

М-КЛЕТКИ — ОДИН ИЗ ВАЖНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ИНИЦИАЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА В КИШЕЧНИКЕ

А.С. Быков, А.В. Караулов, Д.А. Цомартова, Н.Л. Карташкина, В.Л. Горячкина, С.Л. Кузнецов, Д.А. Стоногина, Е.В. Черешнева

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме. Микроскладчатые клетки (М-клетки) представляют собой специализированные эпителиальные клетки кишечника, которые инициируют мукозальный иммунный ответ. Эти уникальные фагоцитирующие эпителиальные клетки специализированы для передачи широкого спектра антигенных частиц и микроорганизмов через фолликуло-ассоциированный эпителий (FAE) в лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (GALT) посредством процесса, называемого транцитозом. Молекулярная основа поглощения антигена М-клетками была постепенно идентифицирована в последнее десятилетие. Активный отбор проб кишечного антигена инициирует регулируемые иммунные ответы, которые обеспечивают гомеостаз кишечника. Доставка люминальных веществ через эпителий кишечника в иммунную систему является критическим событием в иммунологическом надзоре, что приводит к толерантности к пищевым антигенам и иммунитету к патогенам (например, бактерий, вирусов и паразитов) и их токсинам. Несколько специализированных механизмов транспортирует люминальный антигена через кишечный эпителий. Большой интерес представляет открытие М-клеточно-специфических рецепторов, которые могут выступать в качестве молекулярных мишеней для целевой доставки пероральной вакцины в М-клетки. Недавние исследования показали, что М-клетки используют несколько рецепторов для распознавания и переноса специфических люминальных антигенов. Вакцинация через иммунную систему слизистой оболочки может вызывать эффективные системные иммунные ответы одновременно с иммунитетом слизистой оболочки. Этот обзор имеет целью продемонстрировать молекулы, экспрессируемые на М-клетках и используемые в качестве рецепторов иммунологического надзора для отбора патогенных микроорганизмов в кишечнике, отметить как некоторые патогены используют М-клетки для инфицирования хозяина, и, наконец, показать как эти знания используются для специфического «нацеливания» антигенов на М-клетки, чтобы попытаться повысить эффективность мукозальных вакцин. В последнее время был достигнут существенный прогресс в понимании факторов, влияющих на развитие и функционирование М-клеток.

Ключевые слова: антиген, GALT, М-клетки, RANKL, транцитоз, мукозальный иммунитет, вакцины.

M CELLS ARE THE IMPORTANT POST IN THE INITIATION OF IMMUNE RESPONSE IN INTESTINE

Bykov A.S., Karaulov A.V., Tsomartova D.A., Kartashkina N.L., Goriachkina V.L., Kuznetsov S.L., Stonogina D.A., Cheresheva Ye.V.

First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Microfold cells (M cells) are specialized intestinal epithelial cells that initiate mucosal immune responses. These unique phagocytic epithelial cells are specialized for the transfer of a broad range of particulate antigens and microorganisms across the follicle-associated epithelium (FAE) into the gut-associated lymphoid tissue (GALT) by a process termed transcy-

Адрес для переписки:

Быков Анатолий Сергеевич
103009, Россия, Москва, ул. Моховая, 11–10,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова.
Тел.: 8 916 494-35-43 (моб.). E-mail: bykov@imail.ru

Contacts:

Anatoly S. Bykov
103009, Russian Federation, Moscow, Mokhovaya str., 11–10,
Sechenov First Moscow State Medical University.
Phone: +7 916 494-35-43 (mobile). E-mail: bykov@imail.ru

Библиографическое описание:

Быков А.С., Караулов А.В., Цомартова Д.А., Карташкина Н.Л., Горячкина В.Л., Кузнецов С.Л., Стоногина Д.А., Черешнева Е.В. М-клетки один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 263–272. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-263-272

Citation:

Bykov A.S., Karaulov A.V., Tsomartova D.A., Kartashkina N.L., Goriachkina V.L., Kuznetsov S.L., Stonogina D.A., Cheresheva Ye.V. M cells are the important post in the initiation of immune response in intestine // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 263–272. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-263-272

tosis. The molecular basis of antigen uptake by M cells has been gradually identified in the last decade. Active sampling of intestinal antigen initiates regulated immune responses that ensure intestinal homeostasis. The delivery of luminal substances across the intestinal epithelium to the immune system is a critical event in immune surveillance resulting in tolerance to dietary antigens and immunity to pathogens (e.g., bacteria, viruses, and parasites) and their toxins. Several specialized mechanisms transport luminal antigen across the gut epithelium. Discovery of M cell-specific receptors are of great interest, which could act as molecular tags for targeted delivery oral vaccine to M cells. Recent studies demonstrated that M cells utilize several receptors to recognize and transport specific luminal antigens. Vaccination through the mucosal immune system can induce effective systemic immune responses simultaneously with mucosal immunity. How this process is regulated is largely unknown. This review aims to show a new understanding of the factors that influence the development and function of M cells; to show the molecules expressed on M cells which appear to be used as immunosurveillance receptors to sample pathogenic microorganisms in the gut; to note how certain pathogens appear to exploit M cells to inject the host; and, finally, how this knowledge is used to specifically "target" antigens to M cells to attempt to improve the efficacy of mucosal vaccines. Recently, substantial progress has been made in our understanding of the factors that influence the development and function of M cells.

Key words: antigen, GALT, M cells, RANKL, transcytosis, mucosal immunity, vaccines.

Иммунная система слизистой оболочки кишечника обеспечивает первую линию защиты от орально приобретенных патогенов. Для эффективного иммунного ответа слизистой оболочки, антигены в просвете кишечника должны сначала переноситься через кишечный эпителий в лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (gut-associated lymphoid tissue, GALT).

Как известно, эпителиальная выстилка кишечника включает 6 различных типов клеток: энтероциты, бокаловидные клетки, энтероэндокринные клетки, клетки Панета, пучковые клетки (tuft cells) и М-клетки. Эти клетки в той или иной степени принимают участие в защитной функции слизистой оболочки. Так, даже энтероциты могут захватывать определенные антигены из просвета кишечника [32]. Эти антигены проходят через базолатеральные стороны энтероцитов, затем попадают в межклеточное вещество собственной пластинки слизистой оболочки, где их фагоцитируют макрофаги и дендритные клетки. Помимо этого, иногда отросток дендритной клетки проникает между соседними энтероцитами, проходя сквозь плотный контакт, выходит на поверхность энтероцитов («эффект перископа»), где и захватывает антигены. Даже сквозь муцин-секретирующие бокаловидные клетки проходят растворимые антигены с низкой молекулярной массой в межклеточное вещество собственной пластинки слизистой оболочки, где их «встречают» дендритные клетки [42]. Как и бокаловидные клетки, энтероэндокринные клетки, за исключением К-клеток [glucose-dependent insulin tropic polypeptide (также называемые gastric inhibitory polypeptide)], эффективно захватывают люминальные антигены и, следовательно, могут выступать посредником в инициации антиген-специфического адаптивного иммунитета в кишечнике [44]. Маркером специфической субпопуляции энтероэндокринных клеток является Клаудин-4 — интегральный мембранно-белковый компонент плотных соединений.

