

АКЦЕПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ — ОСНОВА СИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Е.П. Киселева

ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В обзоре представлены современные данные о взаимоотношениях нормальной микробиоты кишечника и иммунной системы. Обеспечение возможности проживания большого количества видов симбионтных бактерий на слизистых рассматривается как отдельная и независимая функция иммунной системы — акцептивная. Приводятся данные по сопоставлению основных эффекторных звеньев протективного (защита от патогенов) и акцептивного (взаимодействие с комменсалами) иммунитета. Важным отличием акцептивного иммунитета от протективного является отсутствие воспаления и осуществление всего сложного комплекса иммунологических реакций только в пределах физиологической нормы. Описаны основные гомеостатические механизмы, обеспечивающие симбиотические взаимоотношения в слизистой кишечника, происходящие на уровне эпителия, а также на уровне клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Поскольку симбионтные бактерии являются полезными для организма, основные задачи акцептивного иммунитета заключаются в обеспечении условий для создания и поддержания микробного биоценоза с одной стороны, а с другой — в обеспечении безопасности организма хозяина. Ключевым этапом этого взаимодействия является распознавание микробных продуктов с помощью паттерн-распознающих рецепторов на клетках хозяина. Основным ответом врожденного иммунитета является продукция слизи и антибактериальных пептидов клетками барьерного эпителия, а также развитие в подслизистой специфического микроокружения, богатого противовоспалительными факторами. Главным ответом адаптивного иммунитета является синтез секреторного иммуноглобулина А, который выделяется в просвет кишечника и взаимодействует с бактериями. При этом иммуноглобулин А не оказывает повреждающего действия в отношении комменсалов. Напротив, этот фактор играет важную роль в создании симбиотических взаимоотношений. В качестве предполагаемых промикробных функций секреторного иммуноглобулина А рассматривают его роль в формировании биопленки, в организации фиксированного и свободного способов проживания кишечных бактерий, а также участие иммуноглобулина А в транспорте микроорганизмов через М-клетки. Для поддержания нормального гомеостаза слизистых в организме создается состояние иммунологической толерантности с участием Т-регуляторных клеток. Рассматриваются основные механизмы формирования и поддержания специфической толерантности к антигенам нормальной микробиоты. Приводятся данные об участии в этом процессе двух основных популяций Т-регуляторных клеток — тимусных и индуцированных на периферии. Считается, что поддержание толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи играет важную системную роль и препятствует развитию аутоиммунных и аллергических состояний.

Ключевые слова: нормальная микробиота, иммунитет слизистой оболочки, паттерн-распознающие рецепторы, эпителий, толерантность, симбиоз.

Адрес для переписки:

Киселева Екатерина Прохоровна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12,
ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.
Тел.: (812) 234-16-69. Факс: (812) 234-94-89.
E-mail: ekissele@yandex.ru

Contacts:

Ekaterina P. Kisseleva
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akad. Pavlova str., 12,
Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch
of the RAMS.
Phone: +7 (812) 234-16-69. Fax: +7 (812) 234-94-89.
E-mail: ekissele@yandex.ru

Библиографическое описание:

Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 113–130.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130

Citation:

Kisseleva E.P. Acceptive immunity – a basis for symbiotic relationships // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 113–130. doi: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-06150.

ACCEPTIVE IMMUNITY — A BASIS FOR SYMBIOTIC RELATIONSHIPS

Kisseleva E.P.

Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Review covers modern data on relationships of normal intestinal microbiota and immune system. Possibility to maintain the residence of large numbers of symbiotic bacteria at mucosal surfaces of the body is regarded as a separate and independent immunological function named acceptive immunity. Basic effector arms of protective (defense against pathogens) and acceptive immunity (symbiotic relationships) are compared. Acceptive immunity differs from protective one in the absence of inflammation where all complex of immune reactions occurs in the context of physiological process. Several homeostatic mechanisms that provide crosstalk with symbiotic bacteria at the epithelial surfaces, innate and adaptive immunity are described. The main immunological strategies towards symbiotic bacteria are support of microbial community from one hand, and providing of host defense, from the other hand. The key step of this interaction is sensing of soluble microbial products via pattern-recognition receptors on the host cells. Basic innate immune response consists of mucus production and synthesis of antimicrobial peptides by barrier epithelial cells as well as maintenance of specific anti-inflammatory microenvironment. The main adaptive response is synthesis of secretory immunoglobulin A that is produced to the intestinal lumen and interacts with bacteria. At the same time, immunoglobulin A does not make any damage for commensals. Moreover this factor plays important role in symbiotic relationships. The following promicrobial functions of immunoglobulin A are suggested: participation in biofilm formation, discrimination of intestinal bacteria for fixed and free-living populations as well as facilitation of microbial transport through M cells. Mucosal homeostasis is supported by the development of immunological tolerance with participation of T regulatory cells. Main mechanisms of the development and maintenance of specific tolerance towards antigens of normal microbiota are discussed. Modern data on the participation of two main populations of T-regulatory cells are cited — thymic cells and cells induced in periphery. It is now accepted, that development of specific tolerance to microbial and food antigens plays important role in prevention of autoimmune and allergic diseases.

Key words: normal microbiota, mucosal immunity, pattern-recognition receptors, epithelium, tolerance, symbiosis.

Введение

За последние два десятилетия появилось большое число публикаций по мукозному иммунитету. Подавляющее большинство исследователей продолжает рассматривать иммунитет слизистых только в контексте противoinфекционной защиты, однако в ряде работ появились новые взгляды на взаимодействие иммунной системы с нормальной микробиотой как на самостоятельное явление.

В литературе пока нет общепринятого обозначения функции иммунной системы, ответственной за поддержание взаимоотношений с симбионтными микроорганизмами. Существующий термин «пероральная толерантность» рассматривается в основном в связи с вопросами вакцинации или лечения ряда заболеваний, а термин «мукозный иммунитет» — достаточно широк и, помимо взаимоотношений с нормальной микробиотой, включает вопросы защиты слизистых от патогенов, а также другие виды патологии, связанные с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Взаимоотношения с комменсалами отличаются от вышеперечисленных процессов тем, что представляют собой физиологическую норму и не сопровождаются развитием воспаления, поскольку одним из основных принципов взаимного сожительства является непричинение вреда друг другу.

В 2002 г. В.Б. Климовичем для обозначения взаимодействия иммунной системы с нормальной микробиотой был впервые предложен термин «акцептивный иммунитет» и высказано предположение о том, что он представляет собой отдельную функцию иммунитета, отличную от протективной [1]. Этот термин, как и указанная точка зрения, в настоящее время пока не являются общепринятыми, и большинство ученых продолжают рассматривать взаимоотношения организма с нормальной микробиотой с той же точки зрения, что и взаимоотношения с патогенами [66]. Однако так думают далеко не все.

Так, Жерар Эберль указывает на двойственность иммунных реакций: в то время как одно звено иммунитета занято взаимодействием с симбионтными бактериями, которое происходит в рамках так называемого физиологического воспаления, другое звено может быть вовлечено в уничтожение патогенов, вызывающих повреждение тканей и нарушающих целостность организма [16].

В 2004 г. американская исследовательница Маргарет МакФалл-Нгай, внесшая фундаментальный вклад в иммунологию симбиотических отношений, предложила заменить основное понятие микробного распознавания — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), введенное Чарльзом Дженоуэем [51],

более широким термином — микробо-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMPs) для обозначения взаимодействия и с патогенами, и с симбиотными бактериями [37]. Три года спустя Маргарет МакФалл-Нгай опубликовала гипотезу о том, что движущей силой формирования адаптивного иммунитета в эволюции была не борьба с патогенами, а установление взаимоотношений с симбиотными микроорганизмами [50]. Подобная точка зрения разделяется и другими исследователями [7, 49].

Симбиоз рассматривают как мощный фактор, который обусловил эволюцию эукариотических организмов, способствовал их изменчивости и отбору. За счет бактерий позвоночные получили преимущества в выживании — способность более эффективного пищеварения, борьбы с патогенами, синтеза витаминов, гормонов и др. Основные «достижения» адаптивного иммунитета, иммунологическая память и толерантность, гораздо в большей степени важны для взаимодействия с нормальной микробиотой, чем для борьбы с патогенами. Они необходимы для индивидуального распознавания симбиотных бактерий и поддержания с ними длительного и сложного взаимодействия.

Вильям Паркер впервые обобщил факты, позволяющие рассматривать секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и слизь не с традиционных позиций защиты организма от микробов, а с точки зрения их промикробной активности, обеспечивающей рост и жизнедеятельность симбиотных бактерий в кишечнике [17]. Кроме того, Вильям Паркер с соавторами выдвинули оригинальную гипотезу о роли аппендикса, как «сохранного убежища» для микробиоты на случай диареи [40].

Настоящий обзор посвящен рассмотрению механизмов взаимодействия иммунной системы с симбиотическими микроорганизмами, что представляет собой новый раздел в иммунологии. Несмотря на то, что большинство рассматриваемых вопросов носит пока дискуссионный характер, необходима некая систематизация идей в данном направлении, которая позволила бы разделить протективную и акцептивную функции иммунитета.

Основной стратегией акцептивного иммунитета, также как и протективного, является распознавание «своего» и «чужого», однако результатом этого распознавания и последующего иммунного ответа является не элиминация чужеродных микроорганизмов, а мирное сожительство с ними.

В задачи акцептивного иммунитета входят: изоляция бактерий и создание условий для их обитания; ограничение проникновения бактерий во внутреннюю среду организма; учет и контроль проживающих микроорганизмов; создание

и постоянное поддержание иммунологической толерантности к антигенам нормальной микробиоты; сохранение и передача полезных бактерий своему потомству. Выполнение этих задач осуществляется на уровне как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Реализация акцептивной функции на уровне врожденного иммунитета

Механизмы становления микробиоценоза и его взаимоотношения с иммунной системой у человека и других млекопитающих недостаточно изучены. Это вполне объяснимо, поскольку исследование касается не одного, а сотен видов микроорганизмов, изучать взаимодействие с которыми крайне затруднительно.

В качестве известной модели используются безмикробные животные — гнотобионты, выращенные в стерильных условиях. Хорошо известно, что такие животные имеют недоразвитую лимфоидную систему кишечника [49, 63]. Считается доказанным тот факт, что продукты нормальной микробиоты влияют на созревание иммунной системы у человека и животных — на размер Пейеровых бляшек и мезентериальных лимфоузлов, на развитие в них зародышевых центров, на формирование мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника (GALT — gut-associated lymphoid tissue).

