

УДК [616-097-053.1:616.34-008.87]:611.018.1

ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научным вопросам, заведующая лабораторией экологической иммунологии и регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 568 научных публикаций, в т. ч. 11 монографий

САМОДОВА Анна Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии и регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 60 научных публикаций, в т. ч. двух монографий

ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии и регуляторных механизмов иммунитета Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). Автор 87 научных публикаций

СООТНОШЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ И РЕАКЦИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В МУКОЗО-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

В работе дана оценка уровня выраженности реакций врожденного иммунитета в мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани в ответ на изменение состава населяющих слизистые микроорганизмов у практически здоровых людей и у лиц с воспалительными процессами желудочно-кишечного тракта. Показана возрастная динамика содержания онкофетальных антигенов в крови с преимущественным повышением уровня изучаемых гликопротеидов у лиц старше 60 лет. Установлено, что усиление щеддинга и, как следствие, накопление в сыворотке крови гликопротеидов муцинового типа являются результатом необходимости усиления протективной активности покровного эпителия слизистых. Содержание и состав клеток мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани пополняется миграцией нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, натуральных киллеров. Наиболее высокая активность фагоцитарной защиты клетками мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани слизистых регистрируется в желудочно-кишечном тракте, наиболее низкая активность фагоцитов установлена в системе мочевого выделения ($p < 0,01$). Превышение физиологического порога концентраций симбионтов и продуктов их жизнедеятельности способствует развитию реакции врожденного иммунитета в тканях барьерных органов. Показано, что уровень активности фагоцитов, в частности нейтрофилов, регулируется концентрацией микроорганизмов на поверхности барьерных органов и увеличение их уровня способствует активизации миграции нейтрофильных гранулоцитов из кровеносного русла, хемотаксису, адгезии, дегрануляции и поглощению. Усиление

секреторной активности нейтрофилов обеспечивает формирование клеточного паракринного сообщества в мукозо-ассоциированной ткани. В тех случаях, когда врожденный иммунитет не справляется с патогенным влиянием микрофлоры, данное паракринное сообщество клеток инициирует развитие специфических реакций адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: цитокины, мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань, микрофлора, гранулоциты, моноциты, лимфоциты, фагоцитоз, микрофлора.

В современных условиях, когда в этиологии воспаления основное значение приобретают условно-патогенные микроорганизмы и растет значимость аутоинфекций, особенно остро встает вопрос о механизмах формирования иммунологической толерантности к представителям нормальной микрофлоры и причинах нарушения этих симбиотических взаимоотношений.

В организме человека находится более 500 видов микроорганизмов, а общая масса симбионтов взрослого человека достигает 6 кг. Микроорганизмы населяют кожу и слизистые оболочки, образуя своеобразную биопленку, защищающую от внедрения посторонних микроорганизмов на основе антагонизма и являющуюся одновременно средой, благоприятной для размножения населяющих человека представителей микромира [1–3].

муноферментного анализа определяли содержание гликопротеидов (РЭА, СА 19-9, СА 72-4, СА 125, СА 15-3) и IL-1 β и IgA. Оценку состава и количества микрофлоры производили при помощи микроскопии и бактериологическими методами.

Результаты и обсуждение. Гликопротеины муцинового типа (известные как онкофетальные антигены) являются гликопротеинами и поверхностными антигенами покровного эпителия слизистых, в межтканевом пространстве и крови появляются путем шеддинга [4–6]. Имеются сведения о том, что они содержат значительные концентрации иммуноглобулинов [7]. Содержание данных гликопротеидов увеличивается с возрастом (табл. 1).

У клинически здоровых на момент обследования людей старше 60 лет в 16,66 % случаев отмечаются повышенные концентрации РЭА,

Таблица 1

ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ ПОВЫШЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ОНКОФЕТАЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ОБСЛЕДУЕМЫХ, чел./%

Исследуемые параметры	45–59 лет, n = 58	60–74 лет, n = 36	75–89 лет, n = 39	Старше 90 лет, n = 36
РЭА	4/6,89	6/16,66	5/12,82	4/11,11
СА 19-9	3/5,17	2/5,56	3/7,89	2/5,56
СА 72-4	2/3,45	2/5,56	2/5,12	1/2,78
СА 125	5/8,622	4/11,11	3/7,68	3/8,33
СА 15-3	3/5,17	5/13,88	2/5,12	3/8,33

Материал и методы. Обследовали больных и практически здоровых людей. Исследовали кровь, отделяемое слизистых оболочек (прямой кишки, задней стенки глотки), кал, мочу и грудное молоко. Цитограмму, фагоцитоз изучали в мазках, которые фиксировали по Май-Грюнвальду и окрашивали по Романовскому-Гимзе; подсчет производили из расчета на 100 клеток при увеличении в 900 раз. В сыворотке крови методом им-

