ДНХБ, индуцирующая ГЗТ, при этом одинакова. Однако интенсивность реакции ГЗТ (опухание уха в ответ на контакт с ДНХБ) после оральной сенсибилизации была ниже, чем после кожной. Выяснилось, что это связано не с разным содержанием клеток Лангерганса (дендритных клеток, несущих антигены F4/80⁺CD86⁺) в слизистой рта и коже в местах сенсибилизации (оно было одинаковым), а с тем, что в слизистой рта после сенсибилизации прирост числа дендритных клеток был меньшим, чем в коже [Okamura T. et al., 2003].

Интересно, что вторичная буккальная реакция ГЗТ после *кожной* сенсибилизации гаптенами развивается в 2 фазы: 1) ранней кратковременной нейтрофильной инфильтрации (продолжительностью 2-8 час), имеющей пик на сроке 6-8 час после аппликации разрешающей дозы гаптена, и 2) основной, наступающей через 24 час, мононуклеарной инфильтрации. А после *орально-буккальной* сенсибилизации ранняя нейтрофильная фаза отсутствует, а развивается только мононуклеарная инфильтрация (через 24 ч) [Ahlfors E., Czerkinsky C., 1991].

Ассоциированная со слизистыми оболочками лимфоидная ткань имеет отличия в разных участках тела. Сравнение назальноассоциированной лимфоидной ткани, бронхоассоциированной лимфоидной ткани (BALT) и пейеровых бляшек тонкого кишечника у крыс, инфицированных реовирусом, показало следующее. В BALT нет типичной структуры, характерной для NALT и пейеровых бляшек. После местного инфицирования реовирусом происходит развитие зародышевых центров в NALT и в них появляются IgA⁺ клетки. В BALT не возникает никаких зародышевых центров и не появляются В-клетки, переключившиеся на изотип IgA. Продукция вирусспецифических

IgA-антител наблюдается в NALT и пейеровых бляшках и лишь в небольшом количестве – в BALT. Вместе с тем, NALT и BALT сходны в том, что в них идет существенная продукция IgG2b, а в пейеровых бляшках этот изотип продуцируется плохо. Т.о., имеются глубокие отличия между тремя основными мукозными областями. У крыс BALT не является индуктивным мукозальным сайтом для реовирусспецифического иммунного ответа [Zuercher A.W., Cebra J.J., 2002].

4.3. *Lamina propria* – эффекторная зона мукозальной иммунной системы

Наряду с индуктивными зонами, где происходит только индукция иммунного ответа, слизистая оболочка имеет другие специализированные области, в пределах которых происходит разворачивание иммунных реакций, т.е. области, где коммитированные иммунокомпетентные клетки выполняют свои эффекторные функции. Эти зоны названы мукозальными эффекторными зонами. Эффекторные зоны слизистой оболочки представляют собой скопления лимфоидных клеток, располагающиеся в слое рыхлой соединительной ткани, т.е. в собственной пластинке слизистой оболочки. Иммунная система слизистой оболочки отличается от лимфоидной ткани периферических отделов своеобразными механизмами регуляции и тем, что способствует проникновению в циркуляторное русло различных изотипов антител.

Слизистая оболочка полостей носа является эффекторной зоной, и в этом отношении она гомологична собственной пластинке кишечника; здесь содержатся зрелые Т-хелперы, преимущественно Th2-типа, способствующие дифференцировке В-лимфоцитов в IgA-продуцирующие плазматические клетки.

Активированные антигеном В-клетки покидают индуктивные зоны и мигрируют в эффекторные зоны, где происходит их быстрая трансформация в IgA-продуцирующие плазматические клетки. Между индуктивными и эффекторными зонами слизистых оболочек происходит циркуляция не только В-клеток, но и других типов лимфоцитов – антиген-специфичных Th-клеток, CD8⁺ цитотоксичных Т-лимфоцитов (ЦТЛ).

Lamina propria содержит В-лимфоциты и IgA-продуцирующие плазматические клетки, а также CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты обоих типов (с альфа-бета и гамма-дельта Т-клеточным рецептором) [Roux M.E. et al., 2003].

4.3.1. В1- и В2-лимфоциты

Основной класс антител мукозальной иммунной системы – IgA-антитела – продуцируются двумя популяциями В-лимфоцитов слизистой оболочки – В1- и В2-клетками [Kiyono H. et al., 2001].

Наличие двух популяций В-лимфоцитов не является особенностью мукозальной иммунной системы. Как известно, В-лимфоциты вообще неоднородны и делятся на популяции В1 и В2. В1-клетки (CD5⁺) более примитивны и имеют особый путь дифференцировки, они спонтанно синтезируют низкоспецифичные антитела к разным антигенам, в том числе и к аутоантигенам (например, к ДНК). В2-клетки – обычные В-лимфоциты, проходящие обычный путь созревания с реаранжировкой генов и продуцирующие высокоспецифичные антитела. В слизистых оболочках есть оба типа В-клеток, причем как В1-, так и В2-клетки способны к переключению на синтез IgA и при этом экспрессируют мембранную форму IgA (sIgA⁺) [Hiroi T. et al., 1999].

В слизистых оболочках В1- и В2-лимфоциты имеют разную локализацию. Примитивные, менее специфичные В1-лимфоциты сосредоточены в эффекторных зонах (в собственной пластинке, носовых ходах), В2-лимфоциты – в индуктивных (в NALT и Пейеровых бляшках кишки). Такой характер расселения В1- и В2-клеток вполне соответствует функциональным особенностям В1- и В2-популяций, их возможностям в защите слизистых [Hiroi T. et al., 1999]

В1- и В2-лимфоциты имеют разную цитокиновую регуляцию. В1-клетки в большей степени зависят от IL-5, чем от IL-6, тогда как В2-клетки регулируются двумя этими цитокинами. Это связано с репертуаром их мембранных рецепторов. В1-клетки экспрессируют, главным образом, рецепторы для IL-5, а В2-клетки – как для IL-5, так и для IL-6. В1-клетки, имеющие мембраносвязанный IgA (sIgA⁺ В1-клетки), продуцируют *in vitro* большое количество IgA в ответ на стимуляцию IL-5, но не отвечают на стимуляцию IL-6. Нокаут гена альфа-цепи рецептора IL-5 у мышей (обозначаемый как IL-5Rα^{-/-}), в результате которого клетки не имеют нормального рецептора для IL-5 и, следовательно, теряют чувствительность к этому цитокину и лишаются его регулирующего влияния, – этот нокаут сильнее сказывается на дифференцировке В1-клеток. У IL-5Rα^{-/-} мышей падает численность sIgA⁺ В1-клеток в эффекторной ткани слизистых оболочек и содержание секреторного IgA в секретах, однако при этом не наблюдается снижения числа sIgA⁺ В2-клеток в индуктивных сайтах и не падает концентрация сывороточного IgA. Это свидетельствует о том, что местная продукция секреторного IgA в большей степени зависит от IL-5 и регулируется автономно от общей продукции иммуноглобулина

этого класса [Hiroi T. et al., 1999]. В секретах слизистых оболочек присутствуют IgA-антитела, синтезированные обеими популяциями В-клеток (В1- и В2-) [Kiyono H. et al., 2001].

В1-лимфоциты ($CD20^+CD5^+$) появляются в lamina propria еще в антенатальном периоде, к концу первой трети срока беременности [Makogi N. et al., 2003]. Для переключения на синтез IgA В1-лимфоцитам необходим контакт с бактериальными антигенами. У безмикробных животных-гнотобионтов основным источником мукозального IgA становятся обычные В2-, но не В1-лимфоциты [Thurnheer M.C. et al., 2003]. Некоторые микроорганизмы вызывают поликлональную активацию тонзиллярных Т- и В-лимфоцитов, что приводит к синтезу антител к этим микробным антигенам [Suzuki S. et al., 2000].

4.3.2. Т-клетки собственной пластинки

Т-клетки собственной пластинки имеют мембранные маркеры как активированных клеток, так и клеток памяти. Эти интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ) являются в основном $CD8^+$ Т-клетками. Они вырабатывают IFN-gamma и другие цитокины, которые действуют паракринным путем на соседние энтероциты. При воспалительной болезни толстого кишечника повышен уровень IL-1, IL-6 и IL-8 [Beagley K.W. et al., 1992].

4.3.3. Интраэпителиальные лимфоциты

Мукозальная иммунная система, или лимфоидная ткань, ассоциированная с поверхностью слизистой, состоит из двух компартментов: лимфоидной популяции эпителия и лимфоидных клеток собственной пластинки (*lamina propria*). Интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ) являются основным компонентом мукозальной иммунной системы. Назальные ИЭЛ играют ключевую роль в защите всего респираторного тракта.

Эпителий верхних дыхательных путей содержит очень мало В-лимфоцитов, почти все интраэпителиальные лимфоциты являются Т-клетками, среди которых $CD8^+$ преобладают над $CD4^+$ [Fournier M. et al., 1989].

Интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ) связаны с эпителием респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов и кожей и являются первыми иммунокомпетентными клетками, встречающими патогены на поверхности эпителиев. Это преимущественно Т-клетки ($CD3^+$), среди которых преобладают $CD8^+$ Т-лимфоциты.

В популяции ИЭЛ присутствуют как альфа-бета, так и гамма-дельта Т-клетки, причем многие данные указывают на то, что часть гамма-бета ИЭЛ имеет внетимусное происхождение. Среди ИЭЛ встречаются клетки с потенциально аутореактивным Т-клеточным рецептором (ТКР), но интраэпителиальные Т-клетки с аутореактивным ТКР инертны. Предполагают, что процесс селекции интраэпителиальных лимфоцитов отличается от того, как протекает процесс селекции в тимусе. ИЭЛ проявляют разнообразную цитотоксичность, в частности алло- и вирусспецифичную цитотоксичность и НК-активность, что согласуется с их ролью в иммунном надзоре в качестве клеток первой линии обороны. ИЭЛ продуцируют множество цитокинов, служат хелперами для В-лимфоцитов, участвуют в поддержании оральной толерантности, регулируют функции эпителиальных клеток [Beagley K.W. et al., 1998].

Имеются убедительные доказательства того, что ИЭЛ представляют собой особую субпопуляцию лимфоцитов, отличную от лимфоцитов, населяющих другие лимфоидные органы. Фрагменты бронхиальной стенки человека пересаживали под кожу мышам с дефектной иммунной системой (тяжелым комбинированным иммунодефицитом) и через разное время исследовали ксенотрансплантаты иммуногистохимически на наличие человеческих лимфоцитов разных типов. Было обнаружено, что в собственной пластинке трансплантата число $CD3^+$ Т-клеток донора быстро убывало уже к концу 1-го месяца (с $308,7 \pm 60,2$ до $70,9 \pm 49,4$ клеток/ mm^2 ; $P < 0,05$), а через 5 месяцев человеческие Т-клетки практически не выявлялись в *lamina propria* трансплантата. Однако среди интраэпителиальных лимфоцитов трансплантата число $CD3^+$ Т-клеток практически не изменялось на протяжении 5 месяцев. В свежeweделенных трансплантатах число $CD4^+$ Т-клеток среди ИЭЛ было существенно ниже числа $CD8^+$ Т-клеток ($2,35 \pm 0,62$ против $4,56 \pm 1,32$ на 1 мм базальной мембраны; $P < 0,01$). Однако после пересадки отношение $CD4/CD8$ повышалось с $0,6 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). ИЭЛ несли типичный для человеческих лейкоцитов антиген CD45. Почти все ИЭЛ в ксенотрансплантатах были альфа-бета Т-клетками, причем 35,8% экспрессировали интегрин $\alpha_E\beta_7$. Авторы считают, что поддержание ИЭЛ в течение месяцев обеспечивают эпителиальные клетки ксенотрансплантатов, в которых были обнаружены активированные гены таких цитокинов, как IL-7 и фактор стволовых клеток (SCF), а также гены адгезионной молекулы ICAM-1 и человеческого лейкоцитарного антигена HLA-DR [Goto E. et al., 2000].