Не менее интересна роль пучковых клеток тонкой кишки, количество которых заметно увеличивается при глистной инвазии [44]. Пучковые клетки способствуют элиминации

паразитов путем продукции IL-25. Этот цитокин активирует ILC2 (innate lymphoid cells, лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2 типа), секретирующие IL-13, который индуцирует Th2-ответ (с накоплением в ткани эозинофилов и переключением в В-клетках синтеза иммуноглобулинов на IgE), приводящий к увеличению числа пучковых клеток и дифференциации бокаловидных клеток.

Особая роль в иммунной системе кишечника принадлежит микрокладчатым клеткам (М-клеткам) фолликуло-ассоциированного эпителия, который покрывает люминальные поверхности Пейеровых бляшек [65]. Эпителий в области Пейеровой бляшки содержит 5–10% М-клеток [21, 59]. Эти клетки нередко называют иммунонаблюдательными постами в кишечном эпителии. М-клетки в отличие от соседних энтероцитов имеют уменьшенную цитоплазму из-за наличия базолатерального кармана. Они транспортируют через апикальную мембрану к базолатеральной поверхности неинфекционные частицы, паразитов, вирусы и бактерии, включая *Brucella abortus* 48, *Salmonella Typhimurium* [64, 65], *Yersinia enterocolitica* [67], полиовирусы [58], ВИЧ 3, норовирусы [15, 31, 67] и реовирусы [15]. Таким образом микроорганизмы используют трансцитозную активность М-клеток для пересечения кишечного эпителия и инфицирования хозяина. Интересно, что передаваемый через пищу ботулинический нейротоксин, сохранял токсичность после трансцитоза через М-клетку [41]. Захваченные из просвета кишки антигены, попав в базолатеральный «карман» М-клетки, контактируют с укрытыми под эпителиальным куполом Пейеровой бляшки антиген-презентирующими клетками. Последние представляют информацию об антигене Т-клеткам, индуцируя их дифференцировку. CD4⁺ Т-клетки, в свою очередь, активируют В-клетки, что, в конечном итоге, приводит к образованию плазмочитов и продукции иммуноглобулинов.

Оральное инфицирование в отсутствие М-клеток (иерсиниями — *Y. enterocolitica*, прионами, реовирусами и мышинными норовирусами) или блокируется или уменьшается [37, 59]. Интересно, что некоторые патогены могут

модулировать роль М-клеток при заборе антигена. *Salmonella Typhimurium* и R36a штамм *Streptococcus pneumoniae* способны индуцировать трансдифференцировку эпителиальных клеток в М-клетки и/или усиливать транзитозную активность М-клеток, способствуя инвазии и колонизации хозяина [37, 59]. Захваченные из просвета кишки антигены, попав в «карман» М-клетки, контактируют с укрытыми под эпителиальным куполом Пейеровой бляшки антигенпрезентирующими клетками.

М-клетки впервые были описаны в 1965 г. в эпителии аппендикса кролика. Сначала эти клетки были названы лимфоэпителиальными. В дальнейшем при изучении кишечного эпителия человека было показано наличие микроскладок на апикальной поверхности клеток [49]. Среди других особенностей, описанных в данной литературе, необходимо отметить: тонкий слой гликокаликса, небольшое количество лизосом и митохондрий, наличие базолатерального «кармана», в котором были обнаружены дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты [47]. Отмечены также ультраструктурные отличия М-клеток, в зависимости от вида животного и области расположения [14, 43]. Охарактеризованы клеточные фенотипы фолликулярно-ассоциированного эпителия и М-клеток [18]. Необходимо подчеркнуть, что М-клетки имеются не только в кишечном эпителии, но и в эпителии воздухоносных путей дыхательной системы, способствуя доставке антигенов в иммунную систему [13, 64]. Описаны плотные контакты и десмосомы между М-клетками и соседними энтероцитами. Плотные контакты функционируют как сито, которое пропускает ионы и электролиты, но предотвращает перенос больших молекул. Это парацеллюлярный путь, опосредующий перенос веществ (размером от 0,3 до 1,0 нм) через межклеточное пространство между кишечными эпителиальными клетками [12].

М-клетки — главные ворота доставки люминальных антигенов и инициаторы антиген-специфических иммунных реакций. При этом особая роль принадлежит секреторному IgA (SIgA), который способствует поглощению и доставке антигенов в составе иммунных комплексов из просвета кишечника субпопуляцией дендритных клеток, расположенных в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALTs), и влияет на воспалительные реакции, обычно связанные с поглощением патогенных микробов и потенциально аллергенных антигенов. Это свойство SIgA связывать антиген и проникать, с помощью М-клетки в Пейерову бляшку, называется обратным транцитозом. В обратном экзоцитозе SIgA участвуют рецептор Dectin-1 и корецептор Siglec-5, экспрессированные на М-клетке [53]. Это реальная возможность доставки антигена в слизистую оболочку кишечника, используя SIgA в качестве носителя. SIgA, избирательно связываясь рецепторами

М-клеток, переносится через эпителий к дендритным клеткам, присутствующим в области субэпителиального купола, в конечном счете вызывая их созревание и миграцию в межфолликулярные области. При этом SIgA нейтрализует микробы и эндотоксины в эпителиальных клетках без повреждения тканей [6, 53].

Механизм дифференцировки М-клеток

Источником развития М-клеток являются Lgr5⁺-стволовые клетки основания крипт кишечного эпителия, которые экспрессируют Lgr5 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5) [5]. Дальнейшая дифференцировка связана с появлением специфического сигнала из клеток, находящихся в собственной пластинке. Этот сигнал относится к суперсемейству TNF-лиганд рецептора — активатора NF-κB — RANKL (Receptor Activator of NF-κB Ligand). RANKL (также известный как TNFSF11) стимулирует дифференцировку М-клеток [27, 39]. Энтероциты в фолликулоассоциированном эпителии экспрессируют RANK (рецептор RANKL) и стимулируются RANKL для дифференцировки в М-клетки. Нейтрализация *in vivo* RANKL блокирует дифференцировку М-клеток, а Пейеровы бляшки от RANKL-дефицитных мышей не имеют М-клеток [27]. Терминальная дифференцировка М-клеток обусловлена экспрессией фактора транскрипции Spi-B (белковый фактор транскрипции из семейства ETS). Необходимо отметить, что появление фактора Spi-B индуцировано RANKL. Именно фактор Spi-B регулирует созревание незрелых М-клеток в функционально активные М-клетки [10, 20, 21]. Более того, этот фактор регулирует специфически зависимый транцитоз антигенов через М-клетки [4, 56].

Дифференцировка и созревание М-клеток зависит также и от В-клеток, секретирующих цитокины и располагающихся, как правило, в большом количестве под эпителием, в непосредственной близости к М-клеткам [38]. Кроме этого, В-клетки выделяют фактор RANKL, который связывается со своим RANKL-рецептором (TNFR SF 11a). Последний активирует специфический сигнальный путь и вызывает экспрессию Spi-B, который определяет детерминацию и созревание М-клеток. Косвенным подтверждением зависимости дифференцировки от В-клеток является уменьшение количества М-клеток у мышей с дефицитом хемокинового рецептора CCR6. При этом было отмечено значительное уменьшение количества В-клеток [36].