Кроме того, в эксперименте показано, что бактерии участвуют в развитии и поверхностной дифференцировке эпителия, и эти изменения обеспечивают создание ниши для проживания бактерий [26]. Микробные продукты способствуют нормальному формированию сосудистой сети кишечных ворсинок через индукцию синтеза ангиогенных факторов [27, 73]. У безмикробных животных нарушена деградация слизи из-за отсутствия бактерий, которые это осуществляют [24], и образование некоторых антибактериальных пептидов.

Роль эпителия в акцептивном иммунитете

Несомненно, что важнейшую роль в организации симбиотических отношений играют барьерные ткани, и, прежде всего, эпителий кишечника. Именно эта ткань, состоящая из одного слоя эпителия толщиной около 20 микрон, играет разделительную роль, отграничивая симбиотных бактерий от внутренней среды организма. Несмотря на общее происхождение из стволовой клетки, локализуемой у основания интестинальных крипт, клетки эпителия имеют мозаичную организацию и приспособлены к выполнению самых различных функций.

Слизистая кишечника покрыта в основном абсорбтивным каемчатым эпителием, принимающим участие в пристеночном и мембранном пищеварении в тонкой кишке, а также осуществляющим всасывание пищевых метаболитов. Кроме того, на кишечных ворсинках имеются бокаловидные клетки, синтезирующие слизь, а в глубине крипт тонкой кишки — клетки Панета, специализирующиеся на продукции антибактериальных белков и пептидов. Особый интерес для иммунологов представляют располагающиеся над Пейеровыми бляшками М-клетки и фолликуло-ассоциированный эпителий, которые участвуют в индукции иммунного ответа в тонкой кишке. Кроме того, по всему желудочно-кишечному тракту разбросаны нейроэндокринные клетки, синтезирующие различные гормоны.

Клетки кишечного эпителия выполняют ряд важных иммунологических функций, которые позволяют рассматривать их как неподвижные клетки врожденного иммунитета. К таким функциям, прежде всего, относится способность распознавать продукты, выделяемые нормальной микробиотой (MAMPs) с помощью паттерн-распознающих рецепторов и реагировать на них путем синтеза целого ряда различных факторов, которые можно объединить по трем основным направлениям, таким как синтез слизи, антибактериальных пептидов и противовоспалительных цитокинов.

Для распознавания растворимых MAMPs клетки кишечника экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы, из которых наиболее важными считаются Toll-подобные (TLR2-5, TLR9) и NLR (nuclear oligomerization domain-like receptors). При генетическом удалении этих рецепторов у экспериментальных животных происходит потеря взаимосвязи между клетками хозяина и бактериями, разрушаются механизмы акцептивного иммунитета, что приводит к изменению состава микробиоты и проникновению бактерий во внутреннюю среду организма [11]. Большое значение также имеют рецепторы, связанные с G-белками, которые постоянно экспрессируются на апикальной поверхности эпителиальных клеток кишечника и взаимодействуют с короткими жирными кислотами, аденозином и другими микробными метаболитами [24].

Производство слизи и антибактериальных пептидов барьерными тканями организма хозяина принадлежит к числу самых древних механизмов создания симбиотических взаимоотношений и является основой врожденного акцептивного иммунитета.

Слизь состоит из различных белков внеклеточного матрикса, таких как муцины, коллагены, эластин, фибронектин, фибриноген и ламинин, а также протеогликанов. Обязательным компо-

нентом слизи является также sIgA, который синтезируют плазматические клетки, находящиеся в подслизистой. Основным структурным компонентом слизи является муцин Muc2. Именно муцины и IgA представляют собой макромолекулы, которые ежедневно синтезируются в наибольшем количестве, что, несомненно, свидетельствует об их важной роли в организме человека [40]. Толщина и структура слизевого покрытия отражают разные этапы процесса пищеварения, происходящие в тонкой и толстой кишке, а также различное содержание в них микроорганизмов.

В толстой кишке имеется два слоя слизи. Внутренний слой представляет собой очень плотный слоистый полимер, который тесно связан с эпителием и не содержит бактерий; более того, он препятствует проникновению бактерий через эпителий. Наружный — рыхлый слой, в котором обитают кишечные бактерии и создают биопленку. Он подвергается постоянной деградации под действием протеаз находящихся в нем микроорганизмов [30].

В тонкой кишке имеется один рыхлый, прерывистый и относительно тонкий слой слизи. Ворсинки не всегда покрыты слизью, поэтому для защиты от проникновения бактерий здесь очень важную роль играет продукция антибактериальных пептидов. Количество бактерий, проживающих в тонкой кишке, невелико по сравнению с толстой и находится под строгим контролем со стороны организма (от 10^3 бактерий на 1 мл кишечного содержимого в проксимальном отделе до 10^8 — в дистальном). Рыхлый слой слизи делает возможным более близкий контакт клеток организма с бактериями, что необходимо для захвата антигенов. Именно здесь происходит взаимодействие иммунной системы с комменсалами: через М-клетки, специализирующиеся на везикулярном транспорте бактерий и различных молекул, антигены попадают в Пейеровы бляшки — зоны индукции иммунного ответа. Кроме того, дендритные клетки обладают способностью выставлять свои отростки в просвет кишечника и там фагоцитировать бактерии.

Совсем другая ситуация складывается в толстой кишке. Здесь процесс переваривания пищи под действием ферментов человека в основном заканчивается, и непереваренные волокна поступают в распоряжение комменсалов. В толстой кишке находится самый большой по численности микробиоценоз в организме человека (10^{12} бактерий на 1 г фекалий). Нижний плотный слой слизи препятствует контакту микроорганизмов с клетками организма, поэтому здесь нет зон индукции иммунного ответа, а иммунорегуляторное влияние микробиоты осуществляется посредством различных метаболитов, из которых наиболее хорошо изучены короткие жирные кислоты [43].

Слизь представляет собой высокоспециализированную среду для обитания комменсалов, поскольку служит субстратом для адгезии многих из них и источником питания [30]. Углеводные остатки гипергликозилированного белка муцина обнажаются после воздействия бактериальных протеаз и используются комменсалами — так природа позаботилась о сохранении полезных микроорганизмов на случай нерегулярного поступления пищи.

Синтез Muc2 в кишечном эпителии зависит от микробных стимулов, поступающих от нормальной микробиоты через TLR и связан с MyD88-зависимым путем передачи сигнала [20]. На экспрессию гена *muc2* влияют также короткие жирные кислоты — пропионат и бутират, являющиеся продуктами микробной ферментации [12]. Продукция слизи клетками эпителия находится под контролем врожденного и адаптивного иммунитета и регулируется IL-9 и IL-13 [74, 83].

Другой важнейшей функцией эпителия кишечника является продукция антибактериальных пептидов и белков, а также других противомикробных факторов, формирующих биохимический барьер для защиты от адгезии и транслокации кишечной микробиоты. Энтероциты синтезируют α - и β -дефенсины, кателицидины и лизоцим, а находящиеся в глубине крипт тонкой кишки клетки Панета человека и мыши выделяют α -дефенсины (криптидины), лектины С-типа, ангиогенины, лизоцим и фосфолипазу A2 [65]. Их противомикробная активность хорошо изучена [3]. Они играют важную роль биохимического барьера, поскольку создают стерильную зону вблизи эпителия, которая препятствует транслокации бактерий во внутреннюю среду организма [11]. Вместе с тем известно, что антибактериальное действие пептидов является короткодистантным и в пределах биопленки не работает, чем не создает никакой опасности для проживающих в ней комменсалов.

В пределах стерильной зоны также происходит частичное связывание микробных продуктов для предотвращения развития воспаления. Так, например, дефенсины и кателицидины обладают способностью связывать и нейтрализовать липополисахарид (LPS) и липотейхоевую кислоту [4]. При этом часть микробных продуктов должна достигать эпителия и взаимодействовать с ним. Тем самым, для гомеостаза слизистых необходим тонко настроенный механизм, регулирующий баланс между синтезом антимикробных пептидов и поступлением факторов жизнедеятельности бактерий.

В последнее время в литературе стали появляться предположения также и о промикробных функциях антибактериальных пептидов,

представляющие их как средство коммуникации с нормальной микробиотой [46]. Известно, что в небольших концентрациях они проявляют ангиогенные, ранозаживляющие и иммунорегуляторные свойства [4]. Если рассматривать эти эффекты не с точки зрения антимикробной защиты и развития воспаления, а с позиций акцептивного иммунитета, то оказывается, что они могут играть важную роль в организации мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника. Так, их иммунорегуляторные свойства необходимы для привлечения лимфоцитов, а ангиогенные — для образования капиллярной сети ворсинок и нормального функционирования кишечного эпителия [27, 73]. Однако участие каждого из антибиотических факторов во взаимоотношениях с нормальной микробиотой еще предстоит изучить.

По вопросу о зависимости синтеза α -дефенсинов от бактериальных стимулов в литературе имеются довольно противоречивые данные: одни изоформы синтезируются в клетках Панета конститутивно [62], в то время как синтез других зависит от присутствия нормальной микробиоты и снижен у безмикробных животных [35]. Экспрессия генов *Defa*, ответственных за синтез α -дефенсинов в тонкой кишке мышей, снижается после воздействия антибиотиков [52], а также у животных, дефицитных по генам *tlr*, *nod2* или *myd88*, что свидетельствует в пользу индуцибельного характера их синтеза [20, 36, 52].

Доказано, что синтез лектина С-типа Reg3 γ (C-type lectin regenerating islet-derived protein 3 γ) зависит от присутствия бактерий [13] и опосредуется через MyD88-зависимый путь проведения сигнала в клетках эпителия [9, 20]. К зависимым от факторов нормальной микробиоты относится также и ангиогенин 4 — катионный белок с антимикробными и ангиогенными свойствами, продуцируемый клетками Панета [27]. Таким образом, для продукции, по крайней мере, части антимикробных факторов важны TLRs и NLRs, MyD88-зависимый путь передачи сигнала и присутствие микробиоты.