Фенотипирование клеток нормальной назальной слизистой оболочки показывает, что более 90% $CD3^+$ ИЭЛ и лимфоцитов собственной пластинки несут альфа-бета Т-клеточный рецептор и лишь около 5% экспрессируют ТКР гамма-дельта-типа.

Большинство ИЭЛ (64%) – $CD8^+$ Т-клетки, около 30% – $CD4^+$ Т-клетки. В *lamina propria* слегка преобладают (55%) Т-клетки с фенотипом $CD4^+$. Этим назальный эпителий отличается от эпителия интестинального, где соотношения другие (среди ИЭЛ 83% – $CD8^+$ -клеток, а среди лимфоцитов собственной пластинки 73% – $CD4^+$ Т-клеток). Назальные $CD3^+$ ИЭЛ и лимфоциты собственной пластинки в основном имеют фенотип $CD45RO^+CD45RA^-$ и обычно экспрессируют антиген $CD7$. Интегрин $\alpha_E\beta_7$ чаще присутствует на клетках ИЭЛ, чем на клетках собственной пластинки (78 против 20%) [Jahnsen F.L. et al., 1998].

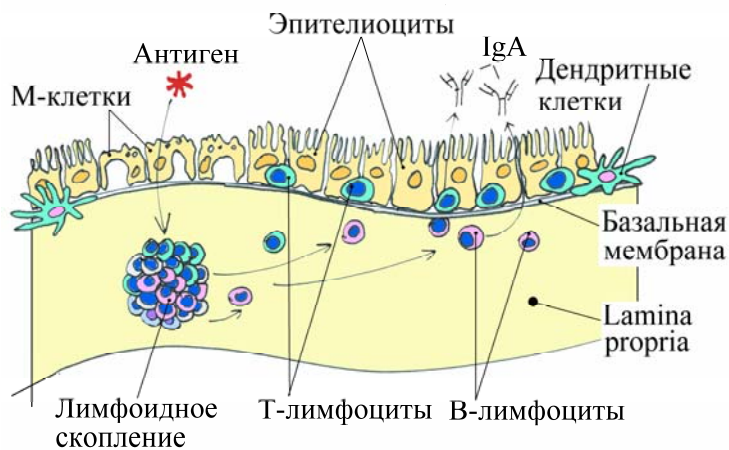


Рис. 2. Схематическое изображение слоев слизистой оболочки и различными лимфоидными элементами.

У больных ринитом (аллергическим или инфекционным гипертрофическим) в назальном эпителии и собственной пластинке преобладающим клеточным элементом являются Т-лимфоциты. В-лимфоциты присутствуют только в *lamina propria*. Среди Т-клеток доминируют $CD8^+$ Т-лимфоциты (супрессоры / цитотоксические клетки) и $CD4^+CD8^-$ (двойные негативные) Т-клетки. Отношение $CD4^+/CD8^+$ у

больных ринитом снижается до $0,5 \pm 0,1$. В *lamina propria* преобладают $CD4^+$ Т-клетки (хелперы/индукторы), и отношение $CD4^+/CD8^+$ составляет здесь $1,3 \pm 0,2$. Число двойных негативных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^-CD8^-$) такое же, как в эпителии. Интраэпителиальные $CD8^+$ Т-клетки – в основном киллеры, а $CD4^+$ Т-клетки – хелперы, тогда как в *lamina propria* $CD8^+$ Т-клетки в основном супрессоры [Pawankar R., Okuda M., 1993]. Схематическое изображение слоев слизистой оболочки с представленными в ней лимфоидными элементами показано на рис. 2.

4.3.4. Гамма-дельта Т-клетки в миндалинах

Специфическое распознавание антигенов клетками иммунной системы осуществляется с помощью особых рецепторов Т- и В-лимфоцитов, находящихся на клеточной мембране. У большинства Т-лимфоцитов антиген-специфичный рецептор состоит из цепей, обозначаемых как альфа и бета, и называется ТКР-альфа-бета ($TCR\alpha\beta$). Другая популяция Т-лимфоцитов, составляющая очень небольшую часть Т-клеток крови, селезенки и лимфоузлов, имеет рецептор другого типа, состоящий из цепей гамма и дельта, – ТКР-гамма-дельта. Гамма-дельта Т-клетки играют важную роль в защитных реакциях врожденного иммунитета и встречаются, главным образом, в эпителиях, где они располагаются внутри эпителиального слоя. Интестинальная популяция гамма-дельта ИЭЛ особенно многочисленна и имеет, как считают, в основном внетимусное происхождение. Другая крупная популяция гамма-дельта ИЭЛ находится в слизистой оболочке дыхательных путей [Villarrubia N. et al., 2002].

Большую часть Т-лимфоцитов миндалин составляют клетки с антиген-узнающим Т-клеточным рецептором, состоящим из альфа- и бета-цепей, т.е. обычные Т-лимфоциты, при созревании которых гены их Т-клеточного рецептора претерпевают классическую перестройку в виде реаранжировки V, D и C-генных сегментов [Ярилин, 1999]. $T\alpha\beta$ -лимфоциты (альфа-бета Т-клетки) обладают практически неограниченным спектром возможностей в распознавании чужеродных антигенов благодаря тому, что каждый вновь образующийся в тимусе Т-лимфоцит альфа-бета типа получает Т-клеточный рецептор уникальной специфичности. Альфа-бета Т-клетки есть среди $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов. В составе миндалин $T\alpha\beta$ -лимфоциты сосредоточены в тимусзависимых зонах. Внутриэпителиальные лимфоциты являются преимущественно $CD8^+$ Т-клетками. При хроническом тонзиллите их количество в эпителии возрастает.

Кроме $T\alpha\beta$ -клеток в миндалинах присутствует и второй тип Т-лимфоцитов – $T\gamma\delta$ -лимфоциты (гамма-дельта Т-клетки), антиген-распознающий Т-клеточный рецептор которых построен из цепей гамма- и дельта-типа. Гамма-дельта Т-клетки обладают значительно меньшими возможностями в распознавании чужеродных антигенов, поскольку гамма- и дельта-цепи их рецептора не проходят генную реаранжировку, и число антигенспецифичных гамма- и дельта-цепей весьма ограничено. Гамма-дельта Т-клетки относятся к системе врожденного иммунитета. Процесс взаимодействия их гамма-дельта Т-клеточного рецептора с чужеродным антигеном происходит напрямую, без помощи и участия антигенов гистосовместимости. Круг распознаваемых гамма-дельта Т-клетками антигенов ограничен и отличается некоторыми особенностями. Например,

гамма-дельта Т-клеточный рецептора, состоящий из цепей $V\gamma 2/V\delta 2$, распознает множество однотипных, фосфатированных микробных веществ непептидной природы – пренилфосфат, алкилфосфат, тимидинтрифосфат и т.п., а также определенные детерминанты столбнячного токсина, белки теплового шока туберкулезных микобактерий. Рецептор $V\gamma 3/V\delta 1$ -типа распознает другую группу антигенов – неоантигены «клеточного стресса», индуцированные инфекцией или повреждением, непептидный антиген кератиноцитов, индуцируемый контактными аллергенами и т.п. В миндалинах гамма-дельта Т-клеток около 2,2 % от общего числа Т-лимфоцитов. Локализуются они в Т-зависимых зонах вне фолликулов. При наличии инфекции количество гамма-дельта Т-клеток возрастает в миндалинах и они усиленно мигрируют в область эпителия крипт.

$CD8^+$ гамма-дельта Т-лимфоциты составляют наиболее многочисленный тип внутриэпителиальных лимфоцитов – основного местоположения лимфоидных клеток первой линии клеточной иммунной защиты слизистой оболочки.

Под влиянием инфекционных агентов гамма-дельта Т-клетки продуцируют ИЛ-2. При хроническом тонзиллите в эпителии возрастает количество гамма-дельта-Т-клеток, причем в основном за счет клеток, экспрессирующих цепи $V\gamma 9/V\delta 1$ -типа. В субэпителиальном слое находятся, кроме этого, гамма-дельта Т-лимфоциты с гамма-цепью $V9$ и дельта-цепями $V1$ и $V2$. Считают, что именно эти варианты гамма- и дельта-цепей Т-клеточного рецептора обеспечивают гамма-дельта Т-клеткам возможность развивать антигенспецифичные иммунные реакции в тонзиллярной среде, участвовать в элиминации патогенных микроорганизмов на поверхности миндалин. Гамма-дельта Т-лимфоциты имеют как местное происхождение (размножаясь путем клональной пролиферации под влиянием местных стимулов), так и центральное, появляясь в миндалинах из крови [Olofsson K. et al., 1998; Navran W.L., 2000]. В инфекционном очаге гамма-дельта Т-лимфоциты взаимодействуют с активированными провоспалительными макрофагами, которые появляются во время или после очищения очага от патогена. В результате их взаимодействия гамма-дельта Т-клетки активируются, приобретают цитотоксическую активность и убивают стимулировавшие их макрофаги. Эти наблюдения указывают на то, что гамма-дельта Т-лимфоциты участвуют в разрешении воспалительного процесса и ограничивают хронизацию воспаления [Carding S.R. et al., 2000].

Гамма-дельта Т-клетки поступают в слизистую оболочку с ограниченным набором антигенраспознающих рецепторов. Т-клеточные рецепторы имеют одну из так называемых зародышевых конфигураций V-генов гамма- и дельта-цепей. Их ТКР

строится из относительно небольшого числа гамма- и дельта-цепей, переменная часть которых кодируется преформированными и не перестраиваемыми V-генами. Доминантным клонотипом гамма-дельта Т-лимфоцитов эпителия респираторного тракта являются Т-клетки с рецептором, состоящим из цепей V-гамма-6 и V-дельта-1. Источником, откуда эти клетки поступают в слизистую оболочку, не обязательно является тимус, поскольку у бестимусных мышей гамма-дельта Т-лимфоциты присутствуют при рождении в слизистой оболочке в таком же количестве, как у нормальных животных. Однако, поступив в слизистую оболочку, гамма-дельта Т-лимфоциты могут продолжать свою дифференцировку в качестве интраэпителиальных лимфоцитов лишь при поддержке Т-клеточного микроокружения. Критическим фактором, обеспечивающим их выживание в эпителии, является интерлейкин-7, вырабатываемый другими Т-клетками. У бестимусных мышей гамма-дельта Т-клетки быстро гибнут в респираторном эпителии из-за отсутствия фактора роста интерлейкина-7 [Hayes S.M. et al., 1996].