В устойчивом состоянии, функционально зрелые М-клетки ограничиваются фолликулярно-ассоциированным эпителием, находящимся на Пейеровых бляшках, и редко встречаются в ворсинках эпителия. Однако системная RANKL-обработка значительно увеличивает обилие зрелых М-клеток в Пейеровых бляшках и на ворсинках эпителия [27].

Кроме того, сообщалось, что повышенное количество М-клеток в эпителии кишечника после системной RANKL-терапии улучшает захват перорально вводимых антигенов из просвета кишечника и тем самым улучшает антигенспецифический иммунитет к слизистой оболочке [39]. Таким образом, глубокое понимание молекулярных механизмов, которые лежат в основе RANKL-опосредованной индукции дифференцировки М-клеток в кишечнике, может привести к идентификации новых механизмов для усиления иммунитета слизистой оболочки или к разработке стратегий блокирования фекально-орального механизма передачи инфекций.

На дифференцировку М-клеток также влияют кишечные микробы, в том числе патогенные. Так, энтероинвазивная бактерия *Salmonella Typhimurium* и другие патогены не только внедряются в М-клетки, но и секретируют протеин-эффектор секреторной системы III типа SOP-B, который индуцирует быструю дифференцировку М-клеток. Интересно отметить, что продукцию SOP-B стимулирует RANKL благодаря WNT-сигналу канонической сигнализации [54, 59].

Свойства М-клеток

Важным начальным этапом эффективного ответа М-клеток ЖКТ на появление антигенов является транцитоз. Причем, М-клетки способны захватывать частицы от 50 нм до 10 мкм. Размер частиц является важным фактором, влияющим на погложительную способность М-клеток. В настоящее время выделяют 3 возможных пути поступления антигенов в М-клетки [53].

Первый путь — это неспецифический транцитоз связанный с образованием клатрин-окаймленных пузырьков (везикул), актин-зависимым фагоцитозом или макропиноцитозом.

Второй путь обеспечивается наличием специфических рецепторов (см. ниже), цитоскелета, компоненты которого образованы не только цитокератином, вилином и виментином, но также и туннельными нанотрубками [2, 12]. Туннельные нанотрубки (ТНТ) представляют собой новый путь межклеточной коммуникации в виде цитоплазматических удлинений на основе актина, которые растягиваются между клетками в форме нанотрубчатых каналов (50–200 нм), обнаруженных А. Rustom et al. [55]. Как полагают, это тонкие мембранные каналы, обеспечивающие перемещение различных компонентов внутри и между клетками [12, 16]. Есть предположение, что патогены могут использовать туннельные нанотрубки — каналы, способствующие их рассеиванию в клетках или манипулированию иммунным ответом с помощью перемещения иммуносупрессивных факторов от пораженных клеток к популяции иммунных клеток [37].

Кроме того, возможен третий путь, при котором отростки дендритных клеток могут про-

никать на люминальную поверхность благодаря наличию в М-клетках внутриклеточных каналов или трансклеточных пор (trancellular pores) [33]. Дендритные клетки также могут захватить из просвета кишечника антигены с помощью отростка, который проходит сквозь плотный контакт, выходит на поверхность энтероцитов («эффект перископа»), где и захватывает антигены.

Как было показано, М-клетки транспортируют бактерии, вирусы, паразитов и неинфекционные частицы со своей поверхности к базолатеральным карманам благодаря наличию специфических рецепторов на их апикальной поверхности. Так, например, гликопротеин GP2 (glycosylphosphatidylinositol) — специфический маркер зрелых М-клеток, расположенный на их поверхности [60], селективно связывает клеточную стенку (наружную мембрану) определенных патогенных и комменсальных бактерий [17, 59]. GP2 может взаимодействовать с адгезивным белком FimH фимбрий (пилей 1 типа) грамотрицательных бактерий, принимая участие в их транцитозе М-клетками. Так, GP2 мышинных М-клеток избирательно связывается с FimH-белком *Escherichia coli* и *Salmonella enterica* серовара *Typhimurium* [17]. Таким образом, было показано, что GP2, экспрессированный на М-клетках Пейровых бляшек, служит в качестве эндоцитозного рецептора для люминальных антигенов. Установлено, что GP2-зависимый транцитоз важен для иммунного наблюдения (immunosurveillance) FimH⁺-бактерий в просвете кишечника. В отсутствие экспрессии GP2 на М-клетках транцитоз микроорганизмов затруднен. Поэтому перспективно изучение низкомолекулярных соединений, которые могут связываться с GP2-белками. Если такого рода соединение комбинируется с вакциной, то она легко может связываться с GP2, попадать в М-клетки, и давать начало ретротранспорта SIgA. Расшифровка свойств таких рецепторов может привести к дальнейшему развитию мукозных вакцин для М-клеток. GP2 синтезируется также ацинарными клетками поджелудочной железы и выпускается вместе с пищеварительными ферментами в просвет кишечника. При условии, что GP2 не расщепляется активированными ферментами, он может опсонизировать FimH-положительные бактерии (FimH⁺) в кишечнике.

Гомолог GP2, uromodulin (UMOD Tamm-Horsfall protein), экспрессия которого значительно ниже, чем экспрессия GP2, также может связывать FimH⁺ *E. coli* и принимает участие вместе с GP2 в «наблюдении» за бактериями [17].

Степень плотности распределения М-клеток в эпителии кишечника непосредственно влияет на патогенез пероральных прионных болезней и восприимчивость. На апикальной мембране М-клеток в высокой степени экспрессирован клеточный прионный белок PrP^c (cellular prion protein). М-клетки критически необходимы для первоначальной трансэпителиальной передачи

патологических прионов через эпителий кишечника в Пейеровы бляшки для развития инфекции хозяина. При отсутствии М-клеток аккумуляция прионов в Пейеровой бляшке и последующая нейроинвазия были заблокированы, что свидетельствует о транслокации прионов через эпителий кишечника в ассоциации с М-клетками [11]. Данные авторов показывают, что отсутствие или сокращение плотности М-клеток может значительно снизить восприимчивость к естественным прионным болезням, таким как новый вариант болезни Крейтцфельдта—Якоба (vCJD) и скрепи овец. PrP^{sc} также вовлечен в отбор микроорганизмов из просвета кишки. Он взаимодействует с белком теплового шока (Hsp60) *B. abortus*, который признан иммунодоминантным антигеном многих микробов. PrP^{sc} может взаимодействовать с Hsp60 и может играть важную роль в связывании и интернализации *B. abortus* в М-клетки [46]. Этот белок вместе с GP2 контролирует транзит *B. abortus*, а также экзогенных антигенов [46, 47]. Выполненные исследования свидетельствуют о том, что такие факторы, как инфекция, вызванная патогенными микроорганизмами, воспаление и старение, которые меняют плотность М-клеток в кишечнике, могут быть важными факторами риска, влияющими на подверженность перорально приобретенным прионным инфекциям [11]. Поэтому М-клеточные специфические маркеры могут быть использованы для доставки антигена в иммунные индуктивные сайты слизистой оболочки.