в то время как в группе обследуемых 45–59 лет частота регистрации повышенных уровней РЭА была в 2,5 раза меньше. В дальнейшем с возрастом увеличение этого показателя не выявляется. Частота регистрации повышенного содержания в крови СА19-9, образующегося в пищеварительном тракте, протоках поджелудочной железы и печени, а также в эпителиальных клетках бронхов, наиболее высока в возрастной груп-

пе обследуемых лиц 75–89 лет. СА 72-4, как и СА 19-9, продуцируется эпителием органов желудочно-кишечного тракта; повышенные его уровни содержания заметно увеличиваются в период с 60 до 89 лет. СА 15-3 и СА 125 также являются продуктом эпителия желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и поверхностным антигеном покровного эпителия протоков молочных желез. Наиболее часто повышенные их концентрации регистрировали у обследуемых 60–74 лет (табл. 2).

синтезом данного гликопротеида эпителием кишечника.

Повышение активности шеддинга дифференцировочных антигенов эпителиальных клеток с увеличением их концентраций в крови у клинически здоровых на момент обследования людей ассоциировано с повышенным уровнем активности покровного эпителия слизистых, с необходимостью более высокой степени защиты барьерных тканей. И действительно, содержание гликопротеинов в сыворотке крови

Таблица 2

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ОНКОФЕТАЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА, М±m

Исследуемые параметры, пределы нормы	45–59 лет, n = 58	60–74 лет, n = 36	75–89 лет, n = 39	Старше 90 лет, n = 36
РЭА (до 5 нг/мл)	1,96±0,14	2,54±0,18*	2,08±0,26	1,97±0,19
СА 19-9 (до 30 ед./мл)	16,39±0,52	23,14±0,73**	19,36±0,69*	18,95±0,75
СА 72-4 (до 3 нг/мл)	0,38±0,05	0,78±0,11**	0,42±0,07**	0,45±0,09
СА 125 (до 30 ед./мл)	9,38±0,32	8,36±0,55	7,24±0,64	7,46±0,47
СА 15-3 (до 22 ед./мл)	7,65±0,38	9,74±0,43	8,35±0,51	7,22±0,47

Примечание: достоверность различий при сравнении с возрастной группой 45–59 лет: *p < 0,05; **p < 0,01.

Динамика изменения среднего содержания онкофетальных антигенов характеризуется четким повышением концентрации у лиц группы 60–74 лет. Обращают на себя внимание более значимые концентрации СА19-9 по сравнению с содержанием других изучаемых в работе маркеров, что, вероятно, может быть объяснено наличием липидного компонента в его составе и преимущественным

заметно различия в зависимости от локализации воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте (табл. 3).

Как видно из представленных данных, наиболее высокий уровень шеддинга гликопротеидов наблюдается при колитах без существенных различий их концентраций в случаях наслоения аутоиммунных реакций при колите Крона. При ограничении локализации патологического

Таблица 3

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ОНКОФЕТАЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, М±m

Исследуемые параметры, среднее содержание антигенов	Гастрит, n = 65	Энтерит, n = 42	Колит, n = 83	Колит Крона, n = 21
РЭА, > 5 нг/мл	1,74±0,23/3	2,68±0,21/2	3,35±0,28/7	3,98±0,21/5
СА 19-9, >30МЕ/мл	16,34±0,57/2	19,67±0,83/3	27,34±0,54/18	29,75±0,69/5
СА 72-4, >3 нг/мл	0,53±0,11/3	0,95±0,16/3	1,96±0,12/11	2,34±0,33/4
СА 15-3, >22 МЕ/мл	6,97±0,23/2	8,56±0,38/1	13,47±0,35/7	13,92±0,27/3

Примечание: число после дроби – количество человек в данной группе, у которых изучаемый параметр выше нормы.

процесса слизистой желудка концентрации всех изучаемых в данной работе онкофетальных гликопротеидов были наименьшими; при воспалительных процессах слизистой тонкого кишечника содержание гликопептидов выше. В литературе описаны факты значительного повышения содержания мукополисахаридов в покровном эпителии, что, по мнению авторов, повышает сопротивляемость атрофичной слизистой оболочки и тем самым является защитным фактором по отношению к термическому, механическому, химическому и инфекционному воздействию [8]. Таким образом, можно полагать, что повышение концентраций в крови гликопротеинов муцинового типа с увеличением возраста и при заболеваниях кишечного тракта связано с необходимостью более эффективной защиты со стороны покровного эпителия слизистых путем активизации эпителиоцитов, неспецифических функций барьерных органов и местных реакций иммунитета.

