

ИММУНОМОРФОЛОГИЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ (ОБЗОР)

Кораблёва Т.Р., д.вет.н., профессор

ЮФ НУБиП Украины «Крымский агротехнологический университет»

В статье обобщены данные научной литературы о морфофункциональных особенностях интраэпителиальных лимфоцитов. В эпителии кишечника млекопитающих и птиц около 90% клеток, не относящихся к столбчатым эпителиоцитам, представлены лейкоцитами. Среди них интраэпителиальные лимфоциты составляют от 6 до 40%, их основная масса (68%) являются Т-лимфоцитами, В-лимфоциты составляют только 13%. Описано происхождение, закономерности миграции, иммуноморфологические особенности интраэпителиальных лимфоцитов, их взаимоотношения с клетками эпителия, при которых создаётся специфическое микроокружение для презентации и распознавания антигенов, проникших в эпителиальный пласт. Показана способность Т-лимфоцитов изменять физиологию кишечника, включая смену эпителиальных клеток.

Ключевые слова: интраэпителиальные лимфоциты, эпителиоциты

Немаловажную роль, в проявлениях иммунологической защиты слизистых оболочек (СО) организма млекопитающих и птиц, играет взаимодействие лимфоцитов с клетками эпителия. В настоящее время известно, что в эпителии кишечника около 90% клеток, не относящихся к столбчатым эпителиоцитам, представлено лейкоцитами. Среди них интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ) составляют от 6 до 40% [14].

На основании экспериментальных данных высказано предположение о том, что ИЭЛ образуются из лимфоцитов крови, впоследствии появился ряд работ подтверждающих это предположение [12].

Экспериментальными исследованиями доказано, что кишечник представляет собой источник ИЭЛ. При внутривенной инъекции животным лимфоцитов тимуса и селезенки большинство из них мигрирует в эпителий слизистой оболочки (СО) [23]. Жизненный цикл этих лимфоцитов составляет от 15 до 22 суток. Большинство ИЭЛ локализуется у основания энтероцитов, их диаметр находится в пределах от 5,5 до 8,5 мкм [13].

Интраэпителиальные лимфоциты имеют светлую, бедную органеллами цитоплазму с редкими профилями гранулярной эндоплазматической сети, незначительным числом митохондрий, единичными полисомами и развитым пластинчатым комплексом. Электронно-микроскопическое исследование ИЭЛ позволило высказать положение о существовании трех типов этих клеток:

1) негранулярных малых лимфоцитов с редкими органеллами и ядром с толстыми хроматиновыми нитями, занимающим около 43 % объема клетки;

2) гранулярных лимфоцитов, по размеру более крупных, в цитоплазме которых содержится большое количество органелл, включая лизосомоподобные тельца. Этот тип лимфоцитов составляет около 49 % от всех ИЭЛ;

3) ИЭЛ (около 8%), отличающихся резкой базофилией цитоплазмы с большим числом рибосом и митохондрий и ядром с тонкохроматиновыми структурами [11]. Существует мнение о том, что негранулярные лимфоциты являются неактивными формами, которые в дальнейшем способны превращаться в активные путем бласттрансформации [23].

Интраэпителиальные лимфоциты проникают в кишечный эпителий, активно мигрируя через его базальную мембрану. Доказано, что ИЭЛ обладают способностью мигрировать через эпителиальный пласт в просвет кишечника [25]. В ходе экспериментов на фистульных животных в 1 мл содержимого их тощей кишки выделено до 4 млн. лимфоцитов [9, 10].

Есть предположение, что большинство миграций лимфоцитов из эпителиального пласта в направлении подслизистой основы кишечной стенки и обратно подчиняется общей закономерности: их миграция начинается после определенного периода покоя возле энтероцитов. При этом, как полагают [8, 11], ИЭЛ имеют непосредственное отношение к базальной мембране, так как приблизительно 96 % из них контактируют с ней и лишь от 1,9 до 7,8 % лимфоцитов локализуется в апикальной зоне между энтероцитами выше уровня их ядер. Сопоставление этих показателей, в возрастном аспекте на примере мышей, крыс и человека свидетельствует о том, что число лимфоцитов, расположенных в базальной зоне эпителиального пласта кишечника, с возрастом снижается [6].