4.3.5. Дендритные клетки в слизистой оболочке

Как известно, индукторами и регуляторами иммунного ответа являются дендритные клетки. Внутри слоя эпителиальных клеток, среди эпителиоцитов и ИЭЛ, находятся дендритные клетки, которые выполняют антигенпрезентирующую функцию, стимулируя окружающие CD4-позитивные Т-клетки с синтезу Th2-цитокинов. От дендритных клеток зависит стимуляция продукции IL-4 и IL-5 Т-клетками и развитие локального антигенспецифического гуморального иммунного ответа и аллергических реакций. Антигенпрезентирующая активность дендритных клеток усиливается гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) [Bellini A. et al., 1993].

Дендритные клетки зародышевого центра фолликула хранят нативный антиген, который стимулирует рост В-клеточных бластов и гипермутацию их иммуноглобулиновых V-генов. Клетки, находящиеся в центре фолликула, гибнут апоптозом, если их не стимулирует антиген. При этом важен акт взаимного узнавания между В-клеткой и CD4⁺ Т-хелпером: он вызывает включение СН-генов константной части тяжелой цепи иммуноглобулина [Brandtzaeg P., 1996, 2003]. В зародышевых центрах миндалин человека в норме этот процесс приводит к образованию преимущественно IgG⁺ и IgA⁺ В-лимфоцитов (55 – 72% и 13 – 18%, соответственно) [Brandtzaeg P., 1996, 2003].

При язвенном колите слизистая кишки содержит CD83-позитивные активированные дендритные клетки. Активированные зрелые дендритные клетки

обнаруживаются у них и в крови – в большем количестве, чем у здоровых людей [Ikeda Y. et al., 2001; Ikeda Y. et al., 2002].

При язвенном колите слизистая инфильтрирована плазматическими клетками, продуцирующими аутоантитела класса IgG. Причины аутоиммунной реакции в стенке кишки остаются неизвестными. Дискутируются две гипотезы: 1) что это локальный иммунный ответ, по какой-то причине переключившийся на продукцию IgG антител, и 2) что это ответ на некий посторонний для кишки антиген, занесенный в слизистую кишки извне [Thoree V.C. et al., 2002].

Дендритные клетки слизистой оболочки зависят от IL-4. Этот цитокин, продуцируемый Th2-лимфоцитами, определяет численность дендритных CD1a⁺ клеток в слизистой оболочке дыхательных путей. Поэтому численность мукозальных CD1a⁺ дендритных клеток коррелирует с числом клеток, продуцирующих IL-4 [Bertorelli G. et al., 2000].

5. Представление антигена в миндалинах

Знакомство лимфоцитов с антигенами происходит в миндалинах в криптах и лакунах, просветы которых содержат слушенные эпителиальные клетки, лимфоциты и различную микрофлору. При воспалительных состояниях процесс дренирования лакун нарушается, создавая условия для размножения микрофлоры. По мнению специалистов, особенности анатомо-морфологического строения миндалин позволяют отнести их к органам риска развития инфекционно-воспалительных процессов [Гофман В.Р., Смирнов В.С., 2000]. В нормально функционирующих миндалинах почти весь криптальный эпителий имеет ретикулярный вид, лишь около 6-7% поверхности крипт не ретикулированы. В миндалинах больных с IgA-зависимой нефропатией, напротив, протяженность участков криптального эпителия, не формирующих ретикулума, резко увеличена и достигает 50-69%, причем чем больше площадь неретикулярного эпителия крипт, тем тяжелее поражение гломерул у этих пациентов [Sato Y. et al., 1996, 1996a]

В реактивных центрах фолликулов содержится много CD68⁺ макрофагов.

В презентации антигенов участвуют также эпителиальные клетки. Внутри эпителия находятся дендритные клетки, которые передают антигены непосредственно В-лимфоцитам, направляя их развитие по пути продукции IgA1 и IgA2 с помощью цитокинов, вырабатываемых эпителиальными клетками [Salvi S., Holgate S.T., 1999].

6. IgA: механизмы образования, роль цитокинов, Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток

Секреторные антитела ротовой жидкости являются иммуноглобулинами классов IgA и IgM и имеют местное происхождение. Они вырабатываются плазматическими клетками, расположенными под базальной мембраной в соединительнотканном слое слизистой оболочки – в собственной пластинке (*lamina propria*).

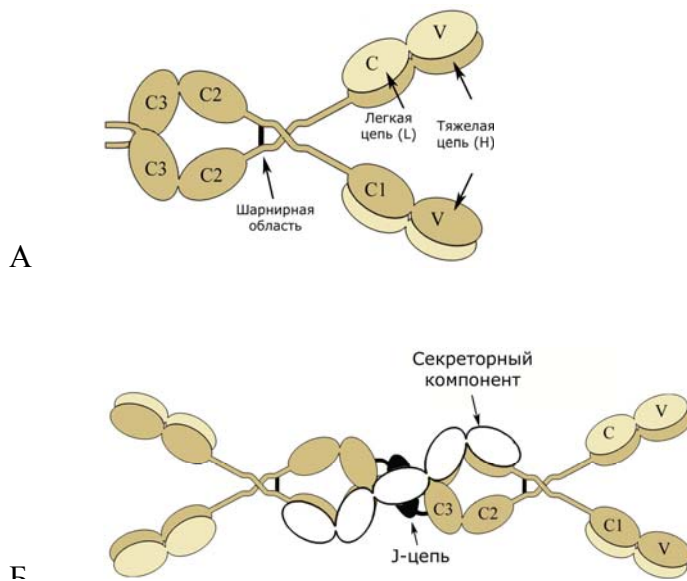


Рис. 3. Структура секреторного IgA [По Janeway С.А. and Travers Р., 1996, с изменениями].
А. Мономер. Б. Димер, скрепленный J-цепью и содержащий секреторный компонент.

IgA вырабатывается плазматическими клетками в виде димеров, в которых две молекулы IgA соединены J-цепью – пептидом с молекулярной массой 15 кДа, который также синтезируется в плазматических клетках. Роль J-цепи – связывать иммуноглобулиновые молекулы в димеры (у IgA) или полимеры более высокого порядка (IgM) (рис. 3). Полимеризация придает иммуноглобулинам дополнительные свойства: усиливает комплемент-связывающую активность IgM и облегчает прохождение IgA через слой эпителия и выход в слезь. IgA является основным классом иммуноглобулинов в секретах, особенно в секретах слизистых оболочек респираторного и кишечного трактов. Если антитела класса IgG, доминирующие в сыворотке крови, хорошо связывают комплемент и являются опсонинами, т.е., связавшись с антигеном, облегчают его захват фагоцитами через Fc- и C3-рецепторы, то IgA плохо связывают комплемент и являются слабыми опсонинами. Зато антитела класса IgA хорошо нейтрализуют вирусные и бактериальные антигены. Это различие между IgG и IgA объясняется тем, что IgG действует в крови, где высока концентрация комплемента и есть много фагоцитирующих клеток, тогда как IgA действует на поверхностях слизистых оболочек, где комплемента и фагоцитов мало, и

основной функцией IgA является нейтрализация антигенов. Недостаточность концентрации IgA и неполноценная инактивация микробов могут быть причиной хронических инфекций [Lilja M. et al., 1999].

Чтобы попасть в состав секрета, молекулы IgA должны выйти из глубинных слоев слизистой оболочки на ее поверхность, для чего они проникают через базальную мембрану и слой эпителиальных клеток. Процесс трансэпителиального транспорта IgA

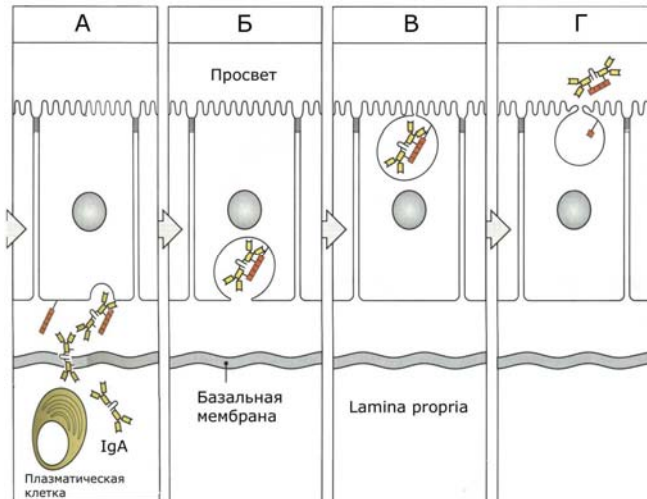


Рис. 4. Процесс синтеза и секреции секреторного IgA [По Janeway C.A. and Travers P., 1996, с изменениями].

А. Плазматические клетки в *lamina propria* синтезируют димеры IgA, соединенные J-цепью, которые проникают через базальную мембрану к базальной поверхности эпителиальных клеток, где связываются с мембранными поли-Ig-рецепторами. Б. Эндоцитоз комплекса IgA с поли-Ig-рецептором. В. Транспорт на апикальную поверхность эпителиальной клетки. Г. Выход на поверхность слизистой оболочки димерного IgA с отщепившимся фрагментом поли-Ig-рецептора, который стал секреторным компонентом.

начинается на базальной поверхности эпителия, где эпителиоциты имеют особые рецепторы для связывания полимерных иммуноглобулинов, называемые поли-Ig-рецепторами. Захватив димерную молекулу IgA, поли-Ig-рецептор интернализуется, т.е. инвагинируется внутрь клетки вместе с участком мембраны. Здесь ивагинат отшнуровывается и становится везикулой, которая проходит сквозь эпителиальную клетку и вскрывается на ее апикальной поверхности. В этот момент поли-Ig-рецептор энзиматически отсекается от мембраны клетки и выделяется в среду вместе с IgA, составляя с IgA одно целое и называясь теперь секреторным компонентом (рис. 4). Таким образом, в формировании секреторного IgA участвуют два типа клеток – антителообразующие плазмциты, синтезирующие основную молекулу IgA и J-цепь, а также местные эпителиальные клетки, синтезирующие дополнительный секреторный компонент, встраивающийся в молекулу IgA, – гликопротеин, являющийся основным рецептором IgA и IgM местной выработки и средством транспорта их на поверхность эпителия. Секреторный компонент делает молекулу секреторного IgA устойчивой к действию

начинается на базальной поверхности эпителия, где эпителиоциты имеют особые рецепторы для связывания полимерных иммуноглобулинов, называемые поли-Ig-рецепторами. Захватив димерную молекулу IgA, поли-Ig-рецептор интернализуется, т.е. инвагинируется внутрь клетки вместе с участком мембраны. Здесь ивагинат отшнуровывается и становится везикулой, которая проходит сквозь эпителиальную клетку и вскрывается на ее апикальной поверхности. В этот момент поли-Ig-рецептор энзиматически отсекается от мембраны клетки и выделяется в среду вместе с IgA, составляя с IgA одно целое и называясь теперь секреторным компонентом (рис. 4). Таким образом, в формировании секреторного IgA участвуют два типа клеток – антителообразующие

протеолитических ферментов, которыми богат секрет. Секреторный IgA встречается только в секретах слизистых оболочек и в норме не выявляется в сыворотке крови [Ярилин А.А., 1999; Хаитов Р.М., 2001; Janeway С.А., Travers Р., 1996; Ройт А. и др., 2000].

Основная роль антител класса IgA состоит в предупреждении прикрепления бактерий и микробных токсинов к эпителию, абсорбции вредных ксенобиотиков. IgA являются важным элементом первой линии защиты против патогенов. Высокоаффинные IgA-антитела обладают хорошей вируснейтрализующей активностью [Janeway С.А., Travers Р., 1996].

С применением органной культуры тканей носа человека *in vitro* была прослежена динамика взаимодействия микроорганизмов с эпителием. Микробы (было изучено два вида, включая *Bordetella pertussis*) прикрепляются к ресничкам, чаще у основания, и дезорганизуют их пространственный порядок. Они также прилипают к поврежденным участкам ткани и к слизи, реже к клеткам, не имеющим ресничек. В течение первых 24 часов число микробов на реснитчатых клетках возросло в 5 раз и продолжало увеличиваться вплоть до 96 часов (до конца наблюдения). Это сопровождалось увеличением количества слизи, а с 72 часов ростом площади повреждения эпителия за счет как реснитчатых клеток, так и клеток, лишенных ресничек [Soane M.C. et al., 2000].

Важную роль в продукции секреторного IgA играет трансформирующий ростовой фактор-бета (TGF-beta) – цитокин, вырабатываемый лимфоцитами местного микроокружения и способствующий переключению В-лимфоцитов на синтез IgA. Один из путей, ведущих к переключению В-клеток на синтез IgA, зависит от Т-клеток индуктивных зон слизистой оболочки, которые стимулируют продукцию IgA путем рецепторных контактов с В-лимфоцитами и выработки TGF-beta. Переключение изотипа иммуноглобулина это процесс, в ходе которого В-клетка, первоначально экспрессировавшая IgM и/или IgD на своей мембране, переключается на активацию локуса тяжелой цепи другого иммуноглобулина. Переключение на синтез IgA в тонзиллярных лимфоцитах происходит с вырезанием кольцевого участка ДНК, активацией транскрипции гена зародышевой альфа-цепи иммуноглобулина и продукцией большого количества IgA. Этот процесс активируется цитокинами TGF-beta, IL-10 и вазоактивным интестинальным пептидом (VIP) при участии мембранного антигена CD40 [Fujieda S. et al., 1999].

После переключения на синтез IgA В-клетки начинают экспрессировать мембранный IgA и приобретают способность отвечать на другой Т-клеточный цитокин – IL-5, продуцируемый Т-лимфоцитами лимфоидной ткани слизистой оболочки.

Терминальная дифференцировка В-клеток в IgA-продуцирующие плазматические клетки происходит в *lamina propria* под контролем IL-6, который вырабатывается многими клетками собственной пластинки и эпителиальными клетками [Beagley K.W. et al., 1992].

Активаторами синтеза TGF-beta – цитокина, являющегося первичным индуктором переключения В-лимфоцитов на IgA, являются микробные антигены. Сильным активатором TGF-beta является М-белок стрептококка группы А (штамма 5) [Nishikawa Y. et al., 2000]. Есть подозрение, что постоянная активация лимфоидных клеток стрептококковым белком М5 является одной из причин гиперпродукции цитокина TGF-beta и иммуноглобулина IgA и развития IgA-зависимой нефропатии у больных с хроническим тонзиллитом, т. к. у таких больных регулярно высевают данный штамм стрептококка [Nishikawa Y. et al., 2000]. Показано, что развитию IgA-зависимой нефропатии, как осложнения тонзиллита и инфекций верхних дыхательных путей, может способствовать также преимущественный синтез одного из субклассов IgA, а именно IgA1 с низкой степенью гликозилирования. Причем в патогенезе нефропатии участвует не секреторные, а циркулирующие IgA1-антитела, которые, скорее всего, имеют тонзиллярное происхождение. В виде иммунного комплекса с антигеном они захватываются дендритными клетками лимфоидных фолликулов и сохраняются в них длительное время, вызывая постоянную активацию определенных клонов В-лимфоцитов, ответственных за развитие нефропатии. Другой субкласс – IgA2, а также антитела классов IgG и IgM не обладают такими потенциями [Kusakari C. et al., 1994; Itoh A. et al., 2003]. Развитие В-лимфоцитов по пути продукции IgA1 и IgA2 регулируется цитокинами, вырабатываемыми эпителиальными клетками [Salvi S., Holgate S.T., 1999].

Другой сценарий преимущественного переключения мукозальных В-лимфоцитов на продукцию IgA развивается без участия Т-клеток. Так, показано, что появление в слизистой оболочке плазматических клеток, продуцирующих IgA, не нарушается при различных дефектах Т-клеток – дефиците CD4+ Т-хелперов, нокауте гена Т-клеточного антигенраспознающего рецептора, у мышей, трансгенных по рецептору CTLA4-Ig. Во всех перечисленных случаях, несмотря на функциональную неполноценность Т-клеток или даже полное отсутствие субпопуляции Т-хелперов, происходило нормальное переключение изотипа иммуноглобулинов на IgA, совершалась нормальная дифференцировка В-клеток и нормальная продукция IgA. Импульсы, заставляющие локальные В-лимфоциты слизистой оболочки совершать переключение изотипа на IgA, исходят от окружающих эпителиальных клеток. У здорового человека не только Т-лимфоциты, но и эпителиальные клетки воздухоносных путей постоянно (конститутивно) продуцируют IL-5 – основной цитокин, необходимый для роста и дифференцировки

переключившихся В-клеток, несущих мембранный IgA, в IgA-продуцирующие плазматические клетки. Эпителиоциты продуцируют также IL-2, TGF-beta, IL-6 и IL-10, которые также нужны для клональной пролиферации, переключения на изотип IgA и дифференцировки в IgA-продуцирующие плазматические клетки. Эпителиальные клетки участвуют также в презентации антигенов [Salvi S., Holgate S.T., 1999].

Раны слизистых заживают быстрее, чем раны кожи благодаря меньшей выраженности воспалительных реакций в слизистой оболочке. Замечено, что повреждения слизистой оболочки рта заживают быстрее, чем аналогичные повреждения кожи. Сравнительное изучение воспалительного инфильтрата и продукции цитокинов в ранах слизистой рта и ранах кожи показано, что раны слизистой заживают с меньшей выраженностью воспаления: в них присутствует меньше макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов и продуцируется меньше провоспалительного цитокина IL-6 и профибротического цитокина TGF-b1, чем в ранах кожи. В то же время, не найдено различий в продукции противовоспалительного цитокина IL-10 и двух модуляторов активности TGF-beta1 – фибромодулина и LTBP-1 – матриксного белка, связывающего TGF-beta1 [Szpaderska A.M., Zuckerman J.D., DiPietro L.A., 2003].

Наряду с IgA в секретах содержатся иммуноглобулины и других классов. IgG попадает в секреты путем пассивной диффузии. Однако антитела IgG-класса обладают провоспалительными свойствами и могут приобретают иммунопатологическую роль, когда невозможна элиминация антигена [Brandtzaeg P. et al., 1996].

7. Диссеминация иммунокомпетентных клеток. Перекрестная защита в рамках общей мукозальной иммунной системы

Диссеминация коммитированных иммунокомпетентных клеток в пределах мукозальной системы обеспечивает перекрестную защиту разных отделов слизистой оболочки. Перекрестная защита разных отделов слизистой оболочки является результатом следующих событий: 1) диссеминации прекурсоров IgA-продуцирующих клеток из индуктивных сайтов, 2) избирательной экстравазации этих прекурсоров (их перехода из кровеносных сосудов в ткань) в мукозальных эффекторных сайтах и 3) задержки и локальной пролиферации этих клеток под влиянием местных воздействий. Под местными воздействиями понимают в основном действие цитокинов – главного регуляторного элемента в этом процессе [Husband A.J., 2002].

Из индуктивных сайтов клетки памяти, возникающие в результате активации В-лимфоцитов, переселяются в секреторные эффекторные сайты, где они завершают

дифференцировку и превращаются в зрелые Ig-продуцирующие клетки. Иммуноглобулины местной выработки представляют собой димеры или полимеры IgA; они содержат J-цепь и транспортируются через glandулярные клетки с помощью эпителиального рецептора, называемого секреторным компонентом pIg-рецептора [Brandtzaeg P. et al., 1996].

Изучали роль слизистой оболочки небных миндалин и носа в качестве места индукции иммунного ответа. Для этого проводили иммунизацию людей холерным и столбнячным анатоксинами, вводя их интратонзиллярно (i.t., местная иммунизация), интраназально (i.n., регионарная иммунизация), орально или парентерально (общая иммунизация). Результаты показали, что после первичной иммунизации в одну из миндалин и повторной иммунизации во вторую иммунный ответ был выше в первой миндалине. Это проявлялось наличием в нем большего количества антителообразующих клеток (АОК) классов IgG и IgA. Интраназальная иммунизация вызывала умеренный ответ в миндалинах и высокий в небных аденоидах. Оба пути введения антигенов (i.t. и i.n.) вызывали появление АОК и в крови, причем оно предшествовало появлению IgG- и IgA-антител в назальных смывах и сыворотке крови. Появление АОК в крови свидетельствует о расселении активированных В-лимфоцитов из слизистой оболочки. Антиген-специфичные АОК после i.t. и i.n. иммунизации волонтеров не удалось обнаружить лишь в биоптатах их двенадцатиперстной кишки. Т.о., эти данные свидетельствуют о том, что небные миндалины служат мощным индуктивным сайтом для иммунного ответа в назофарингеальной полости и верхних дыхательных путях [Quiding-Järbrink M. et al., 1995]. При образовании секреторного IgA миндалины и аденоиды, а в них – тонзиллярные зародышевые центры являются рассадником клеток-предшественников для рассылки по разным мукозальным эффекторным зонам [Brandtzaeg P., 1996, 2003].

Главной особенностью общей мукозальной иммунной системы является то, что лимфоциты, активированные антигеном в одном индуктивном сайте, могут мигрировать и оседать в других, отдаленных эффекторных мукозальных сайтах. Механизмы, обеспечивающие такую перекрестную защиту разных участков слизистой, остаются неизвестными. Мышей локально инфицировали через слизистую реовирусом. У нормальных мышей местное инфицирование через слизистую двенадцатиперстной кишки обеспечивало защиту при последующем повторном введении антигена через дыхательные пути. В верхних дыхательных путях эта защита была связана, главным образом, с IgA- и IgG2a-антителопродуцирующими В-клетками, а в нижних – с цитотоксическими Т-клетками. При инфицировании реовирусом мышей с тяжелым комбинированным

иммунодефицитом (ТКИД) защита и очищение организма от вируса обеспечивалось переносом им Т-клеток от примириванных через дуоденум мышей-доноров. Т.о., интестинальная иммунизация (примирование) обеспечивает защиту и верхних, и нижних отделов двхательного тракта, но разными способами. Перекрестная защита в пределах общей мукозальной иммунной системы обеспечивается перемещением В-лимфоцитов и эффекторных цитолитических Т-клеток памяти [Zuercher A.W. et al., 2002].