С возрастом увеличивается и сорбционная способность эпителия (цитoadгезия) слизистых оболочек. Так, в 45–59 лет среднее количество бактерий на клетку эпителия слизистой толстого кишечника составляет $125,34 \pm 11,36$ бакт./кл., у возрастной группы 60–74 лет уровень сорбированных бактерий возрастает до $154,27 \pm 12,43$ бакт./кл, оставаясь в дальнейшем практически на этом же уровне в возрасте 75–89 лет и более 90 лет ($159,54 \pm 13,83$ и $149,36 \pm 14,54$ бакт./кл. соответственно). В цитологических исследованиях такие клетки называют еще сигнальными, ибо при воспалении бактериальной этиологии активность сорбции резко возрастает на фоне повышения концентраций микрофлоры. Однако вряд ли повышение сорбционной способности покровного эпителия связано только с увеличением концентрации микроорганизмов на покровных тканях. Дело в том, что уровень сорбционной способности эпителия слизистых практически одинаков в отношении не только живых, но и мертвых микроорганизмов, а активность сорбции бактерий на эпителиоцитах ассоциируется с выработкой этими клетками ИЛ-1 β , ФНО-альфа и каспазы-1 [9].

Дефицит сорбционной способности эпителия (<50 бакт./кл.) выявлен у практически здоровых лиц в $15,68 \pm 1,13$ %; частота его регистрации у больных с синдромом раздраженного толстого кишечника заметно выше ($19,23 \pm 1,28$ %), при колите Крона снижение активности сорбции бактерий эпителиальными клетками резко возрастает до $26,32 \pm 1,39$ % ($p < 0,01$). Имеется четкая прямая взаимосвязь активности фагоцитарной защиты с сорбционной способностью эпителия ($r = 0,61$), а также с содержанием sIgA ($r = 0,53$). Взаимосвязь уровней фагоцитарной защиты и сорбционной активности эпителия вполне понятна, поскольку сорбция на клетке является одним из этапов фагоцитоза. Зависимость сорбционной способности эпителия от иммуноглобулинов класса А может быть объяснена с нескольких позиций. Клетки врожденного иммунитета мукозо-ассоциированной ткани слизистых оболочек (макрофаги (CD11b+), дендритные клетки (CD103+, CD11c/CD11b+) и лимфоциты (ILC) контролируют синтез полипотентного IgA посредством противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TGF- β [10, 11]. Имеются и прямые доказательства усиления сорбционной способности эпителия иммуноглобулинами данного класса с помощью ферментной системы APRIL эпителиальных клеток слизистой человека [12].

В каловых массах практически здорового взрослого человека содержится 10^{6-8} различных клеток/мл, при патологических процессах (колит, энтерит) содержание клеток резко повышается до 10^{8-12} кл./мл. В клеточном составе каловых масс преобладают клетки эпителия, лимфоциты составляют в среднем $15,25 \pm 1,23$ %, ретикулярных клеток в норме несколько меньше – $13,25 \pm 0,87$ %, макрофаги составляют всего $6,42 \pm 0,51$ %, плазматические клетки встречаются редко – $2,37 \pm 0,34$ %. При патологии желудочно-кишечного тракта увеличивается удельный вес всех типов клеток, в т. ч. нейтрофильных лейкоцитов (с $3,16 \pm 0,21$ до $19,46 \pm 1,17$ %), лимфоцитов, ретикулярных и плазматических клеток. При наличии синдрома раздраженного толстого кишечника доля лимфоцитов в составе клеток кала в среднем соста-

вила $22,85 \pm 1,04$ %, при колите Крона удельный вес лимфоцитов увеличивается до $31,28 \pm 1,13$ %, а содержание плазматических клеток – до $18,46 \pm 0,39$ %. Содержание плазматических клеток резко возрастает при паразитарных инвазиях ($22,35 \pm 1,42$ %); хронические поражения кишечника сопровождается появлением в составе цитограммы клеток раздражения (до $2,86 \pm 0,13$ %).

В грудном молоке содержится достаточно много клеток матери; в физиологических условиях содержание клеток в грудном мо-

по этому вопросу, имеются сведения о наличии в составе лимфоцитов грудного молока человека фенотипов активированных Т-клеток CD3+CD25+, $\gamma\beta$ Т-лимфоцитов и плазматических клеток [13].

Фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов мукозо-ассоциированной неорганизованной лимфоидной ткани барьерных органов у практически здорового человека значительно различается в зависимости от характера исследуемых экскретов (табл. 4).