Не так давно были опубликованы данные относительно роли люминального АТФ и экспрессии P2X7R (pore forming receptor) на апикальной поверхности М-клеток. Причем АТФ при непрерывном стимулировании P2X7R способствует необратимому образованию пор в плазматической мембране. Эти поры разрешают свободный вход ионов, гидрофильных растворенных веществ до 900 Da и бактериальных продуктов. Стимуляция М-клеток люминальным АТФ через пуриnergический рецептор P2X7R может способствовать развитию воспалительных ответов, индукции оксида азота, IL-1 β , IL-2, IL-6 и TNF α и формированию провоспалительного микроокружения в Пейеровых бляшках. P2X7R экспрессирован в апикальной области М-клеток, его стимуляция АТФ способствует продукции провоспалительных цитокинов через P2X7R-сигнализацию. Сообщается, что активация P2X7R в ворсинках клеток кишечного эпителия тесно ассоциирована с регуляцией воспалительных заболеваний кишечника. Эти результаты показывают, что P2X7R является потенциальным иммунным модулятором, индуцирующим антиген-специфический иммунный ответ в Пейеровых бляшках, которые являются индуктивными сайтами мукозального иммунитета. Полагают, что P2X7R в М-клетках

не только играет роль иммунного модулятора через стимуляцию люминальным АТФ, но также может рассматриваться как рецептор (антиген-мишень) в мукозальной вакцинации [25]. Помимо АТФ, микробопроизводные молекулы, например, короткоцепочечные жирные кислоты (бутираты и др.), а также флагеллин могут функционировать как иммунные посредники между микробиотой кишечника и иммунной системой слизистой оболочки [1].

Следует отметить еще один важный рецептор — C5aR на поверхности М-клеток, индуцирующий иммунный ответ, особенно при инфицировании *Yersinia enterocolitica*. Это объясняется тем, что лиганд М-клеток «Col» имеет гомологичные последовательности с OmpH *Y. enterocolitica*, и каждый из этих пептидов может связываться с C5aR на апикальной поверхности М-клеток. Конъюгация антигенов с Col или OmpH может способствовать их доставке через М-клетки в Пейеровы бляшки и стимулировать мукозальный иммунный ответ после перорального введения [24].

Существуют ряд других специфических белков М-клеток, которые селективно связывают компоненты патогенных микроорганизмов. Например, пептидогликан-распознающий протеин — PgLp1 (Peptidoglycan recognition protein) является белком врожденного иммунитета, связывающийся с бактериальным пептидогликаном [63]. Кроме того, ANXA5 (Аннексин V) экспрессированный на М-клетках, может связывать с высоким сродством грамотрицательные бактерии через липидный А домен липополисахарида (LPS) [51]. При этом активность LPS как эндотоксина блокируется, обеспечивая противовоспалительную роль для защиты хозяина против LPS-опосредованной эндотоксинемии. Возможно ANXA5 М-клеток действует как LPS-рецептор для связывания и поглощения грамотрицательных бактерий.

Связующую и активирующую функцию выполняют Toll-подобные рецепторы (TLR-4) [2]. Помимо TLR-4 были выявлены другие важные, патоген-распознающие рецепторы: TLR-2 связываются с грамположительными бактериями; $\alpha 5\beta 1$ -интегрин, который благодаря эндогенному фибронектину, связывается с фибронектин-связующими белками поверхности многих бактерий [57, 61].

Следует также отметить, что белок плотных соединений (tight junction) Клаудин-4, расположенный между энтероцитами и Пейеровой бляшкой, регулирует проницаемость слизистой оболочки кишечника. Хотя Клаудин-4 обычно встречается в плотных соединениях, было также обнаружено его перераспределение в цитоплазме М-клеток, что может быть частью механизма эндоцитоза частиц. Клаудин-4-связывающие белки могут быть эффективными посредниками М-клеток, поглощающих антигены в Пейеровых

бляшках, и способствующих эффективности мукозального IgA-ответа [35]. С-терминальный домен энтеротоксина *Clostridium perfringens* связывается Клаудином-4 М-клеток. Показано, что Клаудин-4 М-клеток связывает пептиды, конъюгированные с С-терминальным доменом энтеротоксина *Clostridium perfringens* [34].

За последние 10 лет появились описания свойств новых рецепторов на поверхности М-клеток: Дектин 1 (с которым селективно связывается sIgA), кластерин, катепсин Е, секретогранин V и другие, способные выполнять определенную роль в жизнедеятельности М-клеток. Однако их специфическая функция изучена недостаточно [62].

Наличие описанных выше рецепторов на М-клетках играет весьма необычную роль. Дело в том, что различные патогены могут использовать М-клетки для инфицирования организма. Описана роль М-клеток, как входных ворот для *Listeria monocytogenes* [8], *Mycobacterium avium* подвид *paratuberculosis*, *Salmonella* Typhimurium, ВИЧ [3], вируса гриппа [13], полиовируса и реовируса [15, 19]. Норовирусы (NoVs) и реовирусы проходят кишечный эпителиальный барьер через М-клетки. Что касается реовирусов, то белок сигма 1 ($\sigma 1$) внешнего капсида реовируса связывается с альфа ($\alpha 2$, $\alpha 3$)-сиаловой кислотой М-клеток. Связанный реовирус эндцитируется М-клеткой в клатрин-покрытой ямке и переносится в ее интраэпителиальный карман и субэпителиальную ткань, где может инфицировать многие типы клеток [19]. Недавно было показано, что М-клеточному транцитозу способствует воспалительный фактор 1 аллотрансплантата мыши Aif1 (allograft inflammatory factor 1) посредством активации $\beta 1$ -интегрина. Aif1-дефицитные мыши показали снижение опосредованного М-клетками поглощения частиц и транслокацию *Y. enterocolitica* [26]. Приведенные выше примеры показывают, что, несмотря на то, что «определение» кишечных антигенов М-клетками является важным звеном для запуска специфического иммунитета, эта функция может являться ахиллесовой пятой, делая возможным проход микроорганизмов или их токсинов через эпителий слизистой оболочки.

Роль М-клеток для создания оральных мукозальных вакцин

Хотя поглощение антигена М-клетками ранее считалось неспецифическим, многие недавние исследования показали, что задействован специфический механизм доставки антигена [37]. Данные нескольких независимых исследований показывают, что специфическое нацеливание вакцинных антигенов на М-клетки является эффективным средством индуцирования антигенспецифического иммунного ответа на слизистую оболочку [48].