Продукция антибактериальных пептидов клетками эпителия находится под контролем врожденного и адаптивного иммунитета. Основными цитокинами, регулирующими синтез антибактериальных пептидов в клетках эпителия являются IL-17 и IL-22 [77]. Кроме того, показано, что IL-9 и IL-13 вызывают гиперплазию клеток Панета и усиление в них синтеза криптидинов, ангиогенина 4 и фосфолипазы A2 [74].

Третьей важнейшей функцией эпителия является продукция цитокинов и медиаторов иммунных реакций. Уникальной способностью распознавать микробные стимулы и про-

дуцировать в ответ на это цитокины обладает фолликуло-ассоциированный эпителий, находящийся над Пейеровыми бляшками. Более того, эти клетки могут различать сигналы, происходящие от нормальной микробиоты и патогенов.

В норме прямой контакт микроорганизмов с рецепторами ограничен, чтобы не вызывать воспаления. Так, на эпителиальных клетках экспрессия TLR2 и TLR4 подавлена, TLR5 находится только на базолатеральной стороне клеток и не экспрессируется в сторону просвета кишки; TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 локализуются во внутриклеточных эндосомальных структурах, а NLR — в цитоплазме [24].

В результате суммарного воздействия различных растворимых микробных продуктов и метаболитов нормально функционирующий эпителий продуцирует ряд противовоспалительных цитокинов и медиаторов, из которых основными являются трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), IL-10, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и ретиновая кислота (RA) [11, 24]. Эти факторы оказывают иммунорегуляторное воздействие на клетки врожденного иммунитета, находящиеся в слизистой, а также влияют на развитие адаптивного иммунного ответа.

При попадании патогенов реакция клеток эпителия имеет иной характер, и это связано, прежде всего, с другим «поведением» микроорганизмов. Нормальная микробиота, колонизирующая поверхность слизистой, представляет собой экосистему, члены которой были тщательно отобраны природой по многим параметрам, в том числе, и по отсутствию генов вирулентности. Симбионтные микроорганизмы приспособлены к тому, чтобы обитать на поверхности эпителия, не вызывая его повреждения. У патогенных бактерий, напротив, при контакте с эпителием активируются гены вирулентности. Факторы патогенности вызывают повреждение эпителия, необходимое для проникновения во внутреннюю среду организма. Повреждение клеток эпителия имеет два важных следствия для последующего развития иммунного ответа.

Во-первых, задействуются скрытые в норме паттерн-распознающие рецепторы эпителиальных клеток, и включается «аварийная сигнализация», заключающаяся в синтезе провоспалительных цитокинов и хемокинов. Они привлекают фагоциты и инициируют развитие воспаления. Во-вторых, поврежденная клетка эпителия, как и любая другая, продуцирует молекулы, сигнализирующие о ее повреждении (DAMPs — damage-associated molecular patterns), которые воспринимаются фагоцитами как дополнительные активирующие факторы [48].

В результате этого при попадании патогена иммунная система получает от эпителия совсем другую информацию, дендритные клетки активируются с помощью MAMPs, DAMPs и провоспалительных цитокинов, и развивается протективный иммунный ответ, направленный на уничтожение определенного возбудителя инфекции. Такая реакция полностью отличается от акцептивного ответа на микробные продукты комменсалов, происходящего в отсутствие патогенов.

Роль подвижных клеток врожденного иммунитета в симбиотических взаимоотношениях

Клетки врожденного иммунитета представляют собой значительную часть мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника и играют важную роль в акцептивном иммунитете. К ним относятся макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, естественные клетки киллеры (NK), NKT-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, В1-лимфоциты и сравнительно недавно описанные лимфоциты врожденного иммунитета (ILC). Они заселяют в основном область lamina propria, а также часть из них ($\gamma\delta$ T-клетки, NK и ILC) находится в интраэпителиальном пространстве кишечных ворсинок, то есть в основном они представляют собой неорганизованную лимфоидную ткань.

Клетки врожденного иммунитета способны распознавать сигналы, поступающие от микроорганизмов, проживающих в кишечнике, с помощью паттерн-распознающих рецепторов и реагировать на эти воздействия продукцией различных цитокинов. В отличие от взаимодействия с патогенами здесь нет прямого контакта с бактериями, поскольку они отделены от клеток иммунной системы эпителиальным барьером. Можно предположить, что высокочувствительные и не опосредующие фагоцитоз TLRs как раз и были созданы природой для взаимодействия с микроорганизмами на расстоянии. Неслучайно в отношении этих рецепторов и микробиоты в англоязычной литературе существует термин «microbe sensing», то есть с помощью паттерн-распознающих рецепторов клетки могут «чувствовать» микробиоту, находясь под эпителием. Лишь небольшое количество бактерий в тонкой кишке захватывается дендритными клетками, пропускающими свои отростки через эпителий, или проходит через М-клетки для запуска адаптивного иммунного ответа. В то же время все основные сигналы представляют собой не живые бактерии, а их фрагменты или продукты жизнедеятельности и достигают клеток иммунной системы, проходя через эпителий. Может быть поэтому все клетки иммунной системы, в том числе Т- и В-лимфоциты, имеют TLRs.

Для поддержания гомеостаза слизистой кишечника клетки врожденного иммунитета принимают участие в самых разных процессах — от регуляции функций эпителия до влияния на адаптивный иммунитет. Так, например, $\text{ROR}\gamma\text{t}^+$ ILC с помощью продуцируемого ими лимфотоксина оказывают влияние на организацию лимфоидной ткани кишечника, поступление Т- и В-лимфоцитов [38, 58]. Макрофаги, дендритные, тучные клетки, $\gamma\delta\text{T}$ -клетки и ILC синтезируют цитокины и ретиноевую кислоту, способствующие синтезу IgA [11, 44]. Клетки врожденного иммунитета контролируют продукцию слизи и антибактериальных пептидов в клетках интестинального эпителия [72, 74, 77, 83].

Еще одной важной функцией клеток врожденного иммунитета, находящихся в слизистой кишечника, является создание специфического микроокружения для дифференцировки Т-регуляторных клеток. В этом участвуют все подвижные клетки врожденного иммунитета, а также клетки интестинального эпителия, которые продуцируют противовоспалительные факторы, такие как TGF- β , IL-10 и RA.

Особое место в этом клеточном сообществе играют антиген-презентирующие клетки — дендритные и макрофаги. Помимо своей основной деятельности — фагоцитоза микроорганизмов и презентации антигенов наивным Т-лимфоцитам, часть антиген-презентирующих клеток, находящихся в lamina propria, приобретает необычные свойства толерогенных дендритных клеток и анергичных макрофагов. Именно эти клетки, как считают многие исследователи, способствуют формированию Т-регуляторных клеток и индукции толерантности [24, 70]. Макрофаги, имеющие фенотип $\text{CD11b}^{\text{high}}\text{CX3CR1}^+$, синтезируют для этого противовоспалительные цитокины IL-10, TGF- β , а CD103^+ миелоидные дендритные клетки способны запасать и продуцировать большие количества RA, являющейся метаболитом пищевого витамина А [25].

Механизмы образования и поддержания таких клеток еще не совсем известны, но они связаны с продуктами нормальной микробиоты. Показано, что некоторые виды кишечных бактерий способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [59]. Микробное влияние может быть опосредовано и через эпителий, который продуцирует TGF- β и RA и осуществляет первичную «подготовку» или кондиционирование дендритных клеток [29].

Недавно было показано, что толерогенные сигналы могут также передаваться дендритным клеткам при фагоцитозе бактерий через фрагменты слизи, содержащие муцин Muc2 [69]. Оказалось, что при фагоцитозе бактерий, покрытых Muc2, в дендритных клетках проис-

ходят подавление активности NF- κB и индукция синтеза IL-10 и TGF- β , опосредованные взаимодействием углеводных остатков муцина с рецепторами дендритных клеток. Кроме того, важным фактором аттенуации иммунного ответа и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов при фагоцитозе комменсалов также является sIgA, которым покрыты кишечные бактерии [45].

Из внутриклеточных механизмов функционирования толерогенных дендритных клеток рассматривают снижение ответа на стимуляцию Toll-подобных рецепторов, подавление пути проведения сигнала через NF- κB через активацию NOD2 [24] и необходимое участие транскрипционного фактора TRAF6 [21].

Но толерогенные дендритные клетки составляют лишь часть общего пула антиген-презентирующих клеток. В нормальной слизистой кишечника присутствуют также дендритные клетки, которые продуцируют IL-12, IL-23 и другие цитокины, способствующие дифференцировке CD4^+ Т-лимфоцитов по Th1, Th17 и другим типам иммунного ответа [24].

Необходимо отметить, что, несмотря на свое участие в акцептивном ответе в отношении нормальной микробиоты, дендритные клетки кишечника полностью сохраняют способность участвовать в протективном ответе против возможных патогенов [24].

Доминирующим цитокином в слизистой кишечника является TGF- β , который имеет важное значение для индукции Т-регуляторных клеток и синтеза IgA. Его синтезируют дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, интраэпителиальные $\gamma\delta\text{T}$ -клетки, ILC и клетки кишечного эпителия. TGF- β является универсальным медиатором акцептивного врожденного и приобретенного иммунитета.

Реализация акцептивной функции на уровне приобретенного иммунитета

После того, как антиген-презентирующие клетки осуществили презентацию антигенов нормальной микробиоты наивным Т-лимфоцитам, развивается специфический иммунный ответ. CD4^+ клетки могут дифференцироваться по нескольким направлениям. В нормальной слизистой кишечника показано присутствие Th1, Th2, Th17 и Т-регуляторных клеток [25].

Th1 образуются в слизистой тонкой и толстой кишки под действием IL-12 и IL-23, продуцируемых антиген-презентирующими клетками [49]. Роль Th1 и продуцируемого ими цитокина IFN γ в акцептивном иммунитете не ясна. Возможно, они активируются продуктами нормальной микробиоты и служат только для защиты от потенциальных патогенов.

Роль Th2 клеток и синтез IgA

Из всех разнообразных аспектов мукозного иммунитета больше всего публикаций посвящено sIgA, что неудивительно, поскольку этот фактор можно считать ключевым в акцептивном иммунитете [2, 10, 44, 45].

IgA является доминирующим иммуноглобулином среди всех изотипов, синтезируемых в организме человека, и представлен двумя основными компонентами — сывороточным и секреторным, между которыми имеется ряд важных различий (табл. 1).