Таблица 4

ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК В МАЗКАХ ОТДЕЛЯЕМОГО СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ, М±m

Исследуемые параметры		Системы органов		
		пищеварения, n = 54	дыхания, n = 62	мочевыделения, n = 49
Нейтрофилы	Доля активных клеток	$58,34 \pm 1,86$	$52,27 \pm 1,53$	$48,52 \pm 1,93$
	Фагоцитарное число	$14,86 \pm 0,64$	$6,34 \pm 0,47$	$1,73 \pm 0,39$
Моноциты	Доля активных клеток	$41,27 \pm 2,03$	$39,85 \pm 1,76$	$35,12 \pm 1,89$
	Фагоцитарное число	$15,34 \pm 0,73$	$8,15 \pm 0,61$	$2,16 \pm 0,55$
Сорбционная способность эпителия		$189,13 \pm 29,41$	$106,24 \pm 22,56$	$87,14 \pm 21,52$

локе практически здоровых родильниц составило 10^{4-6} кл./мл; при выделении из молока *St. aureus* концентрация клеток увеличивается до 10^{6-9} . Цитограмма представлена клетками эпителия протоков ($65,83 \pm 2,12$ %), макрофагами-моноцитами ($11,54 \pm 0,43$ %), лимфоцитами ($15,44 \pm 0,39$ %) и нейтрофильными гранулоцитами ($5,58 \pm 0,27$ %). При наличии в грудном молоке золотистого стафилококка увеличен удельный вес нейтрофильных гранулоцитов в 3–3,5 раза (до $21,34 \pm 0,56$ %), макрофагов (до $19,83 \pm 0,59$ %) и лимфоцитов ($27,86 \pm 0,78$ %). При этом заметно увеличивается содержание клеток с морфологической характеристикой ретикулярных клеток (с $4,23 \pm 0,12$ до $11,43 \pm 0,48$ %). В наших исследованиях лимфоциты грудного молока были представлены фенотипами CD3+ и CD4+ (соответственно $46,82 \pm 1,73$ и $31,16 \pm 1,24$ %), в значительно меньшем количестве выявляли активированные Т-клетки фенотипов CD3+CD25+ ($11,34 \pm 0,52$ %), CD3+HLADR II ($8,56 \pm 0,49$ %) и CD3+CD71+ ($5,34 \pm 0,31$ %). В единственной работе, которую нам удалось обнаружить

Наиболее высокая активность фагоцитарной защиты клетками мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани слизистых регистрируется в желудочно-кишечном тракте, наиболее низкая активность фагоцитов установлена в системе мочевого выделения ($p < 0,01$). Такая же закономерность проявляется в отношении фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов ($p < 0,01-0,001$). Интенсивность фагоцитоза по фагоцитарному числу повторяет указанные закономерности. Установлена прямая зависимость активности фагоцитоза от сорбционной способности эпителиоцитов ($r = 0,71$), нейтрофилов и моноцитов ($r = 0,53$) и менее значимая взаимосвязь содержания фагоцитирующих клеток от концентрации бактерий в исследуемом содержимом (соответственно $r = 0,48-0,41$). Складывается впечатление, что уровни активности фагоцитов, особенно это касается нейтрофилов, зависят от концентраций микроорганизмов на поверхности барьерных органов и регулируются функциональным состоянием клетки в паракринном сообществе. Вероятнее всего,

колебания концентраций микроорганизмов изначально определяют концентрацию клеток, способных к фагоцитозу. Другими словами, увеличение концентраций симбионтов и продуктов их жизнедеятельности приводит к активизации взаимодействия нейтрофилов с помощью интегринов с эндотелиоцитами, миграции нейтрофилов из кровеносного русла, хемотаксису, адгезии, дегрануляции и поглощению. Нейтрофилы секретируют TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 и колониестимулирующие факторы, которые формируют клеточное паракринное сообщество в мукозо-ассоциированной ткани слизистой в ответ на возросшие концентрации нормальной микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности. Вслед за нейтрофильными гранулоцитами в очаги неблагополучия устремляются моноциты/макрофаги и натуральные киллеры.

Моноциты/макрофаги в слизистых и биопленках представлены двумя фенотипами – CD14+CD16+ DR+ и CD14+CD16+DR+CD16 (Fc γ RIII), рецептор к Fc Ig присутствует не только на макрофагах, но и натуральных киллерах, тучных клетках и нейтрофилах [14–16]. CD16+ играют роль в реализации врожденного иммунитета, CD16- могут быть антигенпредставляющими клетками [17, 18]. Экспрессия CD16 ассоциирована секрецией клеткой высоких концентраций TNF, IL-6, IL-8 и INF γ [19], которые разрушают клеточные микроорганизмы и эпителиоциты, их содержащие. CD16+ и CD16- моноциты индуцируют пролиферацию Т-лимфоцитов [20] и фактически инициируют развитие местных реакций адаптивного иммунитета.

