

МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ ТРАВНОГО ТРАКТУ:

ГУМОРАЛЬНІ І КЛІТИННІ ФАКТОРИ



Аліна Стасенко
канд. біол. наук,
завідувач
імунологічної
лабораторії
Інституту хірургії та
трансплантології
ім. О.О. Шалімова
АМН України,
м. Київ

Термін “місцевий імунітет” належить **А. Безредці**, одному з найближчих учнів Мечникова. Однак зміст, який вміщував у це поняття А. Безредка, з часом зазнав принципових змін.

За визначенням А. Безредки, **місцевий імунітет** — це нечутливість органа або якогось патогенного мікроорганізму, в той час як весь макроорганізм залишається чутливим до патогенної дії того самого агента. Природно, що з розвитком вчення про цілісність організму і нейрогуморальної регуляції різноманітних проявів його життєдіяльності уявлення А. Безредки не витримали випробувань часом.

Принципово інший зміст має поняття “місцевий імунітет” у 1970-ті рр.

Це складний комплекс захисних пристосувань різної природи, який сформувався у процесі еволюційного розвитку і забезпечує захист покривів організму, які безпосередньо контактують з навколишнім середовищем. Із цих позицій місцевий імунітет — невід’ємна і підпорядкована частина загального імунітету, — однієї з

систем гомеостазу організму, яка забезпечує його захист від чужих біологічних агентів, власних клітин зі зміненою генетичною інформацією і аутоантигенів.

Водночас, завдяки особливостям умов, за яких взаємодіють між собою захисні пристосування і біологічні агенти на поверхні слизових оболонок, а також унікальності структури і властивостей цих пристосувань, місцевий імунітет — досить окреслена і, певною мірою, автономна у своїх функціях система.

Доведено велике значення системи місцевого імунітету у запобіганні різним захворюванням, контролі “нормальної” мікрофлори, стримуванні проникнення у внутрішнє середовище різних антигенів, зокрема продуктових тощо. Тому вивчення закономірностей місцевого імунітету має важливе значення для удосконалення діагностики, профілактики і лікування захворювань травного каналу, а також для профілактики післяопераційних ускладнень на етапах хірургічного лікування.

Починаючи з досліджень А. Безредки, який на основі досліджень кишкових і шкірних інфекцій сформулював уявлення про відносну автономність місцевого імунітету, до цього часу виконано численні експериментальні і клініко-лабораторні роботи, присвячені вивченню *клітинних та гуморальних механізмів регіонарного імунітету*.

Останнім часом багато авторів констатували істотні відмінності в якісному і кількісному відношенні імуноглобулінів сироватки крові та секреторних рідин. Перші кількісні дослідження імуноглобулінів (*Ig*) в секреторних рідинах показали значну перевагу в них *IgA*. Вміст *IgM* у різних секретах коливається в широких межах. Хоча кількість його в секреторних рідинах зазвичай невелика, є підстави вважати, що цей клас імуногло-

булінів може деякою мірою брати на себе функції секреторного *IgA*. Крім *IgA*, в секреторних рідинах виявлено також *IgG*, причому в кишковому вмісті, сечі та інших секретах виявляються продукти протеолітичного розщеплення, нерідко в кількості, яка переважає кількість інтактного *IgG*.

До цього часу не з'ясовано функцію цих фрагментів у секреторних рідинах, незрозуміло, чи є вони продуктами натурального катаболізму імуноглобулінів, які підлягають знищенню, чи вносять певний вклад у формування місцевого специфічного захисту.

Підраховано, що приблизно 10—20% *IgA*, виявлених у кишках, надходять з жовчі. Одна третина *IgA* в жовчі людини і тварин синтезується в печінці. Решта *IgA* жовчі, яка становить суміш мономерного і полімерного *IgA*, походить із сироватки. При цьому в жовчі переважає полімерна форма *IgA*, однак тільки половина їх містить секреторний компонент, як і в кишках. Близько 50% димерного *IgA* жовчі людини звичайно походить із плазми крові.