Сывороточный IgA синтезируется в костном мозге и представляет собой мономерную форму IgA, в то время как секреторный иммуноглобулин (sIgA) синтезируется плазматическими клетками, находящимися в области lamina propria слизистой кишечника, и представляет собой полимерные молекулы, являющиеся чаще димерами, реже тримерами или тетрамерами. Именно sIgA играет важную роль в симбиотических взаимоотношениях.

Значение сывороточного IgA как системного защитного фактора не установлено [54]. Считается, что физиологическая роль этих иммуноглобулинов заключается в оказании противовоспалительного эффекта, вызывающего подавление избыточного иммунного ответа, а их отсутствие повышает риск развития аутоиммунных заболеваний.

Полимерный IgA (в отличие от мономерных иммуноглобулинов) обладает уникальной способностью к транцитозу через клетки

эпителия путем взаимодействия с рецептором для полимерных иммуноглобулинов (pIgR), находящемся на клетках эпителия. При выходе из апикальной части клетки, обращенной в просвет кишечника, IgA присоединяет к себе часть этого рецептора, которая становится так называемым секреторным компонентом (SC) и придает молекуле иммуноглобулина ряд новых свойств.

В отличие от других иммуноглобулинов класса M и G, иммуноглобулины A не обладают способностью взаимодействовать с комплементом. Кроме того, sIgA человека в силу своей конфигурации не может взаимодействовать со своим рецептором FcαR1 (CD89) на фагоцитах [23]. Поэтому sIgA не является опсоином и не опосредует антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, то есть не способен выполнять функции уничтожения патогенов, свойственные протективному иммунитету. Напротив, многие исследователи подчеркивают, что IgA, покрывающие кишечные бактерии, не причиняют им вреда [10, 11]. Высказывают предположение о том, что sIgA выполняют лишь косвенную роль в защите от патогенов, которая заключается в поддержании нормальной микробиоты, а симбионты, в свою очередь, уже защищают организм человека от патогенов [17].

Имеются данные о том, что sIgA, покрывающий бактерии, является важным фактором аттенуации иммунного ответа при их фагоцитозе дендритными клетками. Взаимодействие sIgA с дендритными клетками опосредовано через

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЫВОРОТОЧНОГО И СЕКРЕТОРНОГО IgA [45, 54, 71, 81]

Характеристика	Сывороточный IgA	Секреторный sIgA
Место синтеза	Костный мозг	Область lamina propria слизистой кишечника
Строение молекулы	Мономер	Полимер
Наличие секреторного компонента (SC)	–	+
Транцитоз через клетки эпителия	–	+
Взаимодействие с FcαR1 (CD89) на фагоцитах (у человека):	+	–
• IgA в комплексе с антигеном (опсонизация, синтез цитокинов, антителозависимая клеточная цитотоксичность);	+	–
• свободный IgA (противовоспалительное действие через FcαR1-FcRγ комплекс)	+	–
Взаимодействие с лектиновыми рецепторами на дендритных клетках (DC-SIGN у человека и SIGNR1 у мыши)	–	+
Активация комплемента по классическому пути	–	–
Активация комплемента по альтернативному пути	+	+
Основная роль	Противовоспалительный эффект, подавление избыточного иммунного ответа	Взаимодействие с симбиотными бактериями, противоионфекционная защита

лектиновые рецепторы С-типа: DC-SIGN — у человека и SIGNR1 — у мыши [45].

Еще одним важным отличием sIgA от других иммуноглобулинов является его способность работать в секретах, содержащих высокую концентрацию гидролитических ферментов. Большую роль в предохранении молекулы от протеолиза играет SC, который, так же как и тяжелая цепь IgA, высоко гликозилирован. Кроме того, высокая концентрация углеводных остатков на SC придает молекуле sIgA способность с помощью этого фрагмента неспецифически взаимодействовать с различными белковыми молекулами и, в частности, с компонентами слизи [45]. История изучения этого вопроса такова.

Еще в 1991 г. была показана способность молекулы sIgA связывать низкомолекулярный муцин MG2 в слюне человека [5], однако в этой работе речь еще не шла о SC. Спустя 11 лет появилась работа, в которой была установлена возможность взаимодействия между IgA и компонентами слизи респираторного тракта через углеводные остатки высокогликозилированного SC [61]. Было показано, что при взаимодействии с патогенами происходит IgA-опосредованная фиксация бактерий в слизи, способствующая их дальнейшему удалению путем кашлевого толчка. Это явление получило название «иммунного исключения». Последующие работы свидетельствовали о том, что механизмы иммунного исключения помогают задерживать и эффективно удалять патогены *in vivo* и *in vitro* не только с поверхности эпителия дыхательных путей, но и с эпителия кишечника путем перистальтики [8, 45]. Все это касается исключительно протективного иммунитета и рассматривается с точки зрения антимикробной активности sIgA.

Однако рядом исследователей была предложена иная модель, в которой фиксация бактерий в слизи с помощью sIgA рассматривалась как механизм формирования биопленки, необходимой для обитания нормальной микрофлоры в кишечнике [17]. Этот предполагаемый механизм, связанный с промикробным действием sIgA, был назван «иммунным включением».

Практически все комменсалы, находящиеся в тонкой кишке, покрыты sIgA [10]. Хорошо известно, что комменсалы находятся в кишечнике в двух формах: свободного обитания — в виде планктона и фиксированного — в виде биопленки, однако механизм подобного распределения неизвестен. Можно предположить, что важную роль в разделении бактерий на свободных и фиксированных играет sIgA [17]. Так, согласно описанной выше модели, sIgA с помощью секреторного компонента может взаимодействовать с компонентами слизи

и удерживать бактерии в пределах биопленки. С одной стороны, при этом создаются преимущества для бактерий, поскольку биопленка позволяет им проживать в среде, богатой питательными веществами, препятствует вымыванию бактерий, создает возможность близких контактов и различного рода межмикробной кооперации внутри сообщества. С другой стороны, фиксация бактерий в пределах биопленки защищает организм хозяина и не дает им возможности присоединиться к эпителию. Важная роль sIgA и муцина в формировании биопленки рассматривается также и другими исследователями [47].

Считается, что существование в свободной форме в виде планктона также биологически оправдано и предпочтительно для диссеминации бактерий [17]. Этому могут способствовать полимерные молекулы sIgA, взаимодействующие с поверхностными молекулами микроорганизмов, вызывающие агрегацию микроорганизмов и блокирующие их адгезию к эпителию [53]. В одной из классических работ было показано, что бактерии, агрегированные sIgA, прикрепляются к эпителию человека *in vitro* хуже, чем не агрегированные [80]. Более поздние исследования показали, что эффект влияния агрегатинов на адгезию бактерий *in vitro* зависит от концентрации антител: в низких концентрациях адгезия может увеличиваться, а при больших концентрациях иммуноглобулинов, когда образуются большие агрегаты, адгезия подавляется [17].

Сама по себе агрегация не влияет на физиологию и рост бактерий. Но взаимодействие с IgA может влиять на экспрессию некоторых генов, например, ответственных за синтез капсулярных полисахаридов [60]. Предполагают, что иммунологические механизмы могут оказывать селективное давление на кишечных бактерий в плане отбора тех из них, которые взаимодействуют с sIgA. Считают, что такое взаимодействие с материнскими IgA способствует адгезии бактерий и играет важную роль в период заселения кишечника и формирования микробного биоценоза у детей [17].

Еще одной важной функцией sIgA считают его способность усиливать транспорт бактерий через М-клетки эпителия кишечника. Было показано, что sIgA селективно прикрепляется к М-клеткам Пейеровых бляшек человека и мыши, однако рецептор для антитела на М-клетках не был идентифицирован [33]. При этом также было показано, что комплексы бактерий и sIgA, пройдя через М-клетки, фагоцитируются толерогенными CD11c⁺CD11b⁺ дендритными клетками. Анализ экспрессии цитокинов в Пейеровых бляшках продемонстрировал, что бактерии, покрытые sIgA, вызывают

аттенуацию иммунного ответа, выражающуюся в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов и поддержании постоянного уровня синтеза IL-10 [45]. Таким образом, sIgA не только облегчает прохождение симбионтных бактерий через М-клетки, но и влияет на формирование противовоспалительного ответа. При взаимодействии бактерий, покрытых sIgA, с клетками кишечного эпителия *in vitro*, наблюдается отсутствие провоспалительного ответа и продукция противовоспалительного хемокина TSLP [47].

На экспериментальных животных с генетическими дефектами синтеза IgA было показано, что иммуноглобулины могут существенным образом влиять на состав и расселение нормальной микробиоты [75, 78]. Таким образом, IgA также осуществляет функции учета и контроля жизнедеятельности микробного биоценоза.

Известно, что синтез sIgA индуцируется присутствием нормальной микробиоты, что подтверждается снижением продукции sIgA в тонком кишечнике у гнотобионтов и восстановлением синтеза после колонизации мышей нормальной микробиотой [24]. Кроме того, показано, что кишечные бактерии и растворимые продукты их жизнедеятельности (такие как LPS и бутират) влияют на экспрессию рецептора pIgR, необходимого для транспорта sIgA через эпителиальные клетки в просвет кишечника [34]. Этот факт является еще одним примером тесного взаимодействия механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, направленного на поддержание нормальной работы микробиоценоза в кишечнике.

Во многих экспериментальных работах указывается, что индукция синтеза sIgA, являющаяся основным ответом адаптивного иммунитета на поступающие в организм антигены нормальной микробиоты, может происходить в слизистой кишечника Т-зависимым и Т-независимым образом.

«Классический» вариант синтеза специфических антител индуцируется в Пейеровых бляшках и продолжается в мезентериальных лимфатических узлах, после чего В2-лимфоциты выходят через лимфу в кровоток, а затем возвращаются обратно в область lamina propria слизистой кишечника. Для осуществления Т-зависимого переключения синтеза на sIgA необходимо участие Th2-лимфоцитов с соответствующим набором цитокинов: IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , а также получение сигналов от многих клеток врожденного иммунитета и клеток стромы [38, 71]. Важную роль в синтезе sIgA играет также ретиноевая кислота (RA), продуцируемая эпителием кишечника, стромой мезентериальных узлов и CD103⁺ дендритными клетками. TSLP, выделяемый эпителием, направляет дифференцировку CD4⁺ клеток по Th2-типу [11, 44].

На модели мышей было показано, что помимо Т-зависимого синтеза IgA в слизистой кишечника происходит также и Т-независимый синтез. Однако эти животные имеют существенные различия в продукции IgA антител и количестве В1-лимфоцитов по сравнению с человеком [56, 71, 81].

В перитонеальной полости мышей содержится большое количество В1-лимфоцитов, которые мигрируют оттуда в область lamina propria и размножаются под действием IL-5 и IL-15. В1-лимфоциты относятся к клеткам врожденного иммунитета и способны к Т-независимому синтезу полиреактивных антител М-класса. В настоящее время считается, что В1-лимфоциты, находясь в организованной части лимфоидной ткани слизистой кишечника (Пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы), могут Т-независимым образом переключать синтез иммуноглобулинов на IgA [11, 44, 56]. Для этого необходима стимуляция их TLRs и участие дендритных клеток или клеток эпителия, продуцирующих TGF- β , BAFF (B cell-activating factor) и APRIL (a proliferation-inducing ligand).

Что же касается участия В1-лимфоцитов в синтезе IgA в слизистой желудочно-кишечного тракта человека и вкладе этих молекул в общий пул sIgA, то этот вопрос остается открытым [56]. У взрослого человека, в отличие от мыши, В1-лимфоцитов мало, и они проявляют себя в основном в эмбриональном периоде. До недавнего времени считалось, что Т-независимое переключение класса синтеза IgA невозможно [71]. В 2007 г. появилась работа, в которой была показана возможность переключения класса с IgM на IgA2 и с IgA1 на IgA2 Т-независимым образом у человека с участием цитокина APRIL, продуцируемого клетками кишечного эпителия [22]. Однако проблема определения В1-лимфоцитов у человека остается до конца нерешенной, так как не существует единого мнения о том, что же такое В1-лимфоциты и какими маркерами они характеризуются [10, 56].

Возможно, что вклад неспецифических естественных IgA, продуцируемых В1-лимфоцитами, сильно преувеличен, а приписываемая им полиреактивность относится к «классическим» sIgA, продуцируемым В2-лимфоцитами, и связана с гипергликозилированными участками молекулы в области Fc и SC, которые Fab-независимым образом могут взаимодействовать с различными антигенами [47].

Роль Th9 клеток

Th9 представляют собой недавно описанный вариант дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов [68, 83]. Th9 лимфоциты индуцируются под действием цитокинов IL-4 и TGF- β , и проду-

цируют свой основной цитокин IL-9. Они тесно связаны с Th2 лимфоцитами. Окончательно не установлено, происходят ли Th9 клетки из наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов или дифференцируются сначала в Th2 клетки, а затем уже в Th9 лимфоциты. В противоинфекционной защите Th9-клетки формируют отдельный тип ответа для защиты от гельминтов [41]. Роль этих клеток в акцептивном иммунитете в литературе не рассматривается.

Большинство публикаций посвящено значению этого типа ответа в патогенезе бронхиальной астмы. Установлено, что Th9 лимфоциты, через продуцируемый ими IL-9, вызывают гиперплазию и пролиферацию бокаловидных клеток, а также усиление продукции слизи в эпителии дыхательных путей, что играет важную роль в развитии аллергических заболеваний. Кроме того, в регуляции продукции слизи участвуют также Th2 клетки, продуцирующие IL-13 и IL-9. Животные с гиперэкспрессией этих цитокинов демонстрируют увеличение продукции слизи бокаловидными клетками дыхательных путей [42, 84].

Аналогичные данные были получены не только в эпителии дыхательных путей, но и в кишечнике. На трансгенных мышах с гиперэкспрессией IL-9 была показана активация бокаловидных клеток в слизистой кишечника, характеризующаяся увеличением экспрессии гена муцина Muc2 и некоторых других генов, связанных с этими клетками [74]. Таким образом, эпителиальные клетки дыхательных путей и кишечника являются эфферентным звеном адаптивного иммунного ответа. Th9 лимфоциты и продуцируемый ими IL-9 регулируют продукцию слизи не только в дыхательных путях, но и в слизистой желудочно-кишечного тракта, что позволяет их рассматривать как важную составляющую акцептивного иммунитета.

Помимо Th9 и Th2, IL-9 могут также синтезировать Th17 и Т-регуляторные клетки, а также многие клетки врожденного иммунитета, такие как тучные клетки, ILC, NKT [83].

Роль Th17 клеток

Изучению роли Th17 в слизистой кишечника посвящено значительное число работ [24, 49]. Индукция этих клеток тесно связана с присутствием нормальной микробиоты, а у безмикробных животных Th17 отсутствуют [49]. Отдельные виды симбионтных микроорганизмов, также как и их продукты могут по-разному регулировать направление дифференцировки CD4⁺ клеток как в сторону индукции ответа Th17 типа, так и по другим направлениям [24, 25, 65]. Одним из возможных механизмов такого влияния считают прямое воздействие микробных продуктов на TLRs CD4⁺ клеток.

Для образования Th17 лимфоцитов необходимо создание в слизистой кишечника определенного цитокинового микроокружения, состоящего из TGF- β , IL-6 и IL-23 [24]. Основными продуцентами этих факторов являются дендритные клетки, хотя и эпителиальные, и другие клетки врожденного иммунитета также принимают в этом участие.

Основными эффекторными цитокинами Th17-клеток являются IL-17 и IL-22, роль которых в акцептивном иммунитете заключается в регуляции пролиферации и дифференцировки кишечного эпителия, а также в стимуляции в этих клетках продукции антибактериальных пептидов. Совместно с Th17 в контроле за этими важными процессами, реализуемыми на уровне эпителия, принимают участие также и другие клетки слизистой кишечника. Кроме Th17 лимфоцитов, IL-17 продуцируют NK, NKT, $\gamma\delta$ T-клетки и CD8-клетки, а IL-22 – Th22 и ILC.

Роль Т-регуляторных клеток и создание толерантности. Пероральная толерантность как особый вид адаптивного ответа

Явление иммунологической толерантности было открыто в 50-е гг. XX в. Медавара и Бернетом и рассматривалось как механизм ограничения иммунологических реакций на собственные антигены организма. Долгие годы этот раздел иммунологии был «законсервирован» в узком кругу специалистов и не имел сферы практического приложения. Но затем все изменилось.

В середине 90-х гг. XX в. были описаны Т-регуляторные клетки, которые стали считать основными участниками иммунологической толерантности. В 2003 г. в двух лабораториях независимо было показано, что эти клетки экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3 [19, 28], что сделало возможным их фенотипирование и дальнейшее изучение. С этого момента исследование Т-регуляторных клеток стало магистральным направлением едва ли не всех разделов современной иммунологии.

Так совпало, что последнее десятилетие оказалось временем больших открытий в области изучения симбионтных бактерий человека и животных, что послужило стимулом к изучению механизмов толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи. В результате этого иммунологическая толерантность стала не только одной из самых востребованных областей биологии, но и появилась реальная возможность изучения этого явления как особого вида адаптивного иммунного ответа, связанного с действием Т-регуляторных лимфоцитов.

На основании большого количества экспериментальных данных по удалению или адаптивному переносу Т-регуляторных клеток было

установлено, что они препятствуют развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, однако конкретные механизмы этого неизвестны. Основной их функцией считают супрессию разных видов иммунного ответа — от воспаления, индуцированного клетками врожденного иммунитета, до подавления пролиферации различных популяций эффекторных Т-клеток [57]. Для проявления супрессорной активности Т-регуляторным клеткам необходимо экспрессировать транскрипционный фактор Foxp3.

Прежде чем рассматривать роль Т-регуляторных клеток в поддержании гомеостаза слизистой кишечника, где происходит одновременное создание и поддержание толерантности к большому количеству микробных и пищевых антигенов, разберем механизмы пероральной толерантности (oral tolerance), создаваемой искусственно в эксперименте к какому-нибудь одному чужеродному антигену (чаще других используют овальбумин).

Явление пероральной толерантности было открыто более 100 лет назад Безредкой и заключается в том, что предварительное скармливание антигена животным вызывает при его последующем парентеральном введении подавление клеточного и гуморального иммунного ответа [18]. Основным критерием развития этого состояния считают подавление специфического клеточно-опосредованного иммунитета (Th1) и продукции $IFN\gamma$. При этом в слизистой кишечника отмечают активную продукцию IgA, однако местно или системно подавляется синтез IgG и IgE.

Считают, что важную роль в механизмах создания и поддержания пероральной толерантности играют Т-регуляторные клетки, которые действуют совместно с другими клетками иммунной системы. В этом процессе принимают участие плазмцитоподобные дендритные клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, NKT и $CD8^+$ Т-лимфоциты с регуляторными функциями. Большое значение также имеют Th2-лимфоциты и Th2-зависимые цитокины, такие как IL-4, IL-10 и TGF- β . При этом провоспалительные цитокины — $IFN\gamma$, IL-12 и IL-18 действуют противоположным образом и препятствуют развитию пероральной толерантности [18].

Теперь обратимся к данным по изучению естественной толерантности в слизистой кишечника, развивающейся в физиологических условиях. Присутствие $CD4^+CD25^+$ Foxp3⁺ Т-регуляторных клеток в слизистой кишечника нормальных мышей индуцируется нормальной микробиотой — у безмикробных животных число и функциональная активность таких клеток резко снижены [24, 77]. Разные виды микроорганизмов могут по-разному влиять на дифференцировку $CD4^+$ клеток как в сторо-

ну образования, так и подавления активности Т-регуляторных клеток [65]. Одним из возможных механизмов считается прямое воздействие продуктов бактерий на TLRs Т-регуляторных клеток.

Для индукции этих клеток необходимо создание микроокружения, богатого TGF- β и IL-10. В этом принимают участие толерогенные дендритные клетки, макрофаги и другие клетки врожденного иммунитета, присутствующие в слизистой кишечника, а также клетки эпителия.

Есть доказательства того, что Т-клеточные рецепторы (TCR) Т-регуляторных клеток слизистой кишечника являются специфичными к антигенам нормальной микробиоты. Поскольку анализировать полный поликлональный репертуар TCR не представляется возможным, авторы использовали трансгенных мышей с ограниченным разнообразием рецепторов. В двух работах, выполненных на разных моделях, были секвенированы TCR Т-регуляторных клеток кишечника и показано, что большая часть рецепторов распознает антигены нормальной микробиоты этих животных [14, 39].