Выводы. Представленные в данной работе сведения говорят о том, что реакции врожденного иммунитета в тканях барьерных органов развиваются в ответ на превышение физиологического порога концентраций симбионтов и продуктов их жизнедеятельности. Реакции направлены на создание механического и хи-

мического барьера для проникновения продуктов жизнедеятельности микрофлоры через слизистые оболочки. Известно, что проникновение продуктов деятельности микрофлоры через слизистые оболочки возможно параклеточно, через бокаловидные клетки эпителия и М-клетки (microfold), представляющие собой клетки эпителия, предназначенные для везикулярного транспорта, которому способствуют полипотентные IgA [21, 22]. Провоспалительные цитокины, с одной стороны, усиливают параклеточную проницаемость [22, 23], с другой стороны, инициируют миграцию и активизацию паракринного сообщества клеток в мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани. Активизация миграции в слизистые нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов обеспечивает фагоцитоз, клеточно-опосредованный цитолиз, связывание и нейтрализацию продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. В тех случаях, когда реакций врожденного иммунитета недостаточно, клетки переходного типа инициируют специфические иммунные реакции. Натуральные киллеры, как известно, продуцируют грануло-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий факторы, а также цитокины TNF α , IL-12, IL-12/15, IL-12/18, IL-10 и INF γ . CD16 (Fc γ RIII) рецептор к Fc IgG, кроме как на натуральных киллерах, присутствует на нейтрофилах, на макрофагах, тучных клетках и Т-лимфоцитах [14–16]. Популяция натуральных киллеров с дифференцировочной молекулой зрелого Т-лимфоцита-NKT (CD16+CD56+CD3+) является переходной, выполняющей ту или иную функцию в зависимости от микроокружения. Натуральные киллеры, выполняя реакции врожденного и адаптивного иммунитета, оказывают влияние на содержание и функциональную активность нейтрофилов путем изменения проницаемости клеточных мембран [24]. Одним из маркеров гранул НК является CD107a, CD8 и CD4 [25, 26].