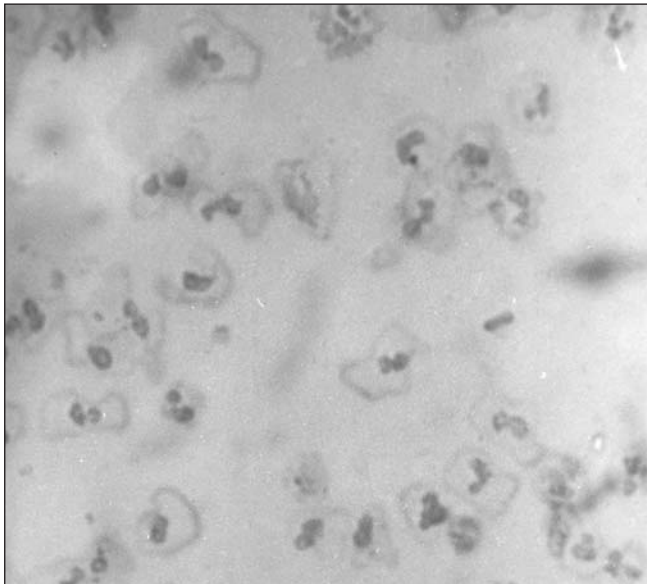


Рис. 1. Нейтрофіли перитонеальної рідини

Основний захист слизових оболонок шлунково-кишкового тракту проти патогенної дії інфекційно-токсичних агентів здійснюється антитілами локального походження. У слизовій оболонці кишки здорових людей 70-90% імуноцитів синтезують *IgA*. Локальна секреція імуноглобулінів може корелювати з загальною імунною реакцією або бути незалежною від неї.

Наведені вище дані дають підставу більшості авторів стверджувати існування **автономної системи локального синтезу імуноглобулінів**.

* *IgA*, *IgM*, *IgG* — три з відомих імуноглобулінів, що мають найбільше значення в місцевому імунітеті організму людини. *IgM* — найперший, що з'являється при інфекції в організмі людини; *IgA* — має найбільшу питому вагу (до 80%) серед антитіл; *IgG* — має найдовший час життя в секреторних рідинах організму людини. Кожний клас імуноглобулінів (*Ig*) характеризується своїми структурними і біологічними властивостями. Зокрема найскладніше зорганізований *IgM* — 5 субодиниць, відповідно *IgA* — 2 субодиниці, *IgG* — 1 субодиниця.

При цьому, зрозуміло, слід враховувати, що певна частина імуноглобулінів може потрапляти в секреті шляхом трансфузії із сироватки крові, особливо у разі запальних процесів, коли збільшується проникність судинних стінок. Ступінь трансудації залежить від стану слизових оболонок і може значно коливатися. Також імовірно є і обернена ситуація: перехід в сироватку крові секреторного *IgA*, причому середній нормальний вміст секреторного *IgA* в сироватці крові становить приблизно 3,4%.

Отже, немає сумніву в тому, що організм в числі інших факторів імунного захисту має місце, а також певною мірою автономну систему синтезу антитіл, які безсумнівно, забезпечують суттєву захисну функцію. Особливий інтерес становить вивчення секреторних імуноглобулінів з точки зору їхньої участі у створенні місцевого імунітету проти ряду інфекційних захворювань. Імуноглобуліни секретів у ряді випадків адекватніше відображують перебіг патологічних процесів в органах.

Під час хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту підвищується локальний синтез секреторних *IgA* і *IgM*. Вміст секреторних імуноглобулінів під час захворювань органів травлення збільшується не тільки в секретах — жовчі, кишковому вмісті, слині, але й у периферичній крові. Цьому сприяє ураження гепатоцитів, які виконують функцію "насосу" у транспорті полімерного *IgA*, а також збільшення проникності судинної стінки.

Відомо, що різні сироваткові фактори відіграють велику роль в інактивації збудників гнійного процесу. Це відноситься переважно до