Иммунорфологические исследования ИЭЛ показывают, что их основная масса представлена Т-лимфоцитами (68%), в то время как В-лимфоциты составляют только 13 %. Остальные лимфоциты принадлежат к так называемым нулевым клеткам [5,8]. Среди Т-лимфоцитов Т-супрессоры составляют 95–100 %, в то время как к Т-хелперам относится незначительный процент клеток, так как они локализируются преимущественно в собственной пластинке СО, где количество Т-хелперов и В-лимфоцитов приблизительно одинаково [14].

Между эпителиальными клетками встречаются большие гранулярные лимфоциты – Pit-клетки. В настоящее время большие гранулосодержащие лимфоциты относят к клеткам диффузной эндокринной системы [1].

Первоначально предполагали, что лимфоциты каким-то образом участвуют в пищеварении [4]. Позднее была высказана мысль об их литической функции в отношении бактерий, а также транспортной роли в передаче антител в просвет кишки [7, 2]. Опыты, проводимые на животных, содержащихся в стерильных условиях (гнотобионтах), позволили высказать гипотезу о том, что ИЭЛ кишечника в своей совокупности могут выполнять функцию клоакальной сумки [27]. Эпителиоциты и лимфоциты

обмениваются информацией об антигенах и оказывают обоюдное влияние на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [4].

Согласно данным Parrot D. M. V. [26], через 1 ч после внутривенного введения лимфоцитов, меченых тимидином, в криптах кишки, расположенных внутри куполов ЛУЗ, появляются меченые эпителиоциты, что указывает на причастность лимфоидных клеток к инициации процессов деления клеток эпителия.

Одной из функций ИЭЛ является доказанная способность Т-клеток высвободить так называемые “энтеропатические” лимфокины, которые не только координируют иммунную функцию лимфоидных клеток, но и изменяют физиологию кишечника, включая смену эпителиальных клеток [25].

Примерно 10 % ИЭЛ человека составляют Т-лимфоциты, имеющие γ, δ – рецепторы. У мышей Т – лимфоциты составляют примерно 50 % от ИЭЛ. На клеточных поверхностях ИЭЛ обнаружен интегрин – особая молекула, являющаяся homing – рецептором этих лимфоцитов для СО [4]. Отдельные исследователи предполагают, что лимфоидная инфильтрация эпителия кишечника и гиперплазия крипт являются показателями клеточно–опосредованного кишечного иммунитета [23].

Эпителиальные ткани филогенетически являются своего рода “линией обороны“ от антигенов, попадающих в организм из внешней среды. Через эпителий кишечника происходит активная миграция клеток лимфоидного и нелимфоидного рядов. Доказано, что отличительной особенностью эпителия куполов групповых лимфоидных узелков пейеровых бляшек является способность абсорбировать из просвета тонкой кишки интактные белковые макромолекулы: гемоглобин, микроорганизмы. Одновременно с этим, эпителий обладает способностью транспортировать интактные белковые макромолекулы в обратном направлении – из субэпителиальной области купола в просвет кишки [23]. Установлено, что через 6 часов после введения индийской туши в желудок неполовозрелых и взрослых мышей частицы определяются в эпителии куполов пейеровых бляшек и в субэпителиальных макрофагах, а также в меньшей мере в кишечных ворсинках тонкой кишки. При скормливании животным 1,5 % раствора туши в течение 2 месяцев частицы угля выявляются в крупных вакуолях эпителиальных клеток куполов и в субэпителиальных макрофагах пейеровых бляшек [22].

Лимфоциты, вступившие в контакт с антигенами, попадающими в пищеварительный тракт, мигрируют по лимфатическим сосудам в регионарные брыжеечные лимфатические узлы. Эфферентные лимфатические сосуды этих узлов несут лимфу в поясничную цистерну. Из поясничной цистерны лимфа вливается в грудной лимфатический проток, который проходит под основанием сердца и впадает в начало краниальной полый или конец яремной вен [21]. Лимфоциты куполов пейеровых бляшек у взрослых млекопитающих способны к рециркуляции (возвращению в одноименные структуры), а также к миграции в селезенку [23].

Малые лимфоциты мигрируют из грудного протока в лимфоидные узелки ПБ, тогда как большие лимфоциты, в норме составляющие 5 % клеток лимфы грудного протока, мигрируют в собственную пластинку СО [19]. Лимфоциты и макрофаги субэпителиальной зоны купола обладают способностью мигрировать через щели базальной мембраны в эпителий и оставаться в нем, вновь возвращаться в лимфоидную ткань пейеровых бляшек или выходить в просвет кишечника [7, 18]. Эти представления и позволили первоначально выдвинуть концепцию о циркуляции лимфоцитов лимфоидной ткани, ассоциированной со СО кишечника, в процессе которой они контактируют с антигенами, активируются, а затем мигрируют через лимфатические узлы и снова возвращаются в кишечную стенку [20].