Растворимые антигены, бомбардирующие поверхность эпителиев, способны не только инициировать иммунный ответ, но и вызывать ряд иммуносупрессивных механизмов [Brandtzaeg P. et al., 1996]. Нередко при хроническом рецидивирующем декомпенсированном тонзиллите наблюдается угнетение иммунологической реактивности больных, проявляющееся снижением титров сывороточных IgG-антител и sIgA-антител в глоточных смывах к стрептококковым антигенам [Yokoyama Y., Harabuchi Y., 2002], снижением числа CD3+ Т-клеток и отношения CD4/CD8, повышением числа CD16+ естественных киллеров [Ponomarev L.E. et al., 2001]

Пероральный путь введения антигенов является особым путем специфической защиты, т.к. ведет к диссеминации антигенспецифичных В- и Т-клеток и ЦТЛ по эффекторным зонам слизистых оболочек, таким, как собственная пластинка желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей и мочеполовой системы, а также слюнных, молочных и слезных желез для последующей антигенспецифичной продукции секреторного IgA (sIgA). Пероральные вакцины выглядят многообещающе благодаря легкости доставки антигенов к индуктивным зонам, которые обеспечат диссеминирование sIgA-ответа в отдаленные эффекторные зоны слизистой оболочки [Owens R.L., Jones A.L., 1974; Fuhrman J.A., Cebra J.J., 1981; Elson C.O., Ealding W., 1984; Lycke N., Holmgren J., 1986; Lycke N. et al., 1989; McGhee J.R. et al., 1992; Fynan E.F. et al., 1993; Yamamoto S. et al., 1997].

Лимфоидная структура разных отделов слизистой (например BALT, NALT и интестинальной) в принципе сходна, однако имеет место и функциональное разграничение этих отделов. Это видно из того, что при системном введении иммуномодуляторов разные отделы мукозальной иммунной системы реагируют на препарат неодинаково и независимо друг друга [Roux M.E. et al., 2003].

8. Особенности местного и системного иммунитета при хроническом тонзиллите

Патологическую основу тонзиллитов составляют инфекционно-воспалительные заболевания, в которых ведущим этиологическим фактором являются стрептококк,

стафилококк и некоторые вирусы, в особенности аденовирусы, персистирующие в лакунах миндалин.

Согласно действующей классификация тонзиллитов, принятой на 7-м Всесоюзном съезде оториноларингологов (1975), различают острые и хронические тонзиллиты. Острые разделяются на первичные (катаральная, лакунарная, фолликулярная и язвенно-пленчатая ангины) и вторичные (ангины при дифтерии, скарлатине, туляремии, сифилисе и др., а также при заболеваниях системы крови). А хронические тонзиллиты подразделяют на неспецифические (компенсированная и декомпенсированная формы) и специфические, развивающиеся при инфекционных гранулемах (туберкулез, сифилис, склерома).

Острый тонзиллит проявляется гиперемией и увеличением объема миндалин, скоплением на их поверхности и в лакунах экссудата, содержащего слущенный эпителий и лейкоциты, болезненностью при глотании, иногда повышением температуры тела. В слизистой оболочке миндалин появляются активированные нейтрофилы с повышенной продукцией кислородных радикалов и содержанием катионных белков. Возрастает число лимфоцитов, в основном за счет CD8⁺-клеток, экспрессирующих T-клеточный рецептор $\gamma\delta$ -типа. Возрастает уровень синтеза IL-2.

При более тяжелой форме тонзиллита – лакунарной ангине – в устьях лакун появляются экссудат и налеты, которые могут сливаться в пленку, покрывающую всю миндалину. Для фолликулярной ангины характерно нагноение фолликулов и превращение их в точечные абсцессы, которые вскрываются, оставляя на поверхности миндалин язвочки.

Показатели системного иммунитета, как правило, изменяются не существенно и носят транзиторный характер. Наблюдается незначительное снижение уровня CD4⁺ T-лимфоцитов при сохранении или даже увеличении количества CD3⁺ T-клеток. В сыворотке крови может возрасти содержание IgM и IgA. В мазках-отпечатках миндалин встречаются нейтрофилы, содержащие фагоцитированные микроорганизмы. В нейтрофилах наблюдается снижение содержания катионных белков.

При острых тонзиллитах стрептококковой этиологии воспалительный процесс может принять хроническое течение. Формированию хронического тонзиллита способствует наличие персистентных очагов инфекции во рту и снижение иммунологической реактивности организма, в частности, нарушения в системе врожденного иммунитета, являющейся первым барьером на пути проникновения инфекции, такие как снижение содержания лизоцима слюны и сыворотки и другие дефекты факторов неспецифической защиты.

Из системных изменений иммунного статуса при хроническом тонзиллите отмечают признаки активации нейтрофилов, проявляющиеся повышением продукции кислородных радикалов и способности к восстановлению нитросинего тетразолия, увеличением содержания миелопероксидазы нейтрофилов и катионного белка эозинофилов [Mevio E. et al., 1996].

Системные иммунологические сдвиги могут не коррелировать с местными, наблюдаемыми в миндалинах. При хроническом тонзиллите в ткани миндалин резко возрастают процессы перекисного окисления, что проявляется увеличением содержания малонового диальдегида и повышением активности супероксиддисмутазы [Lai M.T. et al., 1996; Shukia O.K. et al., 1996].

Таблица 1

Активность лизоцима слюны и сыворотки крови у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом в сочетании с разными типами фарингитов в разные сроки после лечения.

| Срок после проведенного лечения | Исследуемый материал | ХДТ + атрофический фарингит | ХДТ + катаральный фарингит | ХДТ + гипертрофический фарингит | ХДТ без фарингита | Контрольная группа |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| До лечения | Слюна | 71,4±5,6* | 77,5±3,2* | 79,8±4,8 | 82,2±4,6 | 85,8±0,5 |
| 10 дней | | 69,4±6,8*** | 78,6±3,8 | 75,8±3,4 | 88,3±2,5 | |
| 30 дней | | 72,7±6,1 | 79,2±4,0 | 78,5±3,9 | 87,8±3,2 | |
| 2 года | | 68,9±7,6 | 74,3±1,8* | 76,1±4,5 | 75,0±0,5 | |
| До лечения | Сыворотка крови | 64,1±3,2 | 58,6±1,8 | 62,8±2,9 | 63,6±1,8 | 59,7±1,19 |
| 10 дней | | 62,7±4,0 | 61,0±2,7 | 62,4±2,6 | 63,6±2,9 | |
| 30 дней | | 62,2±4,5 | 61,5±2,5 | 67,4±3,6 | 61,0±3,7 | |
| 2 года | | 50,6±1,7* | 49,5±3,1* | 50,8±4,0 | 51,1±3,5 | |

Примечание. * Достоверное отличие от контрольной группы, $p < 0,05-0,01$; ** достоверное отличие от группы больных без фарингита, $p < 0,05$.

Таблица 2

Содержание IgA и секреторного IgA (sIgA) у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом в сочетании с разными типами фарингитов в разные сроки после лечения.

| Срок после проведенного лечения | Исследуемый иммуноглобулин | ХДТ + атрофический фарингит | ХДТ + катарральный фарингит | ХДТ + гипертрофический фарингит | ХДТ без фарингита | Контрольная группа |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| До лечения | IgA | 2,4±0,4 | 2,4±0,4 | 1,4±0,3 | 2,7±0,5 | 1,8±0,05 |
| 10 дней | | 2,6±0,4 | 2,4±0,4 | 1,8±0,4 | 2,2±0,2 | |
| 30 дней | | 2,0±0,5 | 2,1±0,2 | 1,75±0,3 | 1,7±0,6 | |
| 2 года | | 1,47±0,3 | 1,3±0,4 | 1,43±0,2 | 2,0±0,3 | |
| До лечения | sIgA | 49,9±9,4 | 41,0±4,3 | 29,5±3,3*** | 64,3±6,6* | 38,5±2,7 |
| 10 дней | | 52,3±9,0 | 54,5±4,0* | 36,3±0,2** | 60,1±5,2* | |
| 30 дней | | 37,5±4,9** | 48,0±5,4 | 44,2±5,1 | 56,7±5,8* | |
| 2 года | | 100,2±33,5 | 154,0±23,4* | 166,7±17,0*** | 66,6±5,4* | |

Примечание. * Достоверное отличие от контрольной группы, $p < 0,05-0,01$; ** достоверное отличие от группы больных без фарингита, $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели аутоиммунной реакции на фарингеальный антиген у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом в сочетании с разными типами фарингитов в разные сроки после лечения (исследуемый материал – слюна).

| Срок после проведенного лечения | Показатель аутоиммунной реакции | ХДТ + атрофический фарингит | ХДТ + катаральный фарингит | ХДТ + гипертрофический фарингит | ХДТ без фарингита | Контрольная группа |
|---------------------------------|--|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| До лечения | Циркулирующий фарингеальный антиген (ФА) | 2,4±0,4* | 2,0±0,26* | 2,28±0,42* | 2,3±0,4* | 0,5±0,14 |
| 10 дней | | 1,9±0,5* | 2,6±0,3* | 1,86±0,14* | 2,1±0,4* | |
| 30 дней | | 2,3±0,4* | 3,4±0,2* | 2,8±0,5* | 2,0±0,0 | |
| 2 года | | 0,37±0,3 | 2,8±0,6* | 3,25±0,7* | | |
| До лечения | Аутоантитела к ФА | 0 | 0,83±0,7 | 1,14±0,5 | 0 | 0 |
| 10 дней | | 0,3±0,3 | 0,9±0,4 | 0,6±0,3 | 0 | |
| 30 дней | | 0,3±0,3 | 1,0±0,4 | 0 | 0 | |
| 2 года | | 2,0±0,9 | 0 | 0 | 0 | |
| До лечения | ЦИК | 0,017±0,002** | 0,015±0,002** | 0,01±0,004 | 0,004±0,002 | 0,008±0,001 |
| 10 дней | | 0,01±0,003 | 0,006±0,002 | 0,01±0,004 | 0,012±0,003 | |
| 30 дней | | 0,005±0,002** | 0,013±0,003 | 0,008±0,003** | 0,018±0,003 | |
| 2 года | | 0,0017±0,0016 | 0 | 0,003±0,0036 | 0 | |

Примечание. * Достоверное отличие от контрольной группы, $p < 0,05-0,01$; ** достоверное отличие от группы больных без фарингита, $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели аутоиммунной реакции на фарингеальный антиген у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом в сочетании с разными типами фарингитов в разные сроки после лечения (исследуемый материал – сыворотка крови).

| Срок после проведенного лечения | Показатель аутоиммунной реакции | ХДТ + атрофический фарингит | ХДТ + катарральный фарингит | ХДТ + гипертрофический фарингит | ХДТ без фарингита | Контрольная группа |
|---------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|
| До лечения | Циркулирующий фарингеальный антиген (ФА) | 0,125±0,1 | 0,08±0,08 | 0,14±0,14 | 0,29±0,14 | 0 |
| 10 дней | | 0,14±0,14** | 0,54±0,09 | 0,71±0,28 | 0,71±0,14 | |
| 30 дней | | 0,57±0,3 | 0,6±0,1 | 0,29±0,28 | 0,33±0,3 | |
| 2 года | | 0,8±0,3** | 1,2±0,4** | 1,25±0,2** | 0 | |
| До лечения | Аутоантитела к ФА | 11,0±4,1 | 10,66±1,4 | 14,86±3,4 | 17,1±3,4 | 11,0±0,5 |
| 10 дней | | 8,0±2,3 | 10,0±1,5 | 10,3±4,5 | 17,1±8,9 | |
| 30 дней | | 8,0±2,3 | 12,0±3,3 | 11,4±4,5 | 18,7±8,3 | |
| 2 года | | 12,0±5,1 | 11,2±1,5 | 2,5±1,7 | 8,0±2,5 | |
| До лечения | ЦИК | 0,03±0,001* | 0,041±0,006* | 0,02±0,0026* | 0,3±0,007* | 0,006±0,002 |
| 10 дней | | 0,04±0,007* | 0,048±0,006* | 0,03±0,005* | 0,03±0,006* | |
| 30 дней | | 0,025±0,007* | 0,036±0,003* | 0,03±0,004* | 0,04±0,02 | |
| 2 года | | 0,1±0,015* | 0,15±0,03* | 0,09±0,01 | 0,09±0,03 | |

Примечание. * Достоверное отличие от контрольной группы, $p < 0,05-0,01$; ** достоверное отличие от группы больных без фарингита, $p < 0,05$.