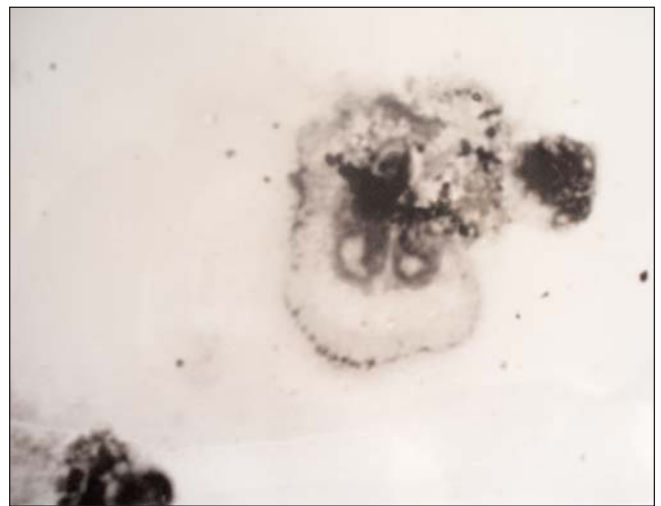


Рис. 2. Фагоцитуючий нейтрофіл

комплемента та імуноглобулінів, які беруть участь у прямій інактивації мікробів і фагоцитозі. Крім факторів гуморального імунітету, про який ми маємо певні, хоча і неповні дані, існують ще й клітинні фактори регіонарного імунітету, відомості про які вкрай обмежені, що пов'язано зі складністю виділення цих клітин для подальшого вивчення.

Лімфоцити — найчисленніший тип клітин лімфатичних вузлів, пейєрових бляшок кишечника та білої пульпи селезінки, тому вони по праву вважаються основними компонентами цих органів. Кожний лімфоїдний орган має лімфоїдний компартамент строго певного розміру та складу, що відображає ступінь потреби цього органу у тих чи інших клітинах. Скажімо, у селезінці та пейєрових бляшках кишечника переважають лімфоцити, відповідальні, головним чином, за розвиток гуморального імунітету у клітині. Популяції певних ефекторних клітин локалізуються по-різному. *IgA*-секреторні плазматичні клітини розташовуються, в основному, у слизових оболонках; клітини ж, секретуючі *IgG* та *IgM*, — у тканинах, що не містять слизових оболонок.

Більшість зрілих лімфоцитів безперервно циркулює між різноманітними лімфоїдними органами та іншими тканинами організму, потрапляючи туди з лімфи та кров'яного русла. Такі лімфоцити називають рециркулюючими, оскільки вони надходять з кров'яного русла в лімфоїдні органи. Більшість з яких, зрештою, повертаються у кров'яне русло, де цикл відновлюється.

Клітинні міграції відкривають лімфоцитам всіх типів доступ до будь-яких частин тіла і, що, очевидно, також важливо, сприяють встановленню міжклітинних взаємодій, необхідних для розвитку та регуляції імунної відповіді.

Під час міграції з судин в зону запалення Т-лімфоцити прикріплюються до ендотеліальних клітин. Результати різноманітних експериментальних досліджень показують, що майже близько 30-40% периферичних В- і Т-клітин оновлюються кожні три дні, а більшість В-клітин — у межах десяти днів. Тривалість життя лімфоцитів залежить від їх взаємодії з мікрооточенням.

Лейкоцити, здатні до активного руху, мігрують у тканини і є їхніми компонентами. Невипадково, тканинні лейкоцити, чи так звані "прибулі клітини" сполучної тканини вважаються активними учасниками багатьох фізіологічних і патологічних процесів. Кількість тканинних лейкоцитів змінюється в широких межах залежно від стану організму. Запальний процес, спричинений інвазією патогенного мікроба, призводить до накопичення у цій ділянці тканини великої кількості фагоцитуючих клітин, насамперед нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів. Тривалість перебування гранулоцитів у периферичному кров'яному руслі в середньому становить 8-12 годин. Найзначніша частина жит-

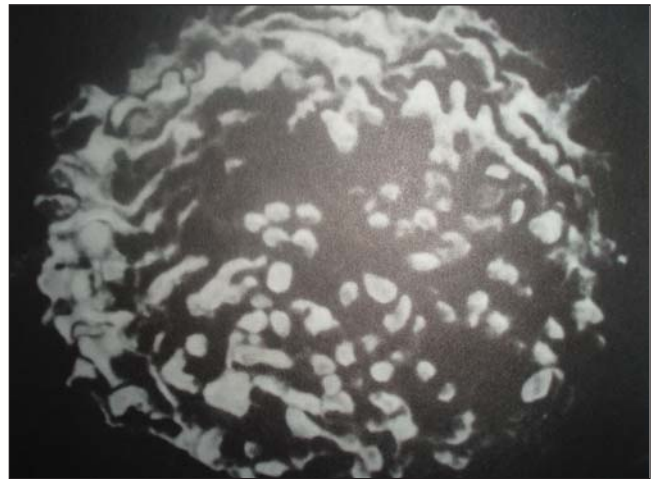


Рис. 3. В-лімфоцит
(електронна фотографія)