В зависимости от вида субпопуляции лимфоцитов, они отдают предпочтение посткапиллярным венам с высоким эндотелием периферических лимфоузлов, или пейеровых бляшек, это в конечном счете и определяет заселенность “слизистых” или “неслизистых” лимфоидных органов функционально различающимися субпопуляциями лимфоцитов. Установлено, что в составе лимфоидных узелков пейеровых бляшек насчитывается около 70 % В-лимфоцитов и 10–20 % Т-лимфоцитов. В периферических же лимфатических узлах, наоборот, Т-лимфоциты составляют около 70%, а В-лимфоциты - 25% [17].

Заселенность определенных органов теми или иными субпопуляциями лимфоцитов регулируется на всех стадиях их дифференцировки. В раннем постнатальном периоде развития млекопитающих и птиц происходят интенсивные процессы миграции лимфоцитов из тимуса в периферические органы иммунной системы [16]. На скорость и сроки формирования морфофункциональных зон в периферических органах иммунной системы влияет внутриутробное воздействие антигенов [2, 3, 15].

Особую функциональную значимость для лимфоидных образований кишечника имеют взаимоотношения лимфоцитов с клетками эпителия, где создаётся специфическое микроокружение для презентации и распознавания антигенов проникших в эпителиальный пласт [23].

Список использованных источников

1. Бережков Н. В. Pit – клетки–тканевая форма больших гранулосодержащих лимфоцитов с естественной киллерной активностью / Н. В. Бережков // Архив анатомии. – 1991. – № 3. – С. 5 – 15.
2. Волошин Н. А. Лимфоциты как фактор морфогенеза органов / М. А. Волошин, М. Е. Иванов, О. А. Новоселова // Актуальні питання морфогенезу: матеріали наук. конф. – Чернівці, 1996. – С. 76 – 77.
3. Волошин Н. А. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков // Морфологические ведомости.– Уфа, 2006.– № 1–2, приложение № 1.– С. 57 – 59.
4. Игнатьева Г. А. Иммунная система и патология / Г. А. Игнатьева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1997. – № 4. – С.

26 – 36.

5. Костицин И. И. Лимфоциты и железистый эпителий // Общие закономерности морфогенеза и регенерации (актуальные вопросы сосудистой системы) / И. И. Костицин // Республиканский межведомственный сборник. – Киев: Здоров'я, 1970. – С. 108 – 111.

6. Andrew W. Lymphocyte transformation in epithelium / Andrew W. // J. Natn. Cancer Inst. – 1965. – Vol. 35. – P. 113 – 137.

7. Andrew W. Fine structure aspects cells migratind in to intestinal epithelium / Andrew W., Jersild R. // J. Cell–Biol. – 1964. – Vol. 23. – P. 6 – 9.

8. Bachmann M. F. M. In vitro, In vivo assays for the assesment of T– and B– cell function / Bachmann M. F., Kundig T. M. // Curr. Opin. Immunol. – 1994. –Vol. 6. –P. 320–328.

9. Bask O. Studies on the lymphocytes in the intestinal epithelium of the checken. 1. Ontogeny; 2. Kinetics / Bask O. // Acta path. microbiol. scand. – 1972. – Vol. 80. – P. 84 – 90.

10. Bienenstock J. The physiology of the local immune response and gastrointestinal tract / Bienenstock J. // Progr. Immunol. – 1979. – Vol. 4. – P. 197 – 198.

11. Bockman D.E. Gut–associated, lymphoepithelial tissul: bidirectional transport of tracer by specialized epithelial cells associated with lymphoid follicls / Bockman D. E., Stevens W. // Res. J. Reticuloendothel. Soc. –1977. – Vol. 21. – P. 245–254.

12. Isolation and characterisation of Colonic intraepithelial and lamina propria lymphocytes / Brtnik W., Remine S. G., Chiba M. [et all.] // Gastroenterology. – 1980. – Vol. 78. – № 5. – P. 976 – 985.

13. Brandborg L.L. The lamina propria: orphan of the gut / Brandborg L.L. // Gastroenterology. – 1969. – Vol. 57. – P. 191– 193.