В организме Foxp3⁺ Т-регуляторные клетки представлены двумя большими популяциями: тимусными, или естественными (nTregs), с одной стороны, и периферическими, или индуцированными (iTregs), с другой. Первые образуются внутри тимуса, а вторые индуцируются в периферических лимфоидных органах из $CD4^+$ клеток в условиях определенного микроокружения. Эти популяции Т-регуляторных клеток имеют очень незначительные фенотипические различия и их трудно разделить [6].

Как предполагают, тимусные Т-регуляторные клетки отвечают в основном за поддержание толерантности к собственным антигенам и препятствуют развитию аутоиммунных заболеваний, а периферические — проявляют свою активность при ответе на чужеродные антигены при инфекциях и беременности [31]. По поводу того, к какой из этих групп относятся Т-регуляторные клетки слизистой кишечника, данные противоречивы.

В лаборатории А.Ю. Руденского была разработана модель избирательного подавления образования и функционирования iTregs [32]. Эксперименты проводили на мышах с дефектом CNS1, который представляет собой интронный усилитель Foxp3, необходимый в процессе образования iTregs для обеспечения проведения сигнала от TGF β и RA. У таких животных с дефицитом iTregs наблюдали изменение состава нормобиоты, нарушение толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи, а также развитие аллергического воспаления. Авторы пришли к выводу, что за взаимодействие с нор-

мальной микробиотой отвечают iTregs. Такого же мнения придерживаются и другие ученые [39, 57].

Однако есть работа, в которой изучали репертуар TCR T-регуляторных клеток тимуса и кишечника трансгенных мышей и пришли к выводу о том, что поддержание гомеостаза слизистой кишечника осуществляют T-регуляторные клетки, имеющие тимусное происхождение [14]. По данным этих авторов iTregs составляют большинство T-регуляторных клеток слизистой кишечника, и репертуар их рецепторов зависит от состава микробиоты.

Сведений об эффекторных механизмах T-регуляторных клеток не так много. Считают, что основным механизмом, с помощью которого T-регуляторные клетки осуществляют свои функции, является продукция противовоспалительных цитокинов — TGF- β и IL-10, но также возможно и взаимодействие с клетками-мишенями путем непосредственного контакта [31].

По поводу того, какие реакции и каким образом подавляют T-регуляторные клетки, находящиеся в слизистой кишечника, имеются лишь догадки. Показано, что CD4⁺Foxp3⁺ T-регуляторные клетки находятся в области lamina propria слизистой кишечника и экспрессируют высокие уровни TGF- β и IL-10. Эта область считается местом иммунной супрессии — предполагают, что там происходит подавление пролиферации T-лимфоцитов и активности макрофагов [57].

Высказывают и другие мнения, например о том, что T-регуляторные клетки с помощью продукции TGF- β осуществляют не супрессорную, а иммунорегуляторную функцию, направляя иммунный ответ в сторону продукции IgA и образования Th17 [11]. Этот цитокин необходим для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgA в B-лимфоцитах, а также для дифференцировки Th17.

В литературе также обсуждается вопрос о высокой пластичности и функциональном разнообразии T-регуляторных клеток. Показана их способность в определенном микроокружении превращаться в другие эффекторные T-лимфоциты, такие как Th1, Th2 и Th17, с продукцией цитокинов, соответствующих этим видам ответа [64]. Высказывают мнение о том, что T-регуляторные клетки обладают уникальной адаптационной возможностью — могут изменять свою транскрипционную программу и выполнять различные функции в зависимости от микроокружения подобно хамелеону [67].

Недавно было показано, что Foxp3⁺ T-регуляторные клетки, а также продуцируемый ими TGF- β играют важную роль в образовании и функционировании CD8⁺ T-клеток памяти [15, 82]. В области lamina propria и внутриэпите-

лиальном пространстве находится большое количество CD8⁺ T-лимфоцитов, а также других цитотоксических клеток, таких как NK, NKT и $\gamma\delta$ T-клетки. Во взаимодействиях иммунной системы с симбиотными бактериями исследована роль этих клеток лишь как продуцентов цитокинов. Возможно, что их цитотоксическая активность имеет большое значение для взаимодействия с населяющими нас вирусами, которые пока не изучены и как симбиоты не рассматриваются.

Кроме того, продуцируемый T-регуляторными клетками плеiotропный цитокин TGF- β оказывает ряд важных гомеостатических эффектов в отношении клеток эпителия — влияет на их дифференцировку, подавляет экспрессию TLR2, а также стабилизирует проницаемость кишечника, что является ключевым фактором регуляции поступления в организм микробных и пищевых антигенов [76]. Например, известно, что доза и кратность поступления антигена *per os* имеет большое значение для механизма развития пероральной толерантности [18].

Таким образом, можно предположить, что T-регуляторные клетки участвуют в акцептивном иммунитете скорее не как супрессоры, а как регуляторы иммунного ответа, чем вполне оправдывают свое название. Под воздействием антигенных стимулов со стороны симбиотных микроорганизмов в организме хозяина развивается и постоянно поддерживается особая форма адаптивного иммунного ответа с участием T-регуляторных клеток — пероральная толерантность.

Заключение

За последние десятилетия был получен целый ряд новых данных, позволивших сформировать новое представление о роли нормальной микробиоты. В 2009 г. было закончено полное секвенирование генома нормальной микробиоты человека (Human microbiome project) и уточнен ее состав [55]. По современным представлениям организм человека является гигантской химерой, состоящей из 10^{13} клеток собственного организма и 10^{14} клеток различных симбиотных микроорганизмов, обитающих на коже и слизистых оболочках [79]. Тем самым, клетки человека составляют всего лишь 10% от общего числа, а 90% клеток — клетки бактерий.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные, полученные при исследовании различных изменений нормальной микробиоты, позволили по-новому посмотреть на патогенез многих заболеваний, в частности, аллергических и аутоиммунных. Теперь их рассматривают как болезни «суперорганизма», включающего не только клетки человека,

но и симбиотические микроорганизмы [16, 49]. Неудивительно, что новые знания потребовали пересмотра ряда позиций и со стороны иммунологов, многие из которых придерживаются достаточно консервативных взглядов и не желают отказываться от существующих догматов.

Исторически сложилось так, что все достижения иммунологии были связаны с противoinфекционным иммунитетом. Вместе с тем было бы неправильно свести роль иммунной системы только к защите от патогенов. С позиций «классической» иммунологии, основной задачей иммунной системы считается распознавание «своего» и «чужого» с последующим удалением из организма чужеродного материала, под которым подразумеваются патогены, но при этом с сохранением неприкосновенности собственных клеток и тканей. Однако эта парадигма не может быть применена к целому ряду важных разделов иммунологии, которые не имеют отношения к борьбе с инфекциями. В качестве примера можно привести иммунологию опухолей, аутоиммунных болезней, беременности, тканевого повреждения. Также невозможно объяснить взаимодействие иммунной системы с симбиотными бакте-

риями с точки зрения борьбы с патогенами, поскольку в данном случае антигены чужеродных микроорганизмов хотя и распознаются, но иммунный ответ организма не приносит им никакого вреда.

Все сказанное выше позволяет предположить, что в организме, помимо протективной функции, осуществляющей противoinфекционную защиту, существуют и другие важные функции иммунитета, причем их выполнение в организме может происходить одновременно и независимо друг от друга, поскольку оно реализуется через разные молекулы и клетки.

В литературе уже накопилось достаточно данных, чтобы в качестве одной из таких самостоятельных функций иммунной системы рассматривать акцептивную функцию, устанавливающую взаимоотношения с симбиотными микроорганизмами [1]. В этом случае стратегия макроорганизма заключается в установлении и поддержании мирного сосуществования с полезными бактериями, а также их сохранения и передачи потомству.

В табл. 2 приведено сопоставление основных эффекторных звеньев акцептивного и протективного иммунитета.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАТОГЕНАМИ (ПРОТЕКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ) И ДЛЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТОЙ (АКЦЕПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ)

Характеристика	Иммунитет	
	Протективный	Акцептивный
Синтез цитокинов клетками кишечного эпителия	Провоспалительные цитокины и хемокины	Противовоспалительные факторы: TGF- β , TSLP, RA
Контакт фагоцитов с микроорганизмами	Прямой контакт, фагоцитоз неограничен	Нет прямого контакта, фагоциты и микробы разделены эпителием, фагоцитоз строго ограничен
Растворимые молекулы, участвующие в фагоцитозе	Опсонины: комплемент, СРБ, маннозосвязывающий белок, антитела IgG	Иммунорегуляторные молекулы: sIgA и муцин Muc2
Th2-тип ответа	Антитела IgG1, IgG3 и IgM классов, фиксирующие комплемент; опсонизирующая и антитело-зависимая цитотоксическая активность	sIgA не связывает комплемент, не является опсономом, вызывает агрегацию бактерий, связывается с компонентами слизи
Th9-Th2-тип ответа, продукция IL-9, IL-13	Активация тучных клеток и эозинофилов	Усиление пролиферации бокаловидных клеток и синтеза слизи
Th17-тип ответа, продукция IL-17, IL-22	Привлечение нейтрофилов	Регуляция пролиферации и дифференцировки эпителия, а также синтеза антибактериальных пептидов
Основной тип иммунного ответа CD4 ⁺ клеток	Разные типы ответа, в зависимости от индивидуальных особенностей возбудителя: Th1, Th2, Th9, Th17	Один тип суммарного иммунного ответа ко всем симбионтам (толерантность) с преобладанием Th2 и T-регуляторных клеток
Основной медиатор	Провоспалительные цитокины	TGF- β
Взаимоотношения микроорганизмов с организмом человека	Патологические	Физиологические
Основная морфологическая характеристика	Воспаление	Отсутствие воспаления

Основой акцептивного, также как и протективного, иммунитета является врожденный иммунитет. В отличие от протективного ответа, при котором фагоциты контактируют с патогеном непосредственно, симбионтные бактерии отделены от фагоцитов барьерными тканями. Характерной особенностью акцептивного иммунитета является его «разноэтажность» — одни молекулы предназначены для «внутреннего употребления» и работают в подслизистой, а другие — выделяются наружу (в просвет кишки) для непосредственного взаимодействия с комменсалами.