В последнее время возрастает интерес к пероральной иммунизации и иммунотерапии при инфекционных, аллергических, аутоиммунных заболеваниях, что связано с простотой ее применения, безопасностью и антиген-специфическими особенностями действия. Учитывая, что в основном инфицирование происходит в мукозальных участках, вполне можно предположить, что использование мукозальных вакцин для формирования иммунитета является перспективным. Недавние успешные исследования мукозальной иммунной системы и адъювантов мукозальных вакцин позволяет рассматривать их в качестве вероятных альтернатив парентеральной вакцинации [7]. Решающее значение для разработки успешных мукозальных вакцин имеет понимание роли и свойств М-клеток, а также их молекул, обеспечивающих эффективность таких вакцин. Поэтому значительный интерес представляют М-клетки, активно транспортирующие люминальные антигены патогенов и компоненты продуктов питания в Пейеровы бляшки, что приводит к индукции соответствующего иммунного ответа. Поверхностные белки в М-клетках играют определенную роль не только как посредники транспорта люминальных антигенов, но и как индикаторы отличий этих клеток от других энтероцитов [62].

Теперь очевидно, что антигены, поставляемые носителем, лучше распознаются врожденной иммунной системой, чем растворимый антиген, и в меньшей степени подвержены воздействию суровой среды слизистой оболочки. Идеальная система доставки требует эффективной инкапсуляции, защиты антигена от ферментативной деградации и способности пересекать эпителий через М-клетки для доступа к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue — MALT).

Несмотря на успешное применение нескольких оральных мукозальных вакцин, их количество в настоящее время весьма ограничено по сравнению с количеством парентеральных вакцин. Это ограниченное использование оральных мукозальных вакцин тесно связано с отсутствием эффективной системы доставки антигена и эффективных адъювантов для стимулирования иммунитета из-за особенности мукозальной иммунной системы, которая имеет низкую эффективность в доставке антигена в индуктивном сайте и склонность к индукции оральной толерантности.

Научные интересы к разработке эффективных мукозальных вакцин были направлены на М-клетки потому, что М-клетки являются важными эффекторами в доставке антигена и инициаторами антигенспецифического мукозального иммунитета. М-клеточные специфические маркеры могут быть использованы для доставки антигена в иммунные индуктивные сайты слизистой оболочки [17, 46, 48, 51]. Так, клеточно-специфические антитела против α -1,2-фукозы

углеводной части М-клеток могут использоваться для усиления доставки ассоциированного антигена [48]. Эти антитела обладают большей специфичностью, нежели лектин Ulex europaeus agglutinin I (UEA-1), который также связывает α -1,2-фукозу с высоким аффинитетом. Между тем имеются ограничения в понимании свойств поверхностных молекул и маркеров в апикальной области М-клеток. Эта трудность была частично преодолена путем создания *in vitro* модели культуры М-подобных клеток человека и их идентификации специфическими антителами [48].

Оральная мукозальная среда постоянно подвергается воздействию огромного количества антигенов, такие как компоненты пищи и микроорганизмов, поэтому оральная толерантность играет ключевую роль в иммунном гомеостазе слизистых оболочек [50]. М-клетки активно транспортируют просветные антигены продуктов питания, вирусов и бактерий в Пейеровы бляшки, это приводит к индукции соответствующего иммунного ответа. Вместе с тем при вакцинации важное значение придается адьювантам протективных антигенов. Такие агонисты TLR, как мурамилдипептид, монофосфатный липид А и флагеллин являются основными кандидатами для адьювантов мукозальных вакцин потому, что они могут объединять реакции врожденного и адаптивного иммунитета [7, 40]. Лиганды патогенных микроорганизмов, взаимодействуя со специфическими маркерами М-клеток, могут играть роль мукозальных адьювантов для совершенствования Т-клеточного иммунитета без индукции оральной толерантности. Например, протеин Н наружной мембраны (OmpH) *Y. enterocolitica* взаимодействует с рецептором C5aR на М-клетках и может не только повысить доставку антигена в иммунный индуктивный сайт слизистой, но также способствует индукции антигенспецифического иммунного ответа [22, 24].

Хотя М-клетки считаются основным каналом транспорта кишечного антигена возможны и взаимодополняющие пути транспорта подобных антигенов, которые могут обеспечить оптимальный иммунитет после пероральной вакцинации. Использование анти-RANKL-антител для временного истощения *in vivo* М-клеток выявило возможность поступления антигена через другие клетки [9].

Вероятно, бокаловидные клетки поставляют антигены в антигенпрезентирующие клетки через экзосомы аналогично энтероцитам. Таким образом бокаловидные клетки, как и М-клетки, могут служить полезной мишенью для пероральных вакцин против патогенных микроорганизмов для повышения иммунитета при последующей мукозальной (желудочно-кишечной или легочной) инфекции. Эти клетки функционируют как шлюз для многих бактериальных и вирусных патогенов, чтобы инициировать ин-

фекцию хозяина. Таким образом, углубленное понимание перечисленных факторов может способствовать разработке новых стратегий по предотвращению инфицирования через слизистые оболочки.

За последние годы появились данные о влиянии старения на функциональную активность М-клеток [35, 52]. Было отмечено, что снижение активности, связанное со старением, вызвано уменьшением количества антиген-специфичных IgA в кишечнике. При изучении иммунитета у стареющих мышей (600 дней) было выявлено снижение количества зрелых $gp2^+$ М-клеток в Пейеровых бляшках. Более того, был снижен трансцитоз определенных антигенов [29]. Показано, что старение не влияет на экспрессию RANKL стволовыми клетками или начальную индукцию к дифференцировке, но значительно снижает экспрессию Spi-B и созревание $gp2^+$ М-клеток. Снижена также экспрессия хемокина CCL20 в эпителии старых Пейеровых бляшек. Вследствии сниженной экспрессии CCL20 привлечение клеток (включая индуцирующие М-клетки, CD11c⁺, В-клетки) к фолликулоассоциированному эпителию также снижено. Так как экспрессия Spi-B и CCL20–CCR6 играет важную роль в дифференцировке М-клеток, можно предположить, что при старении происходит значительное снижение функционально зрелых М-клеток.

Следует отметить, что дальнейшие исследования влияния старения на функциональную активность М-клеток направлено на изучение дефекта способности иммунной системы определять антигены в связанном со старением упадке антиген-специфичного иммунного ответа. Однако с тех пор как было открыто, что некоторые патогенные микроорганизмы могут использовать М-клетки для поражения организма, выявились положительные стороны снижения количества М-клеток. Например, старение может снижать ранний захват некоторых патогенов в Пейеровых бляшках и, таким образом, снижает восприимчивость к инфекции [30].

Заключение

Слизистая оболочка постоянно подвергается воздействию различных антигенов и микробиоты и тщательно регулирует поступление люминальных антигенов. Нацеливание на молекулы, специфичные к М-клеткам, может усиливать проникновение антигена, инициировать иммунный ответ и индуцировать защиту от мукозальных патогенов. Исходя из того, что М-клетки активно участвуют в инициации иммунитета, а также способствуют попаданию вирусов и бактерий в организм, в настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке мукозальных вакцин. М-клеточные специфические маркеры могут быть использо-

ваны для доставки антигена в иммунные индуктивные сайты слизистой оболочки. Конъюгация антигенов с лигандами для рецепторов М-клеток может опосредовать их доставку в М-клетки и индуцировать усиленные иммунные ответы слизистой оболочки после перорального введения [23]. М-клетки являются идеальными ми-

шенями для компонентов мукозальных вакцин. Последние обеспечивают защиту слизистых оболочек в дополнение к основному иммунитету, являются идеальной стратегией для предотвращения инфекционных заболеваний, большинство из которых инициированы вторжением патогенов через слизистую оболочку.

Список литературы/References

1. Быков А.С., Зверев В.В., Пашков Е.П., Караулов А.В., Быков С.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Атлас-руководство. М.: МИА, 2018, 416 с. [Bykov A.S., Zverev V.V., Pashkov E.P., Karaulov A.V., Bykov S.A. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Atlas-rukovodstvo* [Medical microbiology, virology and immunology. Atlas guide]. Moscow: MIA, 2018, 416 p.]
2. Akashi S., Saitoh S., Wakabayashi Y., Kikuchi T., Takamura N., Nagai Y., Kusumoto Y., Fukase K., Kusumoto S., Adachi Y., Kosugi A., Miyake K. Lipopolysaccharide interaction with cell surface Toll-like receptor 4-MD-2: higher affinity than that with MD-2 or CD14. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 198, no. 7, pp. 1035–1042. doi: 10.1084/jem.20031076
3. Amerongen H.M., Weltzin R., Farnet C.M., Michetti P., Haseltine W.A., Neutra M.R. Transepithelial transport of HIV by intestinal M cells: a mechanism for transmission of AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1991, vol. 4, pp. 760–765
4. Asai T., Morrison S.L. The SRC family tyrosine kinase HCK and the ETS family transcription factors SPIB and EHF regulate transcytosis across a human follicle-associated epithelium model. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 288, pp. 10395–10405. doi: 10.1074/jbc.M112.437475
5. Barker N., van Es J.H., Kuipers J., Kujala P., van den Born M., Cozijnsen M., Haegbarth A., Korving J., Begthel H., Peters P.J., Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*, 2007, vol. 449, pp. 1003–1007. doi: 10.1038/nature06196
6. Brandtzaeg P. Gate-keeper function of the intestinal epithelium. *Benef. Microbes*, 2013, vol. 4, pp. 67–82. doi: 10.3920/BM2012.0024
7. Chen K., Cerutti A. Vaccination strategies to promote mucosal antibody responses. *Immunity*. 2010, vol. 33, no. 4. pp. 479–491. doi: 10.1016/j.immuni.2010.09.013
8. Chiba S., Nagai T., Hayashi T., Baba Y., Nagai S., Koyasu S. Listerial invasion protein internalin B promotes entry into ileal Peyer's patches in vivo. *Microbiol. Immunol.* 2011, vol. 55, no. 2, pp. 123–129. doi: 10.1111/j.1348-0421.2010.00292.x
9. Cunningham A.L., Guentzel M.N., Yu J.J., Hung C.Y., Forsthuber T.G., Navara C.S., Yagita H., Williams I.R., Klose K.E., Eaves-Pyles T.D., Arulanandam B.P. M-cells contribute to the entry of an oral vaccine but are not essential for the subsequent induction of protective immunity against *Francisella tularensis*. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 4: e0153402. doi: 10.1371/journal.pone.0153402
10. De Lau W., Kujala P., Schneeberger K., Middendorp S., Li V.S., Barker N., Martens A., Hofhuis F., DeKoter R.P., Peters P.J., Nieuwenhuis E., Clevers H. Peyer's patch M cells derive from Lgr5(+) stem cells, require SpiB and are induced by RankL in cultured "organoids". *Mol. Cell. Biol.*, 2012, vol. 32, no. 18, pp. 3639–3647. doi: 10.1128/MCB.00434-12
11. Donaldson D.S., Sehgal A., Rios D., Williams I.R., Mabbott N.A. Increased abundance of M cells in the gut epithelium dramatically enhances oral prion disease susceptibility. *PLoS Pathog.*, 2017, vol. 13, no. 2: e1006222. doi: 10.1371/journal.ppat.1006222
12. Eugenin E.A., Gaskill P.J., Berman J.W. Tunneling nanotubes (TNT) are induced by HIV-infection of macrophages: a potential mechanism for intercellular HIV trafficking. *Cell. Immunol.*, 2009, vol. 254, no. 2, pp. 142–148. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.08.005
13. Fujimura Y., Takeda M., Ikai H., Haruma K., Akisada T., Harada T., Sakai T., Ohuchi M. The role of M cells of human nasopharyngeal lymphoid tissue in influenza virus sampling. *Virchows Arch.*, 2004, vol. 444, no. 1, pp. 36–42
14. Gebert A., Pabst R. M cells at locations outside the gut. *Semin. Immunol.*, 1999, vol. 11, no. 3, pp. 165–170. doi: 10.1006/smim.1999.0172
15. Gonzalez-Hernandez M.B., Liu T., Payne H.C., Stencel-Baerenwald J.E., Ikizler M., Yagita H., Dermody T.S., Williams I.R., Wobus C.E. Efficient norovirus and reovirus replication in the mouse intestine requires microfold (M) cells. *J. Virol.*, 2014, vol. 88, no. 12, pp. 6934–6943. doi: 10.1128/JVI.00204-14
16. Gousset K., Schiff E., Langevin C., Marjanovic Z., Caputo A., Browman D.T., Chenouard N., de Chaumont F., Martino A., Enninga J., Olivo-Marin J.C., Männel D., Zurzolo C. Prions hijack tunnelling nanotubes for intercellular spread. *Nat. Cell Biol.* 2009, vol. 11, no. 3, pp. 328–336. doi: 10.1038/ncb1841
17. Hase K., Kawano K., Nochi T., Pontes G.S., Fukuda S., Ebisawa M., Kadokura K., Tobe T., Fujimura Y., Kawano S., Yabashi A., Waguri S., Nakato G., Kimura S., Murakami T., Imura M., Hamura K., Fukuoka S., Lowe A.W., Itoh K., Kiyono H., Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH (+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*, 2009, vol. 462, pp. 226–230. doi: 10.1038/nature08529
18. Hase K., Ohshima S., Kawano K., Hashimoto N., Matsumoto K. Distinct gene expression profiles characterize cellular phenotypes of follicle-associated epithelium and M cells. *DNA Res.*, 2005, vol. 12, pp. 127–137.
19. Helander A., Silvey K.J., Mantis N.J., Hutchings A.B., Chandran K., Lucas W.T., Nibert M.L., Neutra M.R. The viral $\sigma 1$ protein and glycoconjugates containing $\alpha 2$ -3-linked sialic acid are involved in type I reovirus adherence to M cell apical surfaces. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 14, pp. 7964–7977. doi: 10.1128/JVI.77.14
20. Kanaja F., Ohno H. The Mechanisms of M-cell Differentiation. *Biosci. Microbiota Food Health*. 2014, vol. 33, no. 3, pp. 91–97. doi: 10.12938/bmfh.33.91
21. Kanaya T., Hase K., Takahashi D., Fukuda S., Hoshino K., Sasaki I., Hemmi H., Knoop K.A., Kumar N., Sato M., Katsuno T., Yokosuka O., Toyooka K., Nakai K., Sakamoto A., Kitahara Y., Jinnohara T., McSorley S.J., Kaisho T., Williams I.R., Ohno H. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat. Immunol.*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 729–736. doi: 10.1038/ni.2352
22. Kim S.H., Jang Y.S. Antigen targeting to M cells for enhancing the efficacy of mucosal vaccines. *Exp. Mol. Med.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 1–14. doi: 10.1038/emm.2013.165
23. Kim S.H., Jang Y.S. The development of mucosal vaccines for both mucosal and systemic immune induction and the roles played by adjuvants. *Clin. Exp. Vaccine Res.*, 2017, vol. 6, pp. 15–21. doi: 10.7774/cevr.2017.6.1.15

24. Kim S.H., Jung D.I., Yang I.Y., Kim J., Lee K.Y., Nochi T., Kiyono H., Jang Y.S. M cells expressing the complement C5a receptor are efficient targets for mucosal vaccine delivery. *Eur J. Immunol.*, 2011, vol. 41, no.11, pp. 3219–3229. doi: 10.1002/eji.201141592
25. Kim S.H., Lee H.Y., Jang Y.S. Expression of the ATP-gated P2X₇ receptor on M cells and its modulating role in the mucosal immune environment. *Immune Netw.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 44–49. doi: 10.4110/in.2015.15.1.44
26. Kishikawa S., Sato S., Kaneto S., Uchino S., Kohsaka S., Nakamura S., Kiyono H. Allograft inflammatory factor 1 is a regulator of transcytosis in M cells. *Nat. Commun.*, 2017, vol. 8: 14509. doi: 10.1038/ncomms14509
27. Knoop K.A., Kumar N., Butler B.R., Sakthivel S.K., Taylor R.T., Nochi T., Akiba H., Yagita H., Kiyono H., Williams I.R. RANKL is necessary and sufficient to initiate development of antigen-sampling M cells in the intestinal epithelium. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, no. 9, pp. 5738–5747. doi: 10.4049/jimmunol.0901563
28. Knoop K.A., McDonald K.G., McCrate S., McDole J.R., Newberry R.D. Microbial sensing by goblet cells controls immune surveillance of luminal antigens in the colon. *Mucosal Immunol.*, 2015, vol. 8, no. 1, pp. 198–210. doi: 10.1038/mi.2014.58
29. Kobayashi A., Donaldson D.S., Erridge C., Kanaya T., Williams I.R., Ohno H., Mahajan A., Mabbott N.A. The functional maturation of M cells is dramatically reduced in the Peyer's patches of aged mice. *Mucosal Immunol.*, 2013, vol. 6, no.5, pp. 1027–1037. doi: 10.1038/mi.2012.141
30. Koga T., McGhee J. R., Kato H., Kato R., Kiyono H., Fujihashi K. Evidence for early aging in the mucosal immune system. *J. Immunol.*, 2000, vol. 165, no. 9, pp. 5352–5359. doi: 10.4049/jimmunol.165.9.5352
31. Kolawole A.O., Gonzalez-Hernandez M.B., Turula H., Yu C., Elftman M.D., Wobus C.E. Oral norovirus infection is blocked in mice lacking Peyer's patches and mature M cells. *J. Virol.*, 2016, vol. 90, no. 3, pp. 1499–1506. doi: 10.1128/JVI.02872-15
32. Kujala P., Raymond C.R., Romeijn M., Godsavage S.F., van Kasteren S.I., Wille H., Prusiner S.B., Mabbott N.A., Peters P.J. Prion uptake in the gut: identification of the first uptake and replication sites. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7(12): e1002449. doi: 10.1371/journal.ppat.1002449
33. Lelouard H., Fallet M., de Bovis B., Meresse S., Gorvel J.P. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, pp. 592–601.
34. Ling J., Liao H., Clark R., Wong M.S., Lo D.D. Structural constraints for the binding of short peptides to Claudin 4 revealed by surface plasmon resonance. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 45, pp. 30585–30595. doi: 10.1074/jbc.M803548200
35. Lo D.D., Ling J., Eckelhoefer A.H. M cell targeting by a Claudin 4 targeting peptide can enhance mucosal IgA responses. *BMC Biotechnol.*, 2012, vol. 12: 7. doi: 10.1186/1472-6750-12-7
36. Lügering A., Floer M., Westphal S., Maaser C., Spahn T.W., Schmidt M.A., Domschke W., Williams I.R., Kucharzik T. Absence of CCR6 inhibits CD4⁺ regulatory T-cell development and M-cell formation inside Peyer's patches. *Am. J. Pathol.*, 2005, vol. 166, no. 6, pp. 1647–1654.
37. Mabbott N.A., Donaldson D.S., Ohno H., Williams I.R., Mahajan A. Microfold (M) cells; important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol.*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 666–677. doi: 10.1038/mi.2013.30
38. Mach J., Hsieh T., Hsieh D., Grubbs N., Chervonsky A. Development of intestinal M cells. *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 206, pp. 177–189. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00281.x
39. Maharjan S., Sing B., Jiang T., Yoon S.-Y., Li H.-S., Kim G., Gu M.J., Kim S.J., Park O.J., Han S.H., Kang S.K., Yun C.H., Choi Y.J., Cho C.S. Systemic administration of RANKL overcomes the bottleneck or oral vaccine delivery through microfold cells in the ileum. *Biomaterials*, 2016, vol. 84, pp. 286–300. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.043
40. Manicassamy S., Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. *Semin. Immunol.*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 185–193. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.005
41. Matsumura T., Sugawara Y., Yutani M., Amatsu S., Yagita H., Kohda T., Fukuoka S., Nakamura Y., Fukuda S., Hase K., Ohno H., Fujinaga Y. Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6: 6255. doi: 10.1038/ncomms7255
42. McDole J.R., Wheeler L.W., McDonald K.G., Wang B., Konjufca V., Knoop K.A., Newberry R.D., Miller M.J. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103⁺ dendritic cells in the small intestine. *Nature*, 2012, vol. 483, no. 7389, pp. 345–349. doi: 10.1038/nature10863
43. Miller H., Zhang J., Kuolee R., Patel G.B., Chen W. Intestinal M cells: the fallible sentinels? *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, no. 10, pp. 1477–1486.
44. Nagatake T., Fujita H., Minato N., Hamazaki Y. Enteroendocrine cells are specifically marked by cell surface expression of Claudin-4 in mouse small intestine. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 3: e90638. doi: 10.1371/journal.pone.0090638
45. Nakato G., Fukuda S., Hase K., Goitsuka R., Cooper M.D., Ohno H. New approach for m-cell-specific molecules by screening comprehensive transcriptome analysis. *DNA Res.* 2009, vol. 16, no. 4, pp. 227–235. doi: 10.1093/dnares/dsp013
46. Nakato G., Hase K., Suzuki M., Kimura M., Ato M., Hanazato M., Tobiume M., Horiuchi M., Atarashi R., Nishida N., Watarai M., Imaoka K., Ohno H. Cutting edge: Brucella abortus exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 4, pp. 1540–1544. doi: 10.4049/jimmunol.1103332
47. Neutra M.R., Frey A., Kraehenuhl J.P. Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization. *Cell*, 1996, vol. 86, no. 3, pp. 345–348; PMID:8756716; http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80106-3
48. Nochi T., Yuki Y., Matsumura A., Mejima M., Terahara K., Kim D.Y., Fukuyama S., Iwatsuki-Horimoto K., Kawaoka Y., Kohda T., Kozaki S., Igarashi O., Kiyono H. A novel M cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. *J. Exp. Med.* 2007, vol. 204, no. 12, pp. 2789–2796
49. Owen R.L., Jones A.L. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterol.*, 1974, vol. 66, no. 2, pp. 189–203. doi: 10.1016/S0016-5085(74)80102-2
50. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.*, 2012, vol. 5, no. 3, pp. 232–239. doi: 10.1038/mi.2012
51. Rand J.H., Wu X.X., Lin E.Y., Griffel A., Gialanella P., McKittrick J.C. Annexin A5 binds to lipopolysaccharide and reduces its endotoxin activity. *MBio*, 2012, vol. 3, no.11, pii: e00292-11. doi: 10.1128/mBio.00292-11
52. Ren Z., Gay R., Thomas A., Pae M., Wu D., Logsdon L., Mecsas J., Meydani S.N. Effect of age on susceptibility to Salmonella Typhimurium infection in C57BL/6 mice. *J. Med. Microbiol.*, 2009, vol. 58, pt. 12, pp. 1559–1567. doi: 10.1099/jmm.0.013250-0
53. Rochereau N., Drocourt D., Perouzel E., Pavot V., Redelingshuys P., Brown G.D. Tiraby G., Roblin X., Verrier B., Genin C., Corthésy B., Paul S. Dectin-1 is essential for reverse transcytosis of glycosylated sIgA-antigen complexes by intestinal M cells. *PLoS Biol.*, 2013, vol. 11, no. 9: e1001658. doi: 10.1371/journal.pbio.1001658