14. Carsetti R. Peripheral development of B– lymphocytes in mouse and man / Carsetti R. // Immunol. Rev.– 2004. – v.197.– P. 79 – 191.

15. Clark S.L. Isolated environment of lymphoid tissues of the intestine / Clark S.L. // Fed. Proc. Fed. Am. Socs. exp. Biol. – 1963. – Vol. 22. – P. 1339 – 1348.

16. Collan Y. Characteristics of non–epithelial cells in the epithelium of normal rat ileum / Collan Y. // Scand. J. Gastroenterol. – 1972. – Vol. 7. – P. 18 – 22.

17. Cooper G.N. Immunological reactivity associated with antigens in the intestinal tract of rats / Cooper G. N., Halliday W. J., Thonard J.C. // J. Path. Bact. – 1967. – Vol. 93. – P. 223 – 233.

18. Darlington G. Epithelial lymphocytes in the small intestine of the mause / Darlington G., Rogers A. W. // J. Anat. – 1966. – Vol. 10, № 4. – P. 813 – 830.

19. David W. Scott. Lymphocyte development, differentiation, and function / David W. Scott, Richard K. Barth. // Hematology. – Part IV. – 1990. – P. 543 – 552.

20. Fichtelius K.E. Radiosensitivity of the lymphocytes within the gut epithelium / Fichtelius K.E. // Acta path. microbiol. scand. – 1969. – Vol. 75. – P. 27 – 32.

21. Kelemen G. Histological test of tonsillar activity based on the physiopathologie / Kelemen G. – Stuttgart, 1961. – 250 p.

22. Marsh M.N. The surface ultrastructure of the small intestinal mucosa of

hormal human control subjects and of patients with treated and untreated coeliac disease using the scanning electron microscope in Booth and Dowling Coeliac disease / Marsh M. N., Brown A. – Charchill. – Livingstone, Edinburgh. – 1970. – P. 26.

23. Movat A. M. The anatomical basis of intestinal immunity / Movat A. M., Vincy J. L. // *Immunol. Res.*, 1997. – Vol. 156. – P. 145 – 167.

24. Lymphocyte infiltration of gut epithelium in fetal and neonatal rabbits / Orcil D., Bray B. A. [et all.] // *Biol. Neonate.* – 1981. – Vol. 40, P. 91 – 98.

25. Otto H.F. The interepithelial lymphocytes of the intestinum. Morphological observations and immunologic aspects of enteropathy. Current topics / Otto H.F. // *Pathology.* – 1973. – Vol. 57. – P. 81 – 121.

26. Parrot D.M.V. The gut as a lymphoid organ / Parrot D.M.V. // *Clin Gastroenterol.* – 1976. – Vol. 5. – P. 211 – 228.

27. Toner P. G. Intraepithelial cells in the human intestinal mucosa / Toner P. G., Ferguson A. // *I. Ultrastruct. Res.* – 1971. – Vol. 34. – P. 329 – 344.

Корабльова Т. Р. Імуноморфологія інтраепітеліальних лімфоцитів (огляд)

У статті узагальнені дані наукової літератури про морфологічні особливості інтраепітеліальних лімфоцитів. У епітелії кишечника ссавців і птахів близько 90% кліток, що не відносяться до столбчастих епітеліоцитів - лейкоцити. Серед них інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ) - від 6 до 40%, їх основна маса (68%) - Т-лімфоцити, В-лімфоцити складають тільки 13%. Описано походження, імуноморфологічні особливості ІЕЛ, їх взаємини з клітинами епітелію, де створюється специфічне мікрооточення для презентації і розпізнавання антигенів, що потрапили в епітеліальний пласт кишечника.

Ключові слова: інтраепітеліальні лімфоцити, епітеліоцити.

Korablyeva T.R. Immunomorphology intra epithelial lymphocyte (review)

Information of scientific literature is generalized about the morphofunctional features of intra epithelial lymphocyte in the article. In the epithelium of intestine of mammals and birds about 90% of cells, not related to epithelial cell, are presented leukocytes. Among them intra epithelial lymphocyte (IEL) make from 6 to 40%, their bulk (68%) there are T-lymphocyte, B-lymphocyte make only 13%. An origin, immunological features of IEL, their mutual relations, is described with the cages of epithelium, are created for presentation and recognition of antigens of gettings to the epithelium layer.

Keywords: intra epithelial lymphocytes, epithelial cells.