При взаимодействии с симбионтными бактериями клетки эпителия становятся главными участниками реакций врожденного иммунитета и выделяют наружу для взаимодействия с бактериями слизь и антибактериальные пептиды. В то же самое время в эпителии идет секреция иммунорегуляторных молекул, поступающих внутрь организма. Кроме того, кишечный эпителий, покрытый слизью и антибактериальными пептидами, играет роль биологического фильтра, который пропускает во внутреннюю среду организма строго ограниченные микробные сигналы.

В подслизистой к MAMPs добавляются медиаторные молекулы, происходящие от подвижных клеток слизистой оболочки, представленных большим разнообразием клеток врожденного иммунитета. В целом создается микроокружение, богатое противовоспалительными цитокинами, в котором происходит дифференцировка CD4⁺ Т-лимфоцитов и развитие адаптивного иммунного ответа.

Адаптивный иммунный ответ, развивающийся в организме в ответ на патогены, отличается от стереотипной реакции фагоцитов тем, что представляет собой несколько разных типов иммунного ответа, один из которых считается наиболее эффективным в борьбе с данной инфекцией. Например, грам-негативные бактерии могут быть успешно элиминированы с помощью IgM и IgG антител и комплемента, гелиминты — с помощью IgE антител и тучных клеток, внутриклеточные паразиты — при помощи Т-клеточно-опосредованного ответа и т.д.

При акцептивном иммунитете ответ развивается не против какого-либо одного микроорганизма, а в отношении сотен видов различ-

ных комменсалов одновременно. Показано, что в ответ на микробные антигены дифференцировка CD4⁺ клеток успешно осуществляется по нескольким направлениям с доминированием Th2-типа ответа и находится под контролем Т-регуляторных клеток. Ключевой молекулой адаптивного ответа и главным белком, секретруемым наружу для взаимодействия с бактериями, является sIgA.

При этом в ходе адаптивного иммунного ответа могут дополнительно использоваться и неспецифические взаимодействия. Например, существуют и высокоспецифичный синтез IgA к определенным антигенам бактерий и возможность Fab-независимого неспецифического взаимодействия с бактериями. Другим примером могут служить Т-регуляторные клетки, которые индуцируются специфическими антигенами, а эффект проявляют полиспецифично в отношении также и других антигенов.

Все клетки иммунной системы выполняют строго регламентированные функции, направленные на сохранение и поддержание жизнедеятельности полезных бактерий. Основной задачей иммунной системы является распознавание чужеродных антигенов и постоянное поддержание состояния толерантности на основе сложных кооперативных взаимодействий систем врожденного и приобретенного иммунитета.

Еще остается много неясного в механизмах взаимодействия иммунной системы и нормальной микробиоты, однако нет сомнения в том, что микробный биоценоз и иммунитет слизистой кишечника работают как единое целое. Важно подчеркнуть, что воздействие микробных продуктов носит не столько местный, сколько системный характер. Возникающее при этом состояние толерантности к антигенам нормальной микробиоты и пищи (пока еще неясным образом) препятствует развитию аутоиммунных и аллергических заболеваний, а дисбиозы лежат в основе развития патологических состояний.

Мы надеемся, что ход дальнейших исследований подтвердит необходимость выделения акцептивной функции иммунитета и возможность рассматривать ее как самостоятельное и независимое достижение эволюции живых существ.

Список литературы/References

1. Климович В.Б. Актуальные проблемы эволюционной иммунологии // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2002. Т. 38, № 5. С. 442–451. [Klimovich V.B. Actual problems of evolutionary immunology. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii = J. Evol. Biochem. Physiol.*, 2002, vol. 38, no. 5, pp. 562–574. (In Russ.)]
2. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 4. С. 483–500. [Klimovich V.B., Samoilovich M.P. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 483–500. doi: 10.15789/1563-0625-2006-4-483-500 (In Russ.)]
3. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2006. 261 с. [Kokryakov V.N. *Oчерki o vrozhdennom immunitete* [Essays on innate immunity]. St. Petersburg: NAUKA, 2006. 261 p.]

4. Bevins C.L., Ganz T. Antimicrobial peptides of the alimentary tract of mammals / Mammalian host defense peptides; eds. Devine D.A., Hancock R.E.W. UK: Cambridge University Press, 2004, pp. 161–188.
5. Biesbrock A.R., Reddy M.S., Levine M.J. Interaction of salivary mucin-secretory immunoglobulin A complex with mucosal pathogens. *Infect. Immun.*, 1991, vol. 59, no. 10, pp. 3492–3497.
6. Bilate A.M., Lafaille J.J. Induced CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T-cells in immune tolerance. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 30, pp. 733–758. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075043
7. Boehm T. Evolution of vertebrate immunity. *Curr. Biol.*, 2012, vol. 22, pp. R722–R732. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.003
8. Boullier S., Tanguy M., Kadaoui K.A., Caubet C., Sansonetti P., Corthesy B., Phalipon A. Secretory IgA-mediated neutralization of *Shigella flexneri* prevents intestinal tissue destruction by down-regulating inflammatory circuits. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, pp. 5879–5885. doi: 10.4049/jimmunol.0901838
9. Brandl K., Pitas G., Schnabl B., DeMatteo R.P., Pamer E.G. MyD88-mediated signals induce the bacterial lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J. Exp. Med.*, 2007, vol. 204, pp. 1891–1900. doi: 10.1084/jem.20070563
10. Brandtzaeg P. Secretory IgA: designed for anti-microbial defense. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4, pp. 1–17. doi: 10.3389/fimmu.2013.00222
11. Brown E.M., Sadarangani M., Finlay B.B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunol.*, 2013, vol. 14, no. 7, pp. 660–667. doi: 10.1038/ni.2611
12. Burger-Van Paassen N., Vincent A., Puiman P.J., Van der Sluis M., Bouma J., Boehm G., Van Goudoever J.B., Van Seuningen I., Renes I.B. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem. J.*, 2009, vol. 420, pp. 211–219. doi: 10.1042/BJ20082222
13. Cash H.L., Whitham C.V., Behrendt C.L., Hooper L.V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bacterial lectin. *Science*, 2006, vol. 313, pp. 1052–1054. doi: 10.1126/science.1127119
14. Cebula A., Seweryn M., Rempala G.A., Pabla S.S., McIndoe R.A., Denning T.L., Bry L., Kraj P., Kisielow P., Ignatowicz L. Thymus-derived regulatory T cells contribute to tolerance to commensal microbiota. *Nature*, 2013, vol. 497, no. 7448, pp. 258–262. doi: 10.1038/nature12079
15. De Goër de Herve M.G., Jaafoura S., Vallee M., Taoufik Y. Foxp3⁺ regulatory CD4 T cells control the generation of functional CD8 memory. *Nat. Commun.*, 2012, vol. 3, no. 986. doi: 10.1038/ncomms1992 doi: 10.1038/ncomms1992
16. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.*, 2010, vol. 3, no. 5, pp. 450–460. doi: 10.1038/mi.2010.20
17. Everett M.L., Palestrant D., Miller S.E., Bollinger R.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. doi: 10.1016/j.cair.2004.03.001
18. Faria A.M.C., Weiner H.W. Oral tolerance. *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 206, pp. 232–259.
19. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 330–336. doi: 10.1038/ni904
20. Frantz A.L., Rogier E.W., Weber C.R., Shen L., Cohen D.A., Fenton L.F., Bruno M.E.C., Kaetzel C.S. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with down-regulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunology*, 2012, vol. 5, no. 5, pp. 501–512. doi: 10.1038/mi.2012.23
21. Han D., Walsh M.C., Cejas P.J., Dang N.N., Kim Y.F., Kim J., Charrier-Hisamuddin L., Chau L., Zhang Q., Bittinger K., Bushman F.D., Turka L.A., Shen H., Reizis B., DeFranco A.L., Wu G.D., Choi Y. Dendritic cell expression of the signaling molecule TRAF6 is critical for gut microbiota-dependent immune tolerance. *Immunity*, 2013, vol. 38, pp. 1211–1222. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.012
22. He B., Xu W., Santini P.A., Polydorides A.D., Chiu A., Estrella J., Shan M., Shadbun A., Villanacci V., Plebani A., Knowles D.M., Rescigno M., Cerutti A. Intestinal bacteria trigger T-cell-independent IgA2 class switching by inducing epithelial cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*, 2007, vol. 26, pp. 812–826. doi: 10.1016/j.immuni.2007.04.014
23. Herr A.B., Ballister E.R., Bjorkman P.J. Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human FcαR1 and its complex with IgA1-Fc. *Nature*, 2003, vol. 423, pp. 614–620.
24. Hill D.A., Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 28, pp. 623–667. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330
25. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol.*, 2009, vol. 2, no. 3, pp. 187–196. doi: 10.1038/mi.2009.8
26. Hooper J.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 2012, vol. 336, pp. 1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490
27. Hooper L.V., Stappenbeck T.S., Hong C.V., Gordon J.I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat. Immunol.*, 2003, vol. 4, pp. 269–273. doi: 10.1038/ni888
28. Hori S., Nomura N., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, vol. 299, pp. 1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
29. Iliev I.D., Mileti E., Matteoli G., Chieppa M., Rescigno M. Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell differentiation through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol.*, 2009, vol. 2, pp. 340–350. doi: 10.1038/mi.2009.13
30. 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 interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, suppl. 1, pp. 4659–4665. doi: 10.1073/pnas.1006451107
31. Josefowicz S.Z., Lu L.-F., Rudensky A.Y. Regulatory T cells: mechanism of differentiation and function. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 30, pp. 531–564. doi: 10.1146/annurev-immunol.25.022106.141623
32. Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kim H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal Th2 inflammation. *Nature*, 2012, vol. 482, pp. 395–399. doi: 10.1038/nature10772