Список литературы

1. Bollinger R.R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S., Parker W.J. Biofilms in the Large Bowel Suggest an Apparent Function of the Human Vermiform Appendix // *J. Theor. Biol.* 2007. Vol. 249(4). P. 826–831.
2. Johansson M.E.V., Phillipson M., Petersson J., Velcich A., Holm L., Hansson G.C. The Inner of the Two Muc2 Mucin-Dependent Mucus Layers in Colon Devoid of Bacteria // *PNAS.* 2008. Vol. 105, № 39. P. 15064–15069.
3. Johansson M.E.V., Holmen Larsson J.M., Hansson G.C. The Two Mucus Layers of Colon Are Organized by the MUC2 Mucin, Whereas the Outer Layer Is a Legislator of Host-Microbial Interaction // *PNAS.* 2011. Vol. 108, suppl. 1. P. 4659–4665.
4. Bristow C.L., Lyford L.K., Stevens D.P., Flood P.M. Elastase Is a Constituent Product of T Cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991. Vol. 181, № 1. P. 232–236.
5. Demaria S., Schwab R., Gottesman S.R., Buskin Y. Soluble Beta 2-Macroglobulin-Free Class I Heavy Chains Are Released from That Surface of Activated and Leukemia Cells by a Metalloprotease // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269, № 9. P. 6689–6694.
6. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of Release of Soluble Forms of Tumor Necrosis Factor/Lymphotoxin Receptors by Phorbol Myristate Acetate-Stimulated Human THP-1 Cells *in vitro* // *J. Immunol.* 1993. Vol. 151, № 10. P. 5631–5638.
7. Lee G., Azadi P. Peptide Mapping and Glycoanalysis of Cancer Cell-Expressed Glycoproteins CA215 Recognized by RP215 Monoclonal Antibody // *J. Carbohydr. Chem.* 2012. Vol. 31, № 1. P. 10–30.
8. Пальцев А.И., Воложанина А.Г. Особенности адаптационно-компенсаторных процессов у пациентов пожилого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Сиб. консилиум.* 2007. №7(62). С. 223–224.
9. Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. Cytoadherence-Dependent Induction of Inflammatory Response by *Mycoplasma pneumoniae* // *Immunology.* 2011. Vol. 133, № 1. P. 51–61.
10. Macpherson A.J., Geuking M.B., MacCoy K.D. Homeland Security: IgA at the Frontiers of the Body // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33(4). P. 160–167.
11. Mantis N.J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgAs Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut // *Mucosal Immunol.* 2011. Vol. 4(6). P. 603–611.
12. He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A.D., Chiu A., Estrella J., Shan M., Chadburn A., Villanacci V., Plebani A., Knowles D.M., Rescigno M., Cerutti A. Intestinal Bacteria Trigger T Cell-Independent Immunoglobulin A₂ Class Switching by Inducing Epithelial-Cell Secretion of the Cytokine APRIL // *Immunity.* 2007. Vol. 26. P. 812–826.
13. Arvola M., Gustafsson E., Svensson L., Jansson L., Holmdahl R., Heyman B., Okabe M., Mattsson R. Immunoglobulin-Secreting Cells of Maternal Origin Can Be Detected in B Cell-Deficient Mice // *Biol. Reprod.* 2000. Vol. 63. P. 1817–1824.
14. Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and Polarized Inflammation in the Initiation and Promotion of Malignant Disease // *Cancer Cell.* 2005. Vol. 7. P. 211–217.
15. Borregaard N., Cowland J.B. Granules of the Human Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocyte // *Blood.* 1997. Vol. 89, № 10. P. 3502–3521.
16. Butcher S.K., Chahal H., Nayak L., Sinclair A., Henriquez N.V., Sapely E., O'Mahony D., Lord J.M. Senescence in Innate Immune Responses: Reduced Neutrophil Phagocytic Capacity and CD16 Expression in Elderly Humans // *J. Leukoc. Biol.* 2001. Vol. 70(6). P. 881–886.
17. Aguilar-Ruiz S.R., Torres-Aguilar H., González-Domínguez É., Narváez J., González-Pérez G., Vargas-Ayala G., Meraz-Ríos M.A., García-Zepeda E.A., Sánchez-Torres C. Human CD16+ and CD16– Monocyte Subsets Display Unique Effector Properties in Inflammatory Conditions *in vivo* // *J. Leukocyte Biol.* 2011. Vol. 90, № 6. P. 1119–1131.
18. Grage-Griebenow E., Flad H.D., Ernst M., Bzowska M., Skrzeczyńska J., Pryjma J. Human MO Subsets as Defined by Expression of CD64 and CD16 Differ in Phagocytic Activity and Generation of Oxygen Intermediates // *Immunobiology.* 2000. Vol. 202, № 1. P. 42–50.
19. Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B., Espevik T., Ziegler-Heitbrock L. The Proinflammatory CD14+CD16+DR++ Monocytes Are a Major Source of TNF // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168, № 7. P. 3536–3542.
20. Sánchez-Torres C., García-Roto G.S., Cornejo-Cortés M.A., Rivas-Carvalho A., Sánchez-Schmitz G. CD16+ and CD16– Human Blood Monocyte Subsets Differentiate *in vitro* to Dendritic Cells with Different Abilities to Stimulate CD4+ T Cells // *Int. Immunol.* 2001. Vol. 13, № 12. P. 1571–1581.

21. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Randal Bollinger R., Parker W. Immune Exclusion and Immune Inclusion: A New Model of Host-Bacterial Interactions in the Gut // *Clin. Appl. Immunol. Rev.* 2004. Vol. 4. P. 321–332.
22. Hill D.A., Artis D. Intestinal Bacteria and the Regulation of Immune Cell Homeostasis // *Annu. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 28. P. 623–667.
23. Turner J.R. Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 9(11). P. 799–809.
24. Thiery J., Keefe D., Boulant S., Boucrot E., Walch M., Martinvalet D., Goping I.S., Bleackley R.C., Kirchhausen T., Lieberman J. Perforin Pores in the Endosomal Membrane Trigger the Release of Endocytosed Granzyme B into the Cytosol of Target Cells // *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12, № 8. P. 770–777.
25. Betts M.R., Brenchley J.M., Price D.A., De Rosa S.C., Douek D.C., Roederer M., Koup R.A. Sensitive and Viable Identification of Antigen-Specific CD8⁺ T Cells by a Flow Cytometric Assay for Degranulation // *J. Immunol. Methods.* 2003. Vol. 281, № 1–2. P. 65–78.
26. Casazza J.P., Betts M.R., Price D.A., Precopio M.L., Ruff L.E., Brenchley J.M., Hill B.J., Roederer M., Douek D.C., Koup R.A. Acquisition of Direct Antiviral Effector Functions by CMV-Specific CD4⁺ T Lymphocytes with Cellular Maturation // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203(13). P. 2865–2877.