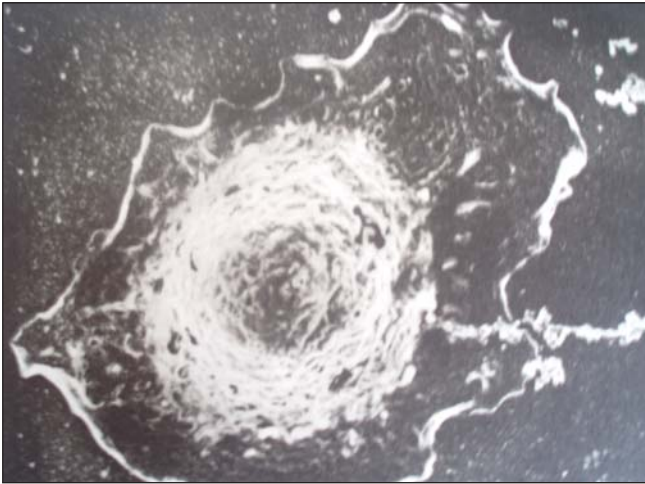
тедіяльності лейкоцитів відбувається у тканині. Це підкреслює важливість пізнання цього боку життєвого циклу лейкоцитів.

Останні дослідження показали, що сегментоядерні тканинні лейкоцити (СНЛ) інтенсивно мігрують у тканини тільки за наявності хемотаксичних факторів, що виникають під час запальних процесів. Крім того, проникнення нейтрофілів у ділянку запалення випереджає проникнення моноцитів — попередників тканинних макрофагів. Тільки хронічний процес характеризується більшою мірою залученням у місце запалення не нейтрофілів, а макрофагів.

Великий функціональний потенціал нейтрофілів у місці запалення, особливо на ранніх його етапах, значною мірою зумовлений тим, що у місці запалення нейтрофіли перебувають в активному стані. Це пов'язано насамперед з тим, що їх надходження до місця запалення стимульовано хемоаттрактантами, взаємодія яких із відповідними рецепторами приводить до активації не тільки хемотаксису, але й інших ефекторних функцій нейтрофілів. Важлива функція цитокінів у місці запалення — забезпечення здатності нейтрофілів максимально реалізувати свою антимікробну функцію. Безумовно, функціональне значення тканинних СНЛ істотно зростає в умовах патології, в осередках запалення, де вони здійснюють фагоцитоз.

Серед факторів природної резистентності фагоцитарна функція макрофагів (нейтрофільних лейкоцитів) є одним із найістотніших механізмів протиінфекційного захисту. Фагоцитоз становить реакцію загальнобіологічного значення, спрямовану не тільки на знищення мікробів, але й на підтримку гомеостазу під час як фізіологічних, так і патологічних станів.

Однією з особливостей функціональної діяльності тканинних СНЛ є їхня спроможність до секреції. Секреторна функція цих клітин тісно пов'язана з процесом фагоцитозу і зрештою також спрямована забезпечувати неспецифічну захисну реакцію організму. Цікаво, що в багатьох



**Рис. 4. Тканинний макрофаг
(електронна фотографія)**

випадках екзоцитоз або екстрений викид у міжклітинне середовище різноманітних бактерицидних речовин передусе фагоцитозу. На підставі багатьох фактів можна вважати, що екзоцитоз, за якого "викидаються" назовні основні бактерицидні речовини, є одним із найважливіших етапів функціонування тканинних СНЛ.

Таким чином, у тканинах нейтрофільні лейкоцити можуть функціонувати не тільки як фагоцити, але й як одноклітинні залози, виділяючи у міжклітинний простір бактерицидні речовини.

Нейтрофіл посідає центральні позиції в регуляції імунокомпетентних клітин, яка може відбуватися як за рахунок прямої взаємодії з останніми, так і опосередковано, шляхом секреції регуляторних факторів, зокрема і пептидної природи.

Нейтрофіл вважається регуляторною клітиною, яка по праву може бути названа одноклітинною залозою, що секретує високо- та низькомолекулярні пептиди. Ці пептиди беруть участь у каскадній сітці регуляції не тільки імуногенезу, але й інших систем, відповідальних за підтримання сталості внутрішнього середовища організму.

На підставі викладеного можна зробити висновок, що нейтрофільні лейкоцити виконують у тканинах цілий комплекс різноманітних функцій. Роль їх у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму — гомеостазу — значно зростає в умовах запалення.

Оцінка функціонального статусу нейтрофілів крові та запальних ексудатів розглядається як важливий спосіб дослідження імунологічного гомеостазу, як показник його порушень і резервних можливостей. Ідентифікація порушень фагоцитарного процесу є важливим завданням, яке необхідно для діагностики та прогнозу захворювання, для розробки адекватних методів його лікування та профілактики.

Як відомо, **головна роль імунної системи полягає в збереженні сталості внутрішнього середовища організму шляхом елімінації чужих агентів антигенної природи.** Імунна сис-

тема ШКТ (шлунково-кишкового тракту) не є винятком у цьому відношенні. Її головне завдання — запобігання проникненню мікроорганізмів і алергенів у слизову оболонку кишечника. Разом з тим імунна система ШКТ характеризується особливостями, які певною мірою відрізняють її від інших периферичних органів імунітету.

Насамперед, особливістю імунної системи ШКТ є те, що вона наявна у всіх хребетних, тобто еволюційно вона з'являється значно раніше, ніж інші органи імунітету. Крім того, центральні органи імунної системи в онтогенезі формуються із кишечної тканини, наприклад, тимус — із 3 і 4 глоткових кишень. Але завдяки унікальній спроможності імуноцитів до міграції і рециркуляції всі три основні групи імунної системи функціонують як єдине ціле, і лімфоїдні органи ШКТ найтісніше пов'язані з іншими компонентами цієї системи.

Другою особливістю імунної системи ШКТ є те, що вона перебуває в найтіснішому контакті з великим потоком мікробного і алергенного матеріалу, який потрапляє із просвіту кишечника, і вона практично є першим бар'єром на шляху цього потоку.

Шлунок, кишечник, печінка та інші органи відіграють важливу роль у захисті організму. Вони забезпечують імунітет і природну резистентність за допомогою специфічних і неспецифічних чинників. До неспецифічних гуморальних чинників захисту належать комплемент, лізоцим, лактоферин, інтерферон та ін. Органи травлення мають безпосереднє відношення до синтезу деяких компонентів комплементу, імуноглобулінів, їх катаболізму. При ураженнях шлунково-кишкового тракту різної природи спостерігається зміна вмісту комплементу, лізоциму, лактоферину в епітелії шлункових ямок, перешийка печери і залозистої зони слизової оболонки шлунка, кишечника.

Мікрофлора шлунково-кишкового тракту має дуже велике значення для функціонування імунної системи, відіграє велику роль у метаболізмі травних і лікарських речовин, розмноженні патогенних мікроорганізмів та ін.

Із сучасних позицій нормальна мікрофлора — мікробіота — якісне і кількісне співвідношення популяцій мікробів окремих органів і систем, які підтримують біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму хазяїна, необхідну для збереження здоров'я людини.

У кишечнику здорової людини існує понад 400 видів мікроорганізмів. Однак практичне значення мають лише деякі з них — аероби, біфідобактерії, еубактерії, факультативні анаероби, бактероїди, клостридії та ін. Спектр мікроорганізмів для кожного індивіда досить стійкий. Під час патологічних процесів в органах травлення склад мікрофлори може змінюватися.

При перевищенні деякої порогової величини токсичних факторів, які негативно діють на орга-

нізм, мікробіоценози виходять із стану рівноваги, що викликає мікроекологічні та імунні порушення. Це призводить до домінування умовно патогенних мікробів, посилення генетичного обміну і можливого формування клонів, котрі несуть гени резистентності до ліків і генетичні детермінанти “островів” патогенності, які асоційовані з адгезивними, цитотоксичними і ентеротоксичними властивостями бактерій. Дисбактеріоз є одним із чинників, які сприяють зриву імунологічної толерантності і розвитку аутоімунних реакцій.

Центральною фігурою хронічного запалення мононуклеарного типу є **макрофаги**. Всі вони об'єднані в систему, центр якої міститься у кістковому мозку, а периферія — практично в усіх органах. Зв'язок центру з периферією реалізується через кров. В нормі баланс між міграцією моноцитів із кісткового мозку в кров і їх виходом із крові в тканину з наступною диференціацією в макрофаги постійно підтримується.