Как показывают данные, приведенные в табл. 1-4, хронический тонзиллит сопровождается существенной иммунологической перестройкой. К числу наиболее заметных сдвигов следует отнести снижение местного уровня лизоцима и секреторного IgA слюны. Эти изменения отражают снижение протективных, барьерных свойств слизистой оболочки и могут быть первичным фоном, способствующим колонизации слизистой патогенными микроорганизмами, хронизации тонзиллита и развитию фарингита.

Исследование признаков аутоенсибилизации показало (табл. 1-4), что хронический декомпенсированный тонзиллит и фарингиты разных типов сопровождаются деструктивными процессами и появлением в циркуляции тканевых антигенов, что ведет к развитию гуморального аутоиммунного ответа. Проявлением этого аутоиммунного процесса является повышение количества циркулирующих иммунных комплексов и, особенно, аутоантител к фарингеальному антигену. Наши данные убедительно показали, что динамику аутоиммунного процесса при фарингите наиболее четко отражает наличие аутоантител к фарингеальному антигену в слюне больных.

Аутоантитела к антигену десны выявлялись в слюне до лечения лишь у пациентов с хроническим деструктивным тонзиллитом, сочетающимся с гипертрофическим фарингитом и хроническим пародонтитом (табл. 3). В дальнейшем десневой выявлялся еще реже и уже к 10 дню после операции практически исчезал из слюны.

Циркулирующие иммунные комплексы присутствовали как в слюне, так и в сыворотке пациентов почти всех групп (табл. 3 и 4), причем отмечался параллелизм в поведении иммунных комплексов, содержащих оба тканевых антигена. Так, в слюне повышенные уровни ЦИК, содержащих фарингеальный антиген и антиген десны, наблюдались в одних и тех же группах больных. В сыворотке крови показатель ЦИК был менее информативен (табл. 4).

Таким образом, наиболее заметным нарушением местного иммунного статуса у больных ВЗП и ХДТ является снижение местного уровня лизоцима и секреторного IgA слюны, что отражает снижение барьерных свойств слизистой оболочки. Хронический пародонтит, хронический декомпенсированный тонзиллит и фарингиты разных типов сопровождаются деструктивными процессами в пораженной воспалением ткани и выходом в циркуляцию тканевых антигенов. Это ведет к аутоенсибилизации и развитию аутоиммунного ответа, проявлением чего служат циркулирующие иммунные комплексы и аутоантитела к фарингеальному антигену.

По данным Гофмана В.Р. [Гофман В.Р., Смирнов В.С., 2000], в крови при хроническом тонзиллите снижается количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и $CD4^+$

лимфоцитов, особенно наивных Т-клеток с фенотипом $CD4^+CD45RA^+$; количество цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов-может не изменяться. Увеличивается содержание в крови провоспалительных цитокинов и фактора миграции макрофагов (MIF), особенно выраженное в период обострения заболевания. В сыворотке крови наблюдаются фазные изменения содержания иммуноглобулинов – от нормального в период ремиссии до гипергаммаглобулинемии IgM и IgG в период обострения процесса.

В миндалинах при хроническом тонзиллите падает содержание всех типов Т- и В-лимфоцитов, снижается синтез IgA, что может способствовать персистенции микроорганизмов в миндалинах и развитию осложнений в виде аутоиммунной патологии [Гофман В.Р., Смирнов В.С., 2000].

У экспериментальных животных прослежена динамика и топография накопления иммунокомпетентных клеток в области воспаления при остром воспалении гортани (ларинготрахеите), вызванном инфекцией *Moraxella catarrhalis* и *Bordetella pertussis*. Уже через 1 час после аппликации *M. catarrhalis* в подэпителиальном слое и в эпителии появлялись не только нейтрофилы, но также дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты. Через 2 часа, на пике воспаления, дендритных клеток было значительно больше, чем нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов (соответственно 173 ± 10 клеток/ $0,1 \text{ мм}^2$ против 54 ± 9 клеток/ $0,1 \text{ мм}^2$, 25 ± 2 клеток/ $0,1 \text{ мм}^2$, 4 ± 3 клеток/ $0,1 \text{ мм}^2$). В отличие от этого, число макрофагов практически не изменялось под влиянием заражения (24 ± 5 клеток/ $0,1 \text{ мм}^2$). Авторы этого исследования подчеркивают большое сходство полученных результатов с клиническими наблюдениями у детей [Jecker P. et al., 1999].

При вирусной инфекции (у больных с простудой), в острой фазе заболевания, в назальном эпителии увеличивается численность Т-лимфоцитов, а в субэпителиальном слое слизистой оболочки количество В-лимфоцитов и тучных клеток [Alho O.P. et al., 2003].

При лакунарной и фолликулярной ангины в миндалинах резко увеличивается количество плазматических клеток, что связано со значительным количеством микробных антигенов в миндалинах и их стимулирующим влиянием на антителогенез.

С помощью иммуногистохимического метода с применением окраски срезов миндалин люминесцирующими антителами против иммуноглобулинов было показано, что плазматические клетки миндалин синтезируют иммуноглобулины всех классов — IgA, IgG, IgM, IgE. Было установлено, что синтез антител происходит и в культуре диссоциированных клеток миндалин при стимуляции различными антигенами.

Сравнительные исследования показали, что интенсивность антителообразования в миндалинах может быть не ниже, чем в лимфатических узлах, но уступает уровню

образования антител в селезенке [Лакоткина О.Ю., 1959; Мельников О.Ф., 1978; Ковалева Л.М. и соавт., 1995]. Более слабый синтез иммуноглобулинов в миндалинах может быть обусловлен меньшим поступлением в них (по сравнению с селезенкой) антигена при его внутривенном введении. При хроническом тонзиллите частой бактериологической находкой является обсемененность небных миндалин пиогенным стрептококком. У таких больных миндалины содержат большое количество антигенспецифичных лимфоцитов, способных отвечать *in vitro* на стимуляцию стрептококковым М-протеином; ответ проявляется усилением секреции IgА-антител против М-протеина В-лимфоцитами и повышением пролиферации и синтеза интерферона-гамма CD4⁺ Т-лимфоцитами [Kerakawauchi H. et al., 1997].

Одной из важных особенностей иммунной системы является подвижность ее клеточного состава. В организме происходит постоянное перемещение лимфоидных клеток из одних лимфоидных органов в другие. Имуноциты, активированные антигеном в одном месте организма, могут перемещаться в другие места, в том числе в миндалины, благодаря чему осуществляется перекрестная защита слизистых покровов от актуальных антигенов. При внутривенной инъекции антитела антителообразующие клетки могут образовываться в миндалинах не только из аутохтонных предшественников, но и из мигрирующих иммуноцитов иного происхождения. В частности, было показано, что после удаления селезенки внутривенная иммунизация вызывает у экспериментальных животных значительно меньший приток антителообразующих клеток в миндалины по сравнению с интактными животными. Однако в экспериментах с введением антигена непосредственно в ткань миндалин было показано, что миндалина может быть и первичным местом образования антител.

У детей частота воспалительных заболеваний миндалин выше, чем у взрослых. Но активные иммунные процессы в миндалинах продолжают и у взрослых. Показано, что в клетках миндалин детей преобладают IgG-продуцирующие клетки, причем у детей старшего возраста их больше, чем у детей до 4 лет. В миндалинах взрослых людей подавляющее большинство антителообразующих клеток содержат иммуноглобулины класса А.

Численность В-клеток, синтезирующих полимерный иммуноглобулин IgА, снижается у детей с повторными тонзиллитами [Brandtzaeg P., 1996, 2003].

Процесс воспаления в назальной слизистой сопровождается повышением числа CD4⁺ Т-клеток среди интраэпителиальных лимфоцитов назальной слизистой. В мукозу возрастает содержание двойных негативных CD4-CD8- Т-лимфоцитов (несущих маркер CD3). Возрастает также содержание Т-клеток памяти, несущих антиген CD45RO и резко

увеличивается число интраэпителиальных гамма-дельта Т-лимфоцитов, также обладающих антигеном клеток памяти CD45RO. Интраэпителиальные Т-лимфоциты синтезируют IL-4 и IL-5, но очень немного IFN-gamma [Pawankar R.U. et al., 1995, 1996].

9. Осложнения тонзиллитов: иммунологические механизмы

Известно, что тонзиллярная инфекция может быть источником такого осложнения, как пальмарный и плантарный пустулез, клинические проявления которого исчезают после тонзиллэктомии. Установлено, что пустулезное поражение кожи обусловлено именно тонзиллярными лимфоцитами, мигрирующими в кожу. Это было доказано путем введения тонзиллярных Т-лимфоцитов от больных хроническим тонзиллитом и пальмарным пустулезом экспериментальным животным – мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД). Т-клетки больных (в основном это были CD4⁺ Т-клетки) мигрировали в кожу мышей и вызывали там атрофию эпидермиса и образование пузырей; у мышей появлялись циркулирующие антитела против кератина кожи и депозиты человеческого IgG в области кожных поражений [Hayashi Y. et al., 1996].

10. Литература

1. Абаджиди М.А., Лукушкина Е.Ф., Маянская И.В. и др. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 9-14.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма. В кн.: Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. – М.: Медицина, 1998. – С. 188–213.
3. Быкова В.П. Современный аспект проблемы тонзиллярной болезни // Арх. Патол. – 1996. – Т. 58, № 3. – С. 23-30.
4. Быкова В.П. Морфофункциональная организация небных миндалин как лимфоэпителиального органа // Вестн. оториноларингол. – 1998. – № 1. – С. 41-45.
5. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Росс. ринология. – 1999. – № 1. – С. 5-9.
6. Быкова В.П., Иванов А.А., Пакина В.Р. Морфологическая характеристика небных и глоточной миндалин у детей с хроническим тонзиллитом и аденоидитом // Арх. Патол. – 1996. – № 6. – С. 16-22.
7. Быкова В.П., Сатдыкова Г.П. Морфофункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека // Известия АН. Серия биологич. – 2002. – № 4. – С. 463-471.
8. Визиренко Л.В. Иммуноморфология небных миндалин // Иммунобиология небных миндалин. – К.: Вища школа, 1978. – С. 81-96.

9. Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунодефицитные состояния / Под ред. В.С. Смирнова и И.С. Фрейдлин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.
10. Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Кольванова И.Л. и др. Оценка эффективности экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций с помощью генноинженерного реаферона-ЕС-липид // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С.
11. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. – 240 с.
12. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. – 2004 – Т. 3, № 1. – С. 3–7.
13. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита. – К.: Здоров'я, 1998. – 122 с.
14. Иоффе В.И. Иммунология ревматизма. – Л., 1962. – 282 с.
15. Ковалева Л.М., Ланцов А.А, Лакоткина О.Ю. Ангины у детей. – СПб.: Гиппократ, 1995. – 152 с.
16. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 5-8.
17. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. – СПб.: Наука, 1999. – 162 с.
18. Лакоткина О.Ю. К вопросу об участии небных миндалин в защитных реакциях организма // Сб. трудов Ленинградского НИИ уха, горла, носа и речи. – Л.: 1959. – С. 185-191.
19. Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы. Цитокины и воспаление, 2003, т. 2, № 4, с. 3-9.
20. Мельников О.Ф. Роль небных миндалин в иммунитете // Журн. микробиологии. – 1978. – № 5. – С. 8-12.
21. Назаров П.Г. Воспаление: локальные и системные механизмы защиты слизистых оболочек // Новости оториноларингол. логопатол. – 2001. – № 2 (26). – С. 39-41.
22. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001а. – 423 с.
23. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Галкина Е.В. и др. Пентраксины в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции // Мед. Иммунология. – 1999. – Т. 1, № 1-2. – С. 59-74.
24. Плужников М.С., Лавренева Г.В., Никитин К.А. Ангина и хронический тонзиллит. – СПб: Диалог. – 2002. – 154 с.
25. Плужников М.С., Левин М.Я., Атнашева Р.Р. Гуморальные аутоиммунные реакции при хроническом декомпенсированном тонзиллите в сочетании с разными формами фарингитов // . – 2003. – № . – С. - .
26. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
27. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16.
28. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004 – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
29. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
30. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2001. – 224 с.
31. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: Медицина, 1999. – 600 с.

32. Ahlfors E., Czerkinsky C. Contact sensitivity in the murine oral mucosa. I. An experimental model of delayed-type hypersensitivity reactions at mucosal surfaces // *Clin. Exp. Immunol.* – 1991. – Vol. 86, № 3. – P. 449-456.
33. Alho O.P., Karttunen T.J., Karttunen R. et al. Lymphocyte and mast cell counts are increased in the nasal mucosa in symptomatic natural colds // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 131, № 1. – P. 138-142.
34. Asanuma H., Thompson A.H., Iwasaki T. et al. Isolation and characterization of mouse nasal-associated lymphoid tissue // *J. Immunol. Methods.* – 1997. – Vol.202. – P. 123-131.
35. Beagley K.W., Elson C.O. Cells and cytokines in mucosal immunity and inflammation // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1992. – Vol. 21, № 2. – p. 347-366.
36. Bellini A., Vittori E., Marini M., Ackerman V., Mattoli S. Intraepithelial dendritic cells and selective activation of Th2-like lymphocytes in patients with atopic asthma // *Chest.* – 1993. – Vol. 103, № 4. – P. 997-1005.
37. Bertorelli G., Bocchino V., Zhou X. et al. Dendritic cell number is related to IL-4 expression in the airways of atopic asthmatic subjects // *Allergy.* – 2000. – Vol. 55, № 5. – P. 449-454.
38. Black K.P., Merrill K.W., Jackson S., Kats J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 15, N 2. – P. 74–81.
39. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2003. – Vol. 67, Suppl. 1. – S69-76.
40. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles // *Acta Otolaryngol. Suppl.* – 1996. – Vol. 523. – P. 55-59.
41. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N. Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways // *Acta Otolaryngol.* – 1996. – Vol. 116, № 2. – P. 149-159.
42. Caamano J., Hunter C.A. NF- κ B family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2002. – Vol. 15. – P. 414-429.
43. Carding S.R., Egan P.J. The importance of gamma delta T cells in the resolution of pathogen-induced inflammatory immune responses // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 173 98-108.
44. Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ulrich J.E. et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF- β 1 in vivo // *Cell.* 1998. Vol. 93, N 7. P. 1159–1170.
45. Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ulrich J.E., Ribeiro S.M.F., Lawler J., Hynes R.O., Boivin G.P., Bouck N. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF- β 1 in vivo // *Cell.* – 1998. – Vol. 93, N 7. – P. 1159–1170.
46. Durkin M.E., Loechel F., Mattei M. et al. Tissue-specific expression of the human laminin α 5 chain, and mapping of the gene to human chromosome 20q13.2-13.3 and to distal mouse chromosome 2 near the locus of the ragged (Ra) mutation // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 411. P. 296–300.
47. Elson C.O., Ealding W. Cholera toxin feeding did not induce oral tolerance in mice and abrogated oral tolerance to an unrelated protein antigen // *J. Immunol.* – 1984. – Vol. 133. – P. 2883-2892.
48. Fichorova R.N., Cronin A.O., Lien E. et al. Response to *Neisseria gonorrhoeae* by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of toll-like receptor 4-mediated signaling // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 2424-2432.
49. Frendeus B., Wachtler C., Hedlund M. et al. *Escherichia coli* P fimbriae utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation // *Mol. Microbiol.* – 2001. – Vol. 40. – P. 37-51.

50. Fuhrman J.A., Cebra J.J. Special features of priming process for a secretory IgA response. B cell priming with cholera toxin // *J. Exp. Med.* – 1981. – Vol. 153. – P. 534-544.
51. Fujieda S., Suzuki S., Sunaga H. et al. Bacterial infection and production of immunoglobulin in the tonsil // *Rinsho Byori.* – 1999. – Vol. 47, № 8. – P. 724-729.
52. Fynan E.F., Webster R.G., Fuller D.H. et al. DNA vaccines: protective immunizations by parenteral, mucosal, and gene-gun inoculations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 11478-11482.
53. Gallard R., Gearing A. *The Cytokine FactsBook.* – London: Academic Press, 1994. – 265 p.
54. Giannelli G., Pozzi A., Stetler-Stevenson W.G. et al. Expression of MMP-2-cleaved laminin-5 in breast remodelling stimulated by sex steroids // *Am. J. Pathol.* 1999. Vol. 154. P. 1193–1201.
55. Hallman M., Ramet M., Ezekowitz R.A. Toll-like receptors as sensors of pathogens // *Pediatr. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 315-321.
56. Hänninen A., Harrison L.C. Gamma delta T cells as mediators of mucosal tolerance: the autoimmune diabetes model // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 173. – P. 109-119.
57. Havran W.L. A role for epithelial gammadelta T cells in tissue repair // *Immunol. Res.* – 2000. – Vol. 21, № 2-3. – P. 63-69.
58. Hayashi Y, Kunimoto M, Kuki K, Yamanaka N. Animal model of focal tonsillar infection: human tonsillar lymphocytes induce skin lesion in SCID mice // *Acta Otolaryngol – Suppl.* – 1996. – Vol. 523. – P. 193-196.
59. Hayes S.M., Sirr A., Jacob S., Sim G.K., Augustin A. Role of IL-7 in the shaping of the pulmonary gamma delta T cell repertoire // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156, № 8. – P. 2723-2729.
60. Hemmi H. et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR-7 MyD88-dependent signaling pathway // *Natural Immunity.* – 2002. – Vol. 3. – P. 196-200.
61. Hiroi T., Iwatani K., Iijima H. et al. Nasal immune system: distinctive Th0 and Th1/Th2 type environments in murine nasal-associated lymphoid tissues and nasal passage, respectively // *Eur. J. Immunol.* – 1998. – Vol.28. – P. 3346-3353.
62. Hiroi T., Yanagita M., Iijima H. et al. Deficiency of IL-5 receptor alpha-chain selectively influences the development of the common mucosal immune system independent IgA-producing B-1 cell in mucosa-associated tissues // *J. Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 2. – P. 821-828.
63. Hsu Y.C., Perin M.S. Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization // *Genomics.* 1995. – Vol. 28. – P. 220–227.
64. Husband A.J. Mucosal memory--maintenance and recruitment // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2002. – Vol. 87, № 3-4. – P. 131-136.
65. Ikeda Y., Akbar F., Matsui H., Onji M. Characterization of antigen-presenting dendritic cells in the peripheral blood and colonic mucosa of patients with ulcerative colitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13, № 7. – P. 841-850.
66. Ikeda Y., Akbar S.M., Matsui H., Onji M. Antigen-presenting dendritic cells in ulcerative colitis // *J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37, suppl. 14. – P. 53-55.
67. Imler J., Hoffmann J. Toll receptors in innate immunity // *Trends in Cell Biology* 2002. – Vol. 17. – P. 304-311.
68. Introna M., Alles V.V., Castellano M. et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites // *Blood.* – 1996. – Vol. 87, N 5. – P. 1862–1872.

69. Itoh A., Iwase H., Takatani T. et al. Tonsillar IgA1 as a possible source of hypoglycosylated IgA1 in the serum of IgA nephropathy patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003 – Vol. 18, № 6. – P. 1108-1114.
70. Janeway C.A., Travers P. *Immunobiology. The immune system in health and disease.* – London, San Francisco, Philadelphia: Current Biology Ltd., 1996. – 580 p.
71. Jecker P., McWilliam A., Napoli S et al. Acute laryngitis in the rat induced by *Moraxella catarrhalis* and *Bordetella pertussis*: number of neutrophils, dendritic cells, and T and B lymphocytes accumulating during infection in the laryngeal mucosa strongly differs in adjacent locations // *Pediatr. Res.* – 1999. – Vol. 46, № 6. – P. 760-766.
72. Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S. et al. Salivary growth factors in health and disease // *Adv. Dent. Res.* – 2000. – Vol. 14, N 5 – P. 99–102.
73. Kaiserlian D., Etchart N. Entry sites for oral vaccines and drugs: A role for M cells, enterocytes and dendritic cells? // *Semin. Immunol.* – 1999. – Vol. 11, № 3. – P. 217-224.
74. Kerakawauchi H., Kurono Y., Mogi G. Immune responses against *Streptococcus pyogenes* in human palatine tonsil // *Laryngoscope.* – 1997. – Vol. 107, № 5. – P. 634-639.
75. Kiyono H., Kweon M.N., Hiroi T., Takahashi I. The mucosal immune system: from specialized immune defense to inflammation and allergy // *Acta Odontol. Scand.* – 2001. – Vol. 59, № 3. – P. 145-153.
76. Kraehenbuhl J.P., Neutra M.R. Epithelial M cells: differentiation and function // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 301-332.
77. Kusakari C., Nose M., Takasaka T. et al. Immunopathological features of palatine tonsil characteristic of IgA nephropathy: IgA1 localization in follicular dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – Vol. 95, № 1. – P. 42-48.
78. Lai M.T., Ohmichi T., Miyahara S. et al. Superoxide dismutases in human palatine tonsils // *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*. – 1996. – Vol. 523. – P. 120-123.
79. Shukia O.K., Mahajan A., Pandey S. et al. A study of free radicals and scavenging enzyme in tonsillitis // *Boll. Chim. Farm.* – 1996. – Vol. 135, № 11. – P. 653-655.
80. Lawler J., McHenry K., Duquette M., Derick L. Characterization of human thrombospondin-4 // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 2809–2814.
81. Li M. et al. An essential role of the NF- κ B/toll-like receptor (TLR) pathway in induction of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 7128-7135.
82. Lilja M., Silvola J., Bye H.M., Raisanen S., Stenfors L.E. SIgA- and IgG-coated *Streptococcus pyogenes* on the tonsillar surfaces during acute tonsillitis // *Acta Otolaryngol.* – 1999. – Vol. 119, № 6. – P. 718-723.
83. Lycke N., Holmgren J. Strong adjuvant properties of cholera toxin on gut mucosal immune responses to orally presented antigens // *Immunology.* – 1986. – Vol. 59. – P. 301-308.
84. Lycke N., Bromander A.K., Ekman L. et al. Cellular basis of immunomodulation by cholera toxin in vitro with possible association to the adjuvant function in vivo // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 142. – P. 20-27.
85. Mahida Y.R., Ceska M., Effenberger F. et al. Enhanced synthesis of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 in active ulcerative colitis // *Clin. Sci.* – 1992. – Vol. 82. – P. 273-275.
86. Makala L.H., Suzuki N., Nagasawa H. Peyer's patches: organized lymphoid structures for the induction of mucosal immune responses in the intestine // *Pathobiology.* – 2002-2003. – Vol. 70, № 2. – P. 55-68.
87. Makori N., Tarantal A.F., Lej F.X. et al. Functional and morphological development of lymphoid tissues and immune regulatory and effector function in rhesus monkeys: cytokine-secreting cells, immunoglobulin-