54. Rouch J.D., Scott A., Lei N.Y., Solorzano-Vargas R.S., Wang J., Hanson E.M., Kobayashi M., Lewis M., Stelzner M.G., Dunn J.C.Y., Eckmann L., Martín M.G. Development of functional microfold (M) cells from intestinal stem cells in primary human enteroids. *PLOS one*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0148216
55. Rustom A., Saffrich R., Markovic I., Walther P., Gerdes H.H. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science*, 2004, vol. 303, pp. 1007–1010. doi: 10.1126/science.1093133
56. Sato S., Kaneto S., Shibata N., Takahashi Y., Okura H., Yuki Y., Kunisawa J., Kiyono H. Transcription factor Spi-B-dependent and -independent pathways for the development of Peyer's patch M cells. *Mucosal Immunol.*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 838–846. doi: 10.1038/mi.2012.122
57. Secott T.E., Lin T.L., Wu C.C. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis fibronectin attachment protein facilitates M-cell targeting and invasion through a fibronectin bridge with host integrins. *Infect Immun.* 2004, vol. 72, no. 7, pp. 3724–3732. doi: 10.1128/IAI.72.7.3724-3732.2004
58. Siciński P., Rowiński J., Warchoń J.B., Jarzabek Z., Gut W., Szczygiał B., Bielecki K., Koch G. Poliovirus type 1 enters the human host through intestinal M cells. *Gastroenterology*, 1990, vol. 98, pp. 56–58.
59. Tahoun A., Mahajan S., Paxton E., Malterer G., Donaldson D.S., Wang D., Tan A., Gillespie T.L., O'Shea M., Roe A.J., Shaw D.J., Gally D.L., Lengeling A., Mabbott N.A., Haas J., Mahajan A. *Salmonella* transforms follicle-associated epithelial cells into M cells to promote intestinal invasion. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 12, no. 5, pp. 645–656. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.009
60. Terahara K., Yoshida M., Igarashi O., Nochi T., Pontes G.S., Hase K., Ohno H., Kurokawa S., Mejima M., Takayama N., Yuki Y., Lowe A.W., Kiyono H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. *J. Immunol.*, 2008, vol. 180, no. 12, pp. 7840–7846. doi: 10.4049/jimmunol.180.12.7840
61. Travassos L.H., Girardin S.E., Philpott D.J., Blanot D., Nahori M.A., Werts C., Boneca I.G. Toll-like receptor 2-dependent bacterial sensing does not occur via peptidoglycan recognition. *EMBO Rep.*, 2004, vol. 5, no. 10, pp. 1000–1006.
62. Verbrugge P., Kujala P., Waelput W., Peters P.J., Cuvelier C.A. Clusterin in human gut-associated lymphoid tissue, tonsils, and adenoids: localization to M cells and follicular dendritic cells. *Histochem Cell Biol.*, 2008, vol. 129, no. 3, pp. 311–320. doi: 10.1007/s00418-007-0369-4
63. Wang J., Gusti V., Saraswati A., Lo D.D. Convergent and divergent development among M cell lineages in mouse mucosal epithelium. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 10, pp. 5277–5285. doi: 10.4049/jimmunol.1102077
64. Wang K.C., Huang C.H., Huang C.J., Fang S.B. Impacts of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and its speG gene on the transcriptomes of in vitro M cells and Caco-2 cells. *PLOS ONE*, 2016, vol. 11, no. 4, pp. 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0153444
65. Wang M., Gao Z., Zhang Z., Pan L., Zhang Y. Roles of M cells in infection and mucosal vaccines. *Human Vaccines & Immunother.*, 2014, vol. 10, no. 12, pp. 3544–3551. doi: 10.4161/hv.36174
66. Westphal S., Luger A., von Wedel J., von Eiff C., Maaser C., Spahn T., Heussipp G., Schmidt M.A., Herbst H., Williams I.R., Domschke W., Kucharzik T. Resistance of chemokine receptor 6-deficient mice to *Yersinia enterocolitica* infection: evidence on defective M-cell formation in vivo. *Am. J. Pathol.*, 2008, vol. 172, no. 3, pp. 671–680. doi: 10.2353/ajpath.2008.070393
67. Wobus C.E. Oral norovirus infection is blocked in mice lacking Peyer's patches and mature M cells. *J. Virol.*, 2016, vol. 90, no. 3, pp. 1499–1506. doi: 10.1128/JVI.02872-15

Авторы:

Быков А.С., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Караулов А.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Цомартова Д.А. к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Карташкина Н.Л. к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Горячкина В.Л. к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Кузнецов С.Л., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Стоногина Д.А., студентка 5 курса ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;
Черешнева Е.В. к.м.н., старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия.

Authors:

Bykov A.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Karaulov A.V., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Tsomartova D.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Kartashkina N.L., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Goriachkina V.L., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Kuznetsov S.L., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Stonogina D.A., 5th Year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;
Chereshneva Ye.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Histology, Cytology, Embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.