У відповідь на стимул макрофаг (*Мф*) починає виділяти у позаклітинне середовище безліч речовин, необхідних для регуляції життєвих функцій, підтримання і відновлення гомеостазу. Частина з них має флогогенні властивості, тобто відноситься до *молекулярних ефекторів або медіаторів запалення*. Виділення речовин відбувається різними способами. Вони можуть надходити в середовище із фагосоми і фаголізосоми після їх злиття із зовнішньої мембранної клітини. Поряд з цим *Мф* здатний до істинної секреції. У цьому разі з нього виділяється вміст лізосомальних гранул, а процес може запускатися з рецепторів клітинної мембрани, незалежно від акту фагоцитозу.

Мф не тільки самі забезпечують гомеостаз, працюючи як його ефектори, але й допомагають організму подолати труднощі, які виникли, вийти із аварійної ситуації більш складним шляхом, мобілізуючи, “втягуючи” в роботу по відновленню структурно-функціональної цілісності інші клітинні системи. У всьому цьому проявляються регуляторні функції *Мф* у гомеостазі. Скажімо, *Мф* необхідні для: 1) регуляції функцій Т- і В-лімфоцитів та формування специфічного імунітету; 2) для регуляції еритро- і лейкопоезу; 3) модифікації гормонозалежних ефектів і резистентності до стресу. Цим переліком, природно, не обмежується регуляторна роль *Мф* у гомеостазі. Цілком ймовірно, внаслідок протеолізу вони можуть послужити джерелом багатьох біологічно активних пептидів, які модулюють функції інших типів клітин.

В “аварійній” ситуації число вільних *Мф* у порожнині може різко зростати. У цьому разі їхня діяльність, спрямована на відновлення гомеостазу, підсилюється. Так само підсилюється міграція *Мф* у осередок запалення, що формується. *Мф* із вогнища запалення відрізняються за рядом властивостей від *Мф*, попередників у тій тканині,

де запалення розвивається (від *Мф*-резидентів). Ці відмінності чітко проявляються, якщо порівнювати *Мф* черевної порожнини до і після стимуляції перитонеального ексудату.

Для розвитку патологічних імунних реакцій необхідно цілий комплекс факторів, серед яких провідну роль відіграють цитокіни, як універсальні регулятори міжклітинної взаємодії.

Цитокіни — різноманітна група внутрішньоклітинних сигнальних білків низькомолекулярної ваги. На цей час описано близько 300 молекул, які класифікують як цитокіни. Вони характеризуються численними біологічними діями: опосередковують клітинний ріст, рухомість, диференціацію або функціонування, заживання рани і відновлення, запалення й імунітет. Їхні функції регулюють як дистантність дії, так і тривалість локального і системного імунітету і запальну відповідь.

Цитокіни — сильнодійні пептиди або білки, які діють в концентрації 10^{-10} — 10^{-15} моль. Вони виробляються різноманітними тканинами й індивідуальними клітинами, включаючи Т-клітини, активовані макрофаги, гепатоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти і клітини центральної нервової системи.

В нормі цитокіни, які утворюються при первинній імунній відповіді, практично не надходять у кровообіг. У сироватці крові може міститись пікограмова кількість цитокінів, що недостатньо для виявлення системних ефектів. Але навіть якщо механізми, які стримують розповсюдження цитокінів у організмі, тимчасово долаються, тривалого їх накопичення у кровообігу не спостерігається у зв'язку з дуже високим темпом виведення через нирки. Тільки при патології вміст цитокінів у сироватці крові підвищується: наприклад, при інтенсивних і тривалих запальних процесах у крові накопичуються прозапальні цитокіни. Закономірним є локальне підвищення концентрації запальних цитокінів у осередках запалення.

Цитокіни спочатку діють у осередку запалення, виконуючи захисні функції. Невеликі концентрації медіаторів активують макрофаги, тромбоцити, молекули адгезії. Гострофазова реакція контролюється прозапальними медіаторами та їхніми антагоністами, такими як інтерлейкін (ІЛ)-4, ІЛ-10, розчинними рецепторами до фактору некрозу, які отримали назву протизапальних медіаторів. За рахунок підтримання балансу і контролюючих взаємовідносин між про- і протизапальними медіаторами в нормальних умовах створюються передумови для заживання ран, знищення патогенних мікроорганізмів, підтримання гомеостазу.

У випадку неспроможності регулювальних систем до підтримання гомеостазу деструктивні ефекти цитокінів і інших медіаторів починають домінувати, що призводить до формування віддалених вогнищ системного запалення, розвитку моно- і поліорганної дисфункції.