References

1. Bollinger R.R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S., Parker W.J. Biofilms in the Large Bowel Suggest an Apparent Function of the Human Vermiform Appendix. *J. Theor. Biol.*, 2007, vol. 249(4), pp. 826–831.
2. Johansson M.E.V., Phillipson M., Petersson J., Velcich A., Holm L., Hansson G.C. The Inner of the Two Muc2 Mucin-Dependent Mucus Layers in Colon Devoid of Bacteria. *PNAS*, 2008, vol. 105, no. 39, pp. 15064–15069.
3. Johansson M.E.V., Holmen Larsson J.M., Hansson G.C. The Two Mucus Layers of Colon Are Organized by the MUC2 Mucin, Whereas the Outer Layer Is a Legislator of Host-Microbial Interaction. *PNAS*, 2011, vol. 108, suppl. 1, pp. 4659–4665.
4. Bristow C.L., Lyford L.K., Stevens D.P., Flood P.M. Elastase Is a Constituent Product of T Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, vol. 181, no. 1, pp. 232–236.
5. Demaria S., Schwab R., Gottesman S.R., Buskin Y. Soluble Beta 2-Macroglobulin-Free Class I Heavy Chains Are Released from the Surface of Activated and Leukemia Cells by a Metalloprotease. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, no. 9, pp. 6689–6694.
6. Hwang C., Gatanaga M., Granger G., Gatanaga T. Mechanism of Release of Soluble Forms of Tumor Necrosis Factor/Lymphotoxin Receptors by Phorbol Myristate Acetate-Stimulated Human THP-1 Cells in vitro. *J. Immunol.*, 1993, vol. 151, no. 10, pp. 5631–5638.
7. Lee G., Azadi P. Peptide Mapping and Glycoanalysis of Cancer Cell-Expressed Glycoproteins CA215 Recognized by RP215 Monoclonal Antibody. *J. Carbohydr. Chem.*, 2012, vol. 31, no. 1, pp. 10–30.
8. Pal'tsev A.I., Volozhanina A.G. Osobennosti adaptatsionno-kompensatornykh protsessov u patsientov pozhilogo vozrasta s gastroezofageal'noy refluksnoy bolezn'yu [Features of Adaptive-Compensatory Processes in Elderly Patients with Gastroesophageal Reflux Disease]. *Sibirskiy konsilium*, 2007, no. 7(62), pp. 223–224.
9. Shimizu T., Kida Y., Kuwano K. Cytoadherence-Dependent Induction of Inflammatory Response by *Mycoplasma pneumoniae*. *Immunology*, 2011, vol. 133, no. 1, pp. 51–61.
10. Macpherson A.J., Geuking M.B., MacCoy K.D. Homeland Security: IgA at the Frontiers of the Body. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33(4), pp. 160–167.
11. Mantis N.J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgAs Complex Roles in Immunity and Mucosal Homeostasis in the Gut. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4(6), pp. 603–611.
12. He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A.D., Chiu A., Estrella J., Shan M., Chadburn A., Villanacci V., Plebani A., Knowles D.M., Rescigno M., Cerutti A. Intestinal Bacteria Trigger T Cell-Independent Immunoglobulin A₂ Class Switching by Inducing Epithelial-Cell Secretion of the Cytokine APRIL. *Immunity*, 2007, vol. 26, pp. 812–826.
13. Arvola M., Gustafsson E., Svensson L., Jansson L., Holmdahl R., Heyman B., Okabe M., Mattsson R. Immunoglobulin-Secreting Cells of Maternal Origin Can Be Detected in B Cell-Deficient Mice. *Biol. Reprod.*, 2000, vol. 63, pp. 1817–1824.
14. Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and Polarized Inflammation in the Initiation and Promotion of Malignant Disease. *Cancer Cell*, 2005, vol. 7, pp. 211–217.

15. Borregaard N., Cowland J.B. Granules of the Human Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocyte. *Blood*, 1997, vol. 89, no. 10, pp. 3502–3521.
16. Butcher S.K., Chahal H., Nayak L., Sinclair A., Henriquez N.V., Sapoy E., O'Mahony D., Lord J.M. Senescence in Innate Immune Responses: Reduced Neutrophil Phagocytic Capacity and CD16 Expression in Elderly Humans. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, vol. 70 (6), pp. 881–886.
17. Aguilar-Ruiz S.R., Torres-Aguilar H., González-Domínguez É., Narváez J., González-Pérez G., Vargas-Ayala G., Meraz-Ríos M.A., García-Zepeda E.A., Sánchez-Torres C. Human CD16+ and CD16- Monocyte Subsets Display Unique Effector Properties in Inflammatory Conditions in vivo. *J. Leukocyte Biol.*, 2011, vol. 90, no. 6, pp. 1119–1131.
18. Grage-Griebenow E., Flad H.D., Ernst M., Bzowska M., Skrzeczyńska J., Pryjma J. Human MO Subsets as Defined by Expression of CD64 and CD16 Differ in Phagocytic Activity and Generation of Oxygen Intermediates. *Immunobiology*, 2000, vol. 202, no. 1, pp. 42–50.
19. Belge K.U., Dayyani F., Horelt A., Siedlar M., Frankenberger M., Frankenberger B., Espevik T., Ziegler-Heitbrock L. The Proinflammatory CD14+CD16+DR++ Monocytes Are a Major Source of TNF. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, no. 7, pp. 3536–3542.
20. Sánchez-Torres C., García-Romo G.S., Cornejo-Cortés M.A., Rivas-Carvalho A., Sánchez-Schmitz G. CD16+ and CD16- Human Blood Monocyte Subsets Differentiate *in vitro* to Dendritic Cells with Different Abilities to Stimulate CD4+ T Cells. *Int. Immunol.*, 2001, vol. 13, no. 12, pp. 1571–1581.
21. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Randal Bollinger R., Parker W. Immune Exclusion and Immune Inclusion: A New Model of Host-Bacterial Interactions in the Gut. *Clin. Appl. Immunol. Rev.*, 2004, vol. 4, pp. 321–332.
22. Hill D.A., Artis D. Intestinal Bacteria and the Regulation of Immune Cell Homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 28, pp. 623–667.
23. Turner J.R. Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 9(11), pp. 799–809.
24. Thiery J., Keefe D., Boulant S., Boucrot E., Walch M., Martinvalet D., Goping I.S., Bleackley R.C., Kirchhausen T., Lieberman J. Perforin Pores in the Endosomal Membrane Trigger the Release of Endocytosed Granzyme B into the Cytosol of Target Cells. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 8, pp. 770–777.
25. Betts M.R., Brenchley J.M., Price D.A., De Rosa S.C., Douek D.C., Roederer M., Koup R.A. Sensitive and Viable Identification of Antigen-Specific CD8+ T Cells by a Flow Cytometric Assay for Degranulation. *J. Immunol. Methods*, 2003, vol. 281, no. 1–2, pp. 65–78.
26. Casazza J.P., Betts M.R., Price D.A., Precopio M.L., Ruff L.E., Brenchley J.M., Hill B.J., Roederer M., Douek D.C., Koup R.A. Acquisition of Direct Antiviral Effector Functions by CMV-Specific CD4+ T Lymphocytes with Cellular Maturation. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 203(13), pp. 2865–2877.

Dobrodeeva Liliya Konstantinovna

The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russia)

Samodova Anna Vasilyevna

The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russia)

Patrakeeva Veronika Pavlovna

The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russia)

THE RELATION BETWEEN MICROFLORA AND INNATE IMMUNITY RESPONSES IN MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE

The paper evaluates the intensity of innate immunity responses in mucosa-associated lymphoid tissue to changes in the composition of microorganisms inhabiting mucous in healthy people and those with inflamed gut. It shows the age-related dynamics of the content of oncofetal antigens in the blood, with the rise of mucous glycoproteins in patients older than 60 years. We found that mucous

glycoproteins accumulate in the blood serum in order to enhance the protective activity of the surface epithelium of the mucous membrane. The content and structure of mucosa-associated lymphoid tissue cells are reinforced by migrating neutrophil granulocytes, monocytes/macrophages, and natural killer cells. The highest activity of phagocytic protection by mucosa-associated lymphoid tissue cells was recorded in the gut, while the lowest phagocytic activity was found in the urinary system ($p < 0.01$). The exceeded threshold of physiological concentrations of symbionts and their metabolic products causes innate immunity response in the tissue of barrier organs. Further we showed that the levels of phagocytic activity, neutrophilic in particular, depend on microorganism concentrations on the surface of barrier organs and that their increased levels activate neutrophil granulocyte migration from the bloodstream, as well as chemotaxis, adhesion, degranulation, and engulfment. Enhanced secretory activity of neutrophils allows a paracrine community of cells to form in mucosa-associated tissue. In cases where innate immunity fails to cope with pathogenic microflora, this paracrine community initiates the development of specific responses of the adaptive immunity.

Keywords: *cytokines, mucosa-associated lymphoid tissue, microflora, granulocytes, monocytes, lymphocytes, phagocytosis, microflora.*

Контактная информация:

Добродеева Лилия Константиновна

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: dobrodeevalk@mail.ru

Самодова Анна Васильевна

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Патракеева Вероника Павловна

адрес: 163061, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249;

e-mail: repina-veronika@yandex.ru