- secreting cells, and CD5(+) B-1 cells appear early in fetal development // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 140-153.
88. May M.J., Ghosh S. Signal transduction through NF- κ B // *Immunol. Today.* – 1998. – Vol. 19. – P. 80-88.
89. McGhee J.R., Mestecky J., Dertzbaugh M.T. et al. The mucosal immune system: From fundamental concepts to vaccine development // *Vaccine.* – 1992. – Vol. 10. – P. 75-88.
90. McDonald K.J., Cameron A.J., Allen J.M., Jardine A.G. Expression of Fc alpha/mu receptor by human mesangial cells: a candidate receptor for immune complex deposition in IgA nephropathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol. 290, № 1. – P. 438-442.
91. Medzhitov R., Janeway C.A. Decoding the pattern of self and nonself by the innate immune system // *Science.* – 2002. – Vol. 296. – P. 298-300.
92. Mevio E., Perano D., De Amici M. et al. Chronic tonsillitis in children: activation of polymorphonuclear cells from peripheral blood and tonsillar tissue. In vitro production of MPO, ECP and EPX // *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*. – 1996. – Vol. 523. – P. 101-104.
93. Mosher D.F. Assembly of fibronectin into extracellular matrix // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 1993. – Vol. 3. – P. 214-222.
94. Nishikawa Y., Shibata R., Ozono Y. et al. Streptococcal M protein enhances TGF-beta production and increases surface IgA-positive B cells in vitro in IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, № 6. – P. 772-777.
95. O'Neill L.A.J. Toll-like receptor signal transduction and tailoring of innate immunity: a role for Mal // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 296-300.
96. Okamura T., Morimoto M., Yamane G., Takahashi S. Langerhans' cells in the murine oral mucosa in the inductive phase of delayed type hypersensitivity with 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 134, № 2. – P. 188-194.
97. Olofsson K., Hellstrom S., Hammarstrom M.L. The surface epithelium of recurrent infected palatine tonsils is rich in gammadelta T cells // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 111, № 1. – P. 36-47.
98. Omeis I.A., Hsu Y.C., Perin M.S. Mouse and human neuronal pentraxin 1 (NPTX1): conservation, genomic structure, and chromosomal localization // *Genomics.* – 1996. – Vol. 36. – P. 543-545.
99. Osth K., Strindelius L., Larhed A. et al. Uptake of ovalbumin-conjugated starch microparticles by pig respiratory nasal mucosa in vitro // *J. Drug Target.* – 2003. – Vol. 11, № 1. – P. 75-82.
100. Owens R.L., Jones A.L. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches, an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles // *Gastroenterology.* – 1974. – Vol. 66. – P. 189-203.
101. Pawankar R., Okuda M. A comparative study of the characteristics of intraepithelial and lamina propria lymphocytes of the human nasal mucosa // *Allergy.* – 1993. – Vol. 48, № 2. – P. 99-105.
102. Pawankar R.U., Okuda M., Okubo K., Ra C. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152, № 6, Pt 1. – P. 2049-2058.
103. Pawankar R.U., Okuda M., Suzuki K., Okumura K., Ra C. Phenotypic and molecular characteristics of nasal mucosal gamma delta T cells in allergic and infectious rhinitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153, № 5. – P. 1655-1665.
104. Ponomarev L.E., Khanferian R.A., Borovikov O.V. The state of antigen-dependent immunity system in children with chronic tonsillitis // *Vestn. Otorinolaringol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 32-34.
105. Potts J.R., Campbell I.D. Fibronectin structure and assembly // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1994. – Vol. 6. – P. 648-655.

106. Quaranta V., Bilban M., Frasier F. et al. Cell migration across basement membranes in tissue remodelling and cancer // *The Scripps Res. Inst. Sci. Rep.* – 1998/1999. – Vol. 25. – P. 43–44.
107. Quiding-Järbrink M., Granström G., Nordström I., Holmgren J., Czerkinsky C. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63, № 3. – P. 853–857.
108. Ramirez C., Gebert A. Vimentin-positive cells in the epithelium of rabbit ileal villi represent cup cells but not M-cells // *J. Histochem. Cytochem.* – 2003. – Vol. 51, № 11. – P. 1533–1544.
109. Roux M.E., Marquez M.G., Olmos S., Frecha C.A., Florin-Christensen A. Compartmentalisation between gut and lung mucosae in a model of secondary immunodeficiency: effect of thymomodulin // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 151–156.
110. Salvi S., Holgate S.T. Could the airway epithelium play an important role in mucosal immunoglobulin A production? // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – Vol. 29, № 12. – P. 1597–1605.
111. Sansonetti P.J., Phalipon A. M cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: mechanisms of interaction, consequences for the disease process // *Semin. Immunol.* – 1999. – Vol. 11, № 3. – P. 193–203.
112. Sato Y., Hotta O., Taguma Y. et al. IgA nephropathy with poorly developed lymphoepithelial symbiosis of the palatine tonsils // *Nephron.* – 1996. – Vol. 74, № 2. – P. 301–308.
113. Sato Y., Hotta O., Taguma Y. et al. Reduced reticulation of palatine tonsils with IgA nephropathy // *Acta Otolaryngol. Suppl.* – 1996a. – Vol. 523. – P. 189–192.
114. Sechler J.L., Corbett S.A., Wenk M.B., Schwarzbauer J.E. Modulation of cell-extracellular matrix interactions // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 857. – P. 143–154.
115. Shibuya A., Sakamoto N., Shimizu Y. et al. Fc alpha/mu receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 441–446.
116. Shukia O.K., Mahajan A., Pandey S. et al. A study of free radicals and scavenging enzyme in tonsillitis // *Boll. Chim. Farm.* – 1996. – Vol. 135, № 11. – P. 653–655.
117. Shull M.M., Kier A.B., Diebold R.J., Yin M., Doetschman T. // *Overexpression and knockout of cytokines in transgenic mice.* – London: Academic Press, 1994. – P. 135–159.
118. Soane M.C., Jackson A., Maskell D. et al. Interaction of *Bordetella pertussis* with human respiratory mucosa in vitro // *Respir. Med.* – 2000. – Vol. 94, № 8. – P. 791–799.
119. Steele C., Fidel P.L. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, N 2. – P. 577–583.
120. Suzuki S., Fujieda S., Sunaga H. et al. Synthesis of immunoglobulins against *Haemophilus parainfluenzae* by tonsillar lymphocytes from patients with IgA nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000 – Vol. 15, № 5. – P. 619–624.
121. Suzuki S., Oldberg A., Hayman E.G. et al. Complete amino acid sequence of human vitronectin deduced from cDNA. Similarity of cell attachment sites in vitronectin and fibronectin // *EMBO J.* – 1985. – Vol. 4. – P. 2519–2524.
122. Szpaderska A.M., Zuckerman J.D., DiPietro L.A. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds // *J. Dent. Res.* – 2003. – Vol. 82, № 8. – P. 621–626.
123. Tak P.P., Firestein G.S. NF- κ B: a key role in inflammatory diseases // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107. – P. 7–11.
124. Thoree V.C., Golby S.J., Boursier L. et al. Related IgA1 and IgG producing cells in blood and diseased mucosa in ulcerative colitis // *Gut.* – 2002. – Vol. 51, № 1. – P. 44–50.

125. Thurnheer M.C., Zuercher A.W., Cebra J.J., Bos N.A. B1 cells contribute to serum IgM, but not to intestinal IgA, production in gnotobiotic Ig allotype chimeric mice // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170, № 9. – P. 4564-4571.
126. Triantafilou M., Triantafilou K. Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 301-305.
127. Underhill D., Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 103-110.
128. Vasselon T., Detmers P.A. Toll receptors: a central element in innate immune responses // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 1033-1041.
129. Villarrubia N., León F., Bootello A. T gamma-delta lymphocytes and their role in hypersensitivity processes in the digestive and respiratory mucosa // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2002. – Vol. 30, № 5. – P. 273-282.
130. Weise JB, Meyer JE, Helmer H, Wittrock H, Maune S. A newly discovered function of palatine tonsils in immune defence: the expression of defensins // *Otolaryngol. Pol.* – 2002. – Vol. 56, № 4. – P. 409-413.
131. Wu H.Y., Nguyen H.H., Russell M.W. Nasal lymphoid tissue (NALT) as a mucosal immune inductive site // *Scand. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 46, № 5. – P. 506-513.
132. Wu H.Y., Nikolova E.B., Beagley K.W., Russell M.W. Induction of antibody-secreting cells and T-helper and memory cells in murine nasal lymphoid tissue // *Immunology.* – 1996. – Vol. 88, № 4. – P. 3493-3500.
133. Yamamoto S., Kiyono H., Yamamoto M. et al. A nontoxic mutant of cholera toxin elicits Th2-type responses for enhanced mucosal immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 5267-5272.
134. Yamanaka N., Yokoyama M., Kawaguchi T. et al. Role of gamma delta-T cells in the palatine tonsil // *Acta Otolaryngol. Suppl. (Stockh.).* – 1996. – Vol. 523. – P. 90-93.
135. Yokoyama Y., Harabuchi Y. Decreased serum and pharyngeal antibody levels specific to streptococcal lipoteichoic acid in children with recurrent tonsillitis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2002. – Vol. 63, № 3. – P. 199-207.
136. Zuercher A.W., Cebra J.J. Structural and functional differences between putative mucosal inductive sites of the rat // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32, № 11. – P. 3191-3196.
137. Zuercher A.W., Coffin S.E., Thurnheer M.C. et al. Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168, № 4. – P. 1796-1803.
138. Zuercher A.W., Jiang H.Q., Thurnheer M.C. et al. Distinct mechanisms for cross-protection of the upper versus lower respiratory tract through intestinal priming // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169, № 7. – P. 3920-3925.