33. Kadaoui K.A., Corthesy B. Secretory IgA mediates bacterial translocation to dendritic cells in mouse Peyer's patches with restriction to mucosal compartment. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 11, pp. 7751–7757. doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7751
34. Kaetzel C.S. Coevolution of mucosal immunoglobulins and the polymeric immunoglobulin receptor: evidence that the commensal microbiota provided the driving force. *ISRN Immunology*, 2014, vol. 2014, pp. 1–20. doi: 10.1155/2014/541537
35. Karlsson J., Pütsep K., Chu H., Kays R.J., Bevins C.L., Andersson M. Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along mouse intestinal tract. *BMC Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 37. doi: 10.1186/1471-2172-9-37
36. Kobayashi K.S., Chamaillard M., Ogura Y., Henegariu O., Inohara N., Nunez G., Flavell R.A. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*, 2005, vol. 307, no. 5710, pp. 731–734. doi: 10.1126/science.1104911
37. Koropatnick T.A., Engle J.T., Apicella M.A., Stabb E.V., Goldman W.E., McFall-Ngai M.J. Microbial factor-mediated development in a host-bacterial mutualism. *Science*, 2004, vol. 306, pp. 1186–1188. doi: 10.1126/science.1102218
38. Kruglov A.A., Grivennikov S.I., Kuprash D.V., Winsauer C., Prepens S., Seleznik G.M., Ebert G., Littman D.R., Heikenwalder M., Tumanov A.V., Nedospasov S.A. Nonredundant function of soluble LT α 3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science*, 2013, vol. 342, pp. 1243–1246. doi: 10.1126/science.1243364
39. Lathrop S.K., Bloom S.M., Rao S.M., Nutsch K., Lio C.-W., Santacruz N., Peterson D.A., Stappenbeck T.S., Hsieh C.S. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature*, 2011, vol. 478, pp. 251–254. doi: 10.1038/nature10434
40. Laurin M., Everett M.L., Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture. *Anat. Rec.*, 2011, vol. 294, pp. 567–579. doi: 10.1002/ar.21357
41. Licona-Limon P., Henao-Mejia J., Temann A.U., Gagliani N., Licona-Limon I., Ishigame H., Hao L., Herbert D.R., Flavell R.A. Th9 cells drive host immunity against gastrointestinal worm infection. *Immunity*, 2013, vol. 39, no. 4, pp. 744–757. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.020
42. Louahed J., Toda M., Jen J., Hamid Q., Renauld J.C., Levitt R.C., Nicolaidis N.C. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2000, vol. 22, pp. 649–656. doi: 10.1165/ajrcmb.22.6.3927
43. Macia L., Thorburn A.N., Binge L.C., Marino E., Rogers K.E., Maslowski K.M., Vieira A.T., Kranich J., Mackay C.R. Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunol. Rev.*, 2012, vol. 245, no. 1, pp. 164–176. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01080.x
44. Macpherson A.J., Geuking M.B., McCoy K.D. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 4, pp. 160–167. doi: 10.1016/j.it.2012.02.002
45. Mantis N.J., Rol N., Corthesy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 6, pp. 603–611. doi: 10.1038/mi.2011.41
46. Masuda K., Nakamura K., Yoshioka S., Fukaya R., Sakai N., Ayabe T. Regulation of microbiota by antimicrobial peptides in the gut. *Adv. Otorhinolaryngol.*, 2011, vol. 72, pp. 97–99. doi: 10.1159/000324625
47. Mathias A., Corthesy B. N-glycans on secretory component. Mediators of the interaction between secretory IgA and Gram-positive commensals sustaining intestinal homeostasis. *Gut Microbes*, 2011, vol. 2, no. 5, pp. 287–293. doi: 10.4161/gmic.2.5.18269
48. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat. Immunol.*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 11–13. doi: 10.1038/ni0107-11
49. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*, 2012, vol. 489, no. 7415, pp. 231–241. doi: 10.1038/nature11551
50. McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*, 2007, vol. 445, p. 153. doi: 10.1038/445153a
51. Medzhitov R., Janeway C.A. Decoding the patterns of self and nonself by innate immune system. *Science*, 2002, vol. 296, pp. 298–300. doi: 10.1126/science.1068883
52. Menendez A., Willing B.P., Montero M., Wlodarska M., So C.C., Bhinder G., Vallance B.A., Finlay B.B. Bacterial stimulation of the TLR-MyD88 pathway modulates the homeostatic expression of ileal Paneth cell α -defensins. *J. Innate. Immun.*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 39–49. doi: 10.1159/000341630
53. Mestecky J., Russell M.W. Specific antibody activity, glycan heterogeneity and polyreactivity contribute to the protective activity of S-IgA at mucosal surfaces. *Immunol. Lett.*, 2009, vol. 124, pp. 57–62. doi: 10.1016/j.imlet.2009.03.013
54. Mkaddem S.B., Rossato E., Heming N., Monteiro R.C. Anti-inflammatory role of the IgA Fc receptor (CD89): from autoimmunity to therapeutic perspectives. *Autoimmun. Rev.*, 2013, vol. 12, pp. 666–669. doi: 10.1016/j.autrev.2012.10.011
55. Morgan X.C., Segata N., Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet.*, 2013, vol. 29, pp. 51–58. doi: 10.1016/j.tig.2012.09.005
56. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, no. 12, pp. 821–832. doi: 10.1038/nri3322
57. Pabst O. Trafficking of regulatory T cells in the intestinal immune system. *Int. Immunol.*, 2013, vol. 25, no. 3, pp. 139–143. doi: 10.1093/intimm/dxs113
58. Pearson C., Uhlig H.H., Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 6, pp. 289–296. doi: 10.1016/j.it.2012.04.004
59. Pena J.A., Versalovic J. Lactobacillus rhamnosus GG decreases TNF-alpha production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by contact-independent mechanism. *Cell. Microbiol.*, 2003, vol. 5, pp. 277–285. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.t01-1-00275.x
60. Peterson D.A., McNulty N.P., Guruge J.L., Gordon J.I. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*, 2007, vol. 2, pp. 328–339. doi: 10.1016/j.chom.2007.09.013
61. Phalipon A., Cardona A., Kraehenbuhl J.-P., Edelman L., Sansonetti P.J., Corthesy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity*, 2002, vol. 17, pp. 107–115. doi: 10.1016/S1074-7613(02)00341-2
62. Putsep K., Axelsson L.G., Boman A., Midtvedt T., Normark S., Boman H.G., Andersson M. Germ-free and colonized mice generate the same products from enteric prodefensins. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 51, pp. 40478–40482. doi: 10.1074/jbc.M007816200
63. Renz H., Brandtzaeg P., Hornef M. The impact of perinatal immune development of mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, vol. 12, pp. 9–23. doi: 10.1038/nri3112
64. Sakaguchi S., Vignali D.A.A., Rudensky A.Y., Niec R.E., Waldman H. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 6, pp. 461–467. doi: 10.1038/nri3464

65. Salzman N.H. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2011, vol. 14, no. 1, pp. 99–105. doi: 10.1016/j.mib.2010.09.018
66. Sansonetti P.J., Medzhitov R. Learning tolerance while fighting ignorance. *Cell*, 2009, vol. 138, pp. 416–420. doi: 10.1016/j.cell.2009.07.024
67. Savage P.A., Malchow S., Leventhal D.S. Basic principles of tumor-associated T cell biology. *Trends Immunol.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 33–40. doi: 10.1016/j.it.2012.08.005
68. Schmitt E., Klein M., Bopp T. Th9, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol.*, 2014, vol. 35, no. 2, pp. 61–68. doi: 10.1016/j.it.2013.10.004
69. Shan M., Gentile M., Yeiser J.R., Walland A.C., Bornstein V.U., Chen K., He B., Cassis L., Bigas A., Cols M., Comerma L., Huang B., Blander J.M., Xiong H., Mayer L., Berin C., Augenlicht L.H., Velcich A., Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science*, 2013, vol. 342, no. 6157, pp. 447–453. doi: 10.1126/science.1237910
70. Smith P.D., Smythies L.E., Shen R., Greenwell-Wild T., Gliozzi M., Wahl S.M. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 1, pp. 31–42. doi: 10.1038/mi.2010.66
71. Snoeck V., Peters I.E., Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. *Vet. Res.*, 2006, vol. 37, pp. 455–467. doi: 10.1051/vetres:2006010
72. Sonnenberg G.F., Fouser L.A., Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, pp. 383–390. doi: 10.1038/ni.2025
73. Stappenbeck T.S., Hooper L.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 24, pp. 15451–15455. doi: 10.1073/pnas.202604299
74. Steenwinkel V., Louahed J., Lemaire M.M., Sommereyns C., Warnier G., McKenzie A., Brombacher F., Van Snick J., Renaud J.-C. IL-9 promotes IL-13-dependent Paneth cell hyperplasia and up-regulation of innate immunity mediators in intestinal mucosa. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, pp. 4737–4743. doi: 10.4049/jimmunol.0801941
75. Suzuki K., Meek B., Doi Y., Muramatsu M., Chiba T., Honjo T., Fagarasan S. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, pp. 1981–1986. doi: 10.1073/pnas.0307317101
76. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 799–809. doi: 10.1038/nri2653
77. Weaver C.T., Hatton R.D. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, vol. 9, pp. 883–889. doi: 10.1038/nri2660
78. Wei M., Shinkura R., Doi Y., Maruya M., Fagarasan S., Honjo T. Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, pp. 264–270. doi: 10.1038/ni.1991
79. Whitman W.B., Coleman D.C., Wiebe W.J. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, pp. 6578–6583.
80. Williams R.C., Gibbons R.J. Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science*, 1972, vol. 177, pp. 697–699. doi: 10.1126/science.177.4050.697
81. Woof J.M., Kerr M.A. IgA function — variations on a theme. *Immunology*, 2004, vol. 113, pp. 175–177. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01958.x
82. Zhang N., Bevan M.J. Transforming growth factor- β signaling controls the formation and maintenance of gut-resident memory T cells by regulating migration and retention. *Immunity*, 2013, vol. 39, no. 4, pp. 687–696. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.019
83. Zhao P., Xiao X., Ghobrial R.M., Li X.C. IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Intern. Immunol.*, 2013, vol. 25, no. 10, pp. 547–551. doi: 10.1093/intimm/dxt039
84. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.*, 1999, vol. 103, pp. 779–788. doi: 10.1172/JCI5909

Автор:

Киселева Е.П., д.м.н., зав. лабораторией иммунорегуляции отдела иммунологии ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия.

Author:

Kisseleva E.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Immunoregulation, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the RAMS, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.02.2015
Отправлена на доработку 17.02.2015
Принята к печати 19.03.2015

Received 11.02.2015
Revision received 17.02.2015
Accepted 19.03.2015