

УДК: 636.2. 053: 616-99:612.328

Лаврів П.Ю., доцент, доктор філософії ©*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнології імені С.З.Гжицького, м. Львів, Україна*

ІМУНОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ СПРИЧИНЕНІ ПРОНИКНЕННЯМ САЛЬМОНЕЛЬОЗНОГО АНТИГЕНУ В КИШЕЧНИК МОЛОДНЯКУ ХУДОБИ

У даній статті автором на основі літературного огляду вивчалися імунологічні наслідки від проникнення сальмонельозного антигену в кишечник, а також представлені деякі аспекти проникнення і розвитку сальмонельозного антигену на ранніх етапах патологічного процесу. Встановлено, що транслокація мікроорганізмів крізь кишковий бар'єр не обмежується бактеріями. Отже, невід'ємною функцією нормальної слизової шлунково-кишкового тракту є виключення бактерій, токсинів та інтактних компонентів їжі з тканин і циркуляції. Всередині кишки колоноподібні епітеліальні клітини виявляють пальцеподібні щільні сполучення, які ефективно запобігають вільному входженню неперетравлених макромолекул у циркуляцію. Всі розчинні макромолекули і маленькі часточки в розмірі манометрів, мають доступ до тканин тіла після поглинання і транспортування крізь ентероцити.

Відкладення антигену безпосередньо на мембранах слизової кишечнику викликає формування антитіл, особливо ізотипу А. Численні інфекційні агенти збуджують як локальні, так і системні імунні реакції. При цьому є три основні типи відповідей, які залежать від природи антигену, його шляху проникнення в організм та імунологічного анамнезу. Відповіді не обов'язково виключають одна одну через наявну продукцію антигенспецифічних антитіл у кишечнику та прояви толерантності до цього ж антигену.

Ключові слова: сальмонельоз, ентероцити, транслокація, персорбція, фагосоми, IgA-відповідь, GALT.

УДК: 636.2. 053: 616-99:612.328

Лаврів П.Ю., доцент, доктор філософії*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнології імені С.З.Гжицького*

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЫЗВАНЫ ПРОНИКНОВЕНИЕМ САЛЬМОНЕЛЬОЗНОГО АНТИГЕНУ В КИШЕЧНИК МОЛОДНЯКУ СКОТА

В данной статье автором изучались иммунологические последствия от проникновения сальмонельозного антигену в кишечник, а также представлены некоторые аспекты проникновения и развития сальмонельозного антигену на

ранних этапах патологического процесса. Установлено, что транслокация микроорганизмов сквозь кишечный барьер не ограничивается бактериями. Следовательно, неотъемлемой функцией нормальной слизистой желудочно-кишечного тракта есть исключение бактерий, токсинов и интактных компонентов еды из тканей и циркуляции. Внутри кишки колоннообразные эпителиальные клетки обнаруживают пальцевидные плотные соединения, которые эффективно предотвращают свободное вхождение непереваренных макромолекул в циркуляцию. Все растворимые макромолекулы и маленькие частицы в размере манометров, имеют доступ к тканям тела после поглощения и транспортировки сквозь энтероциты.

Отложение антигену непосредственно на мембранах слизистой кишечника вызывает формирование антител, особенно изотипу А. Многочисленные инфекционные агенты возбуждают как локальные, так и системные иммунные реакции. При этом есть три основных типа ответов, которые зависят от природы антигену, его пути проникновения в организм и иммунологического анамнеза лица. Ответы не обязательно исключают друг друга. При этом можно показать локальную продукцию антигенспецифических антител в кишечнике в то же время, как проявления толерантности к этому же антигену.

Ключевые слова: сальмонеллез, энтероциты, транслокация, персорбция фagosомы, IgA-ответ, GALT.

UDC: 636.2. 053: 616-99:612.328

Lavriv P.Y., docent, doctor filosofiy
Lviv national University of Veterinary Medicine and biotechnology
amed of Gzitskyy S.Z.

IMMUNOLOGICAL CONSEQUENCES ARE CAUSED BY PENETRATION ET SALMONELOSIS ANTIGEN IN AN INTESTINE TO YOUNG

In this article an author was studied immunological consequences from penetration a salmonellosis antigen in an intestine, some aspects of penetration and development a salmonellosis antigen are also presented on the early stages of pathological process. It is set that the translocation of microorganisms through an intestinal barrier is not limited to the bacteria. Consequently, by the inalienable function of normal mucus gastroenteric highway there is an exception of bacteria, toxins and intact components of meal from fabrics and circulation. Into a bowel columned ephithelial cages it was found out fingeri dense connections which effectively prevent free included of undigested macromols in circulation. All of soluble macromols and little particles are in the size of manometers, have an access to fabrics of body after absorption and transporting through enterocytes.

Deposit of antigen directly on the membranes of mucus causes forming of antibodies an intestine, especially to the isotype. Numerous pathogens excite both local and system immunoreactions. Thus there are three basic types of answers, which depend on nature an antigen, his way of penetration in an organism and

immunological anamnesis of person. Answers are not necessarily eliminate each other. It is thus possible to show rotin the local products of antigenspecific antibodies in an intestine at the same time, as displays of tolerance to the same to the antigen.

Key words: *salmonelosis, enterocytes, translocacio, persorbatio, fagosome, IgA-reple, GALT.*

На сьогодні відомо, що в організмі людини та тварин епітеліальне облицювання шлунково-кишкового тракту забезпечує широку поверхневу площу для абсорбції переварених компонентів їжі, потрібних для підтримки харчових потреб живих організмів. Однак, слід врахувати, що це одночасно ще й бар'єр для безмежної кількості сторонніх антигенів, які постійно проходять крізь травний тракт як частина спожитої їжі. Більшість компонентів їжі перед абсорбцією розщеплюються шляхом травлення. Насправді, більшість потенційних антигенів у просвіті кишечника ніколи не контактують із епітеліальним облицюванням кишечника, оскільки фізіологічні механізми шлунково-кишкового тракту спрямовують основну масу кишкового вмісту вздовж центрального курсу. Вони торкаються до слизового покрову лише на периферії. Тим не менше, якщо основна маса неперетравленого матеріалу виключена з контакту, відносно мала кількість антигену отримує доступ до клітин кишечника.

У процесі свого онтогенетичного розвитку кишечник розвинув складну імунну систему, яку звичайно відносять до асоційованої з кишечником лімфоїдної тканини (GALT), здатної контролювати поглинання антигену і перебороти загрозу патогенної і паразитарної інвазії. GALT - це винятково активна лімфоїдна зона, де випробовується і обробляється похідний з кишечника антиген, а у відповідь синтезуються і виділяються різні специфічні антитіла [1, 2, 4]. Вони мають здатність нейтралізувати ендотоксини і вбивати ентеральні патогени, і в той же час керувати кишковою екосистемою співжиття та регулювати надмірну антигенну абсорбцію. Поряд з цим вважають, що випробовування інтактного антигену їжі є передумовою виникнення антигенспецифічної імунотолерантності до нормальних компонентів їжі. Незважаючи на те, що імунна система шлунково-кишкового тракту захищає індивідуум від кишкових патогенів, за певних обставин вона є ініціатором невідповідних чи перебільшених реакцій на антигени їжі, які можуть призвести до індукції постійного стану гіперчутливості. Це особливо стосується новонароджених телят, де проникнення нового антигену крізь кишечник може викликати імунну відповідь, яка завершується харчовою алергією.

Вважають, що проникність кишечника новонароджених зменшується під час закінчення молозивного періоду, закриття кишечника ніколи не буває повним, і кілька рівнів поглинання антигену можна продемонструвати протягом дорослого життя [3, 5, 6].

Антигенно інтактні білки повинні проникати в кров'яне русло просто з кишечника. Різні ферменти після орального споживання також перетинають

кишковий бар'єр в активній формі рецепторопосередкованим або неспецифічним шляхом. Як олігосахариди, так і високомолекулярні важкі полісахариди також можуть перетинати кишковий бар'єр. Поглинання антигену не обмежується розчинними молекулами. Багато речовин у вигляді часточок проникають крізь епітеліальний бар'єр кишкового тракту. Прохід харчових часточок в організм відбувається там, де слизова кишкового тракту покрита одним шаром епітеліальних клітин, цей спосіб поглинання часточок називається "персорбцією". Природа часточок і стан шлунково-кишкового тракту - важливі фактори того, чи відбудеться персорбція [4, 8, 9].

Всі епітеліальні клітини шлунково-кишкового тракту, особливо ті, що лежать надлімфатичними фолікулами кишкового тракту, транспортують різні кишкові мікроорганізми. Як говорилось вище, термін персорбція використовується для описання проходження матеріальних частинок крізь кишковий епітелій. Однак в організмі телят також відбувається в окремих випадках трансмуральна міграція, коли мікроби, звичайно патогенні, здатні розпочати власну міграцію крізь слизову кишкового тракту. Отже, транслокація живих бактерій із кишкового тракту в тканини тіла є першим кроком деяких патологічних процесів.

Сальмонели, як патогенні мікроорганізми, які отримують доступ у шлунково-кишковий тракт, і які час від часу зупиняються відпочити на слизових мембранах, потребують остаточного закріплення перед проникненням або виділенням своїх токсинів у підлеглий епітелій. Тому патогени здобули здатність інтимного зв'язування зі слизовими поверхнями. Цей зв'язок, який часто відносять до адгезії, допомагає колонізації кишкового тракту і патогенній вірулентності. Хоча здатність до адгезії демонструють різні патогенні бактерії, для поглинання патогенів потрібні відповідні рецептори на слизовій господаря. Крізь епітеліальне облицювання кишкового тракту бактерії проходять через лімфу в клітини мезентеріальних лімфовузлів, а звідси вони можуть розсіюватись в інші тканини.

Нами, на основі аналізу літературних даних, встановлено, що транслокація мікроорганізмів крізь кишковий бар'єр не обмежується бактеріями. Отже, невід'ємною функцією нормальної слизової шлунково-кишкового тракту є виключення бактерій, токсинів та інтактних компонентів їжі з тканин і циркуляції. В середині кишки колоноподібні епітеліальні клітини виявляють пальцеподібні щільні сполучення, які ефективно запобігають вільному входженню неперетравлених макромолекул у циркуляцію. Однак прохід макромолекул між абсорбуючими клітинами відбувається після кишкової реакції гіперчутливості на харчовий антиген [7, 8, 11, 14].

Наприклад, тварина сенсibilізована до певної рослинної їжі, мають, ненормально високі рівні циркулюючих імунних комплексів і вільного альбуміну даної рослини після пероральної провокації рослиною. Під час цієї реакції інші харчові антигени також отримали доступ у циркуляцію. Про те зміна була тимчасовою, а слизовий бар'єр не пошкоджується.

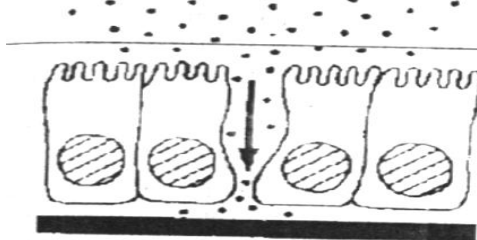
Оскільки місцева реакція гіперчутливості до особливого харчового антигену викликає вхід харчових антигенів-"свідків", це в свою чергу

призводить до можливості гіперчутливості до більшого числа інших харчових компонентів. Слід зауважити, що неспецифічне руйнування кишечника, викликане агентами, подібними до радіактивних елементів чи рентгенівських променів, полегшує поглинання харчових компонентів.

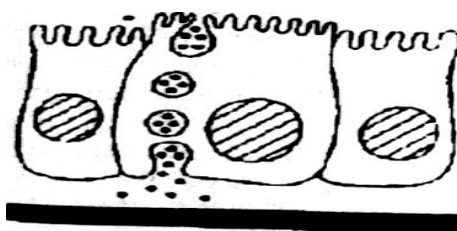
Всі розчинні макромолекули і маленькі часточки в розмірі манометрів, мають доступ до тканин тіла після поглинання і транспортування крізь ентероцити

(див. нижче).

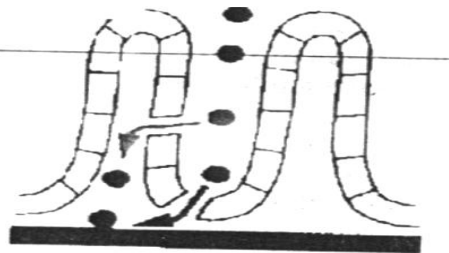
Неспецифічне поглинання
антигену



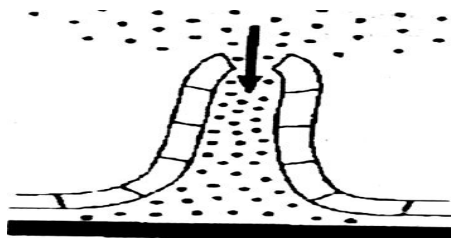
Активне поглинання і транспортування
антигену спеціалізованою епітеліальною
клітиною



Персорбція твердих частинок крізь
ворсинчастий епітелій



Ворсинчасте поглинання
антигену через зону виключення



Мал. 1. Діаграмне зображенні різних шляхів, якими антигени і часточки можуть перетинати епітеліальний бар'єр тонкої кишки

При цьому тверді і нерозчинні часточки, більші в тисячі разів (у розмірі мікронів) також можуть мати доступ до циркуляції з шлунково-кишкового тракту. Ця форма поглинання корпускул відбувається через інтактний епітелій, особливо між ворсинками. Часточки стискаються у загальну масу між епітеліальними клітинами як результат моторики кишечника. Як доказ на підтримку цієї концепції отримано з досліджень, які показали максимальну персорбцію в тонах, де найбільш сильна моторна функція м'язового шару слизової, і посилення персорбції агентами типу кофеїну і нікотину, які стимулюють перистальтику.

Встановлено, що вільний вхід кишкового антигену в GALT - відносно рідкісна подія. Отже, кількісно найбільш важливий шлях входу кишкового антигену - це шлях через спеціалізований епітелій поверх пейєрових бляшок.

Всі абсорбуючі клітини всередині епітеліального шару характеризуються короткими, нерегулярними мікроворсинками і присутністю

везикул чи вакуолей у верхівковій цитоплазмі. Подібні спеціалізовані епітеліальні клітини, які покривають лімфоїдні фолікули, є в термінальному відділі клубової кишки телят - це "М" клітини з мікрохвилястою ворсинковою поверхнею, з боку просвіту. М-клітини, на основі ультраструктурного дослідження показали, що вони поглинають антиген у процесі ендцитозу, який ефективно виключає відповідного посередника. Ініціатором цього процесу є контакт між макромолекулами і мембраною абсорбуючої клітини. Коли концентрація макромолекули перевищує критичний рівень, з'являються інвагінації між мікроворсинками клітинної поверхні, і матеріал входить у мікротрубочасту сітку субліюмінальної зони клітини (мал.2). Потім матеріал йде в мембранні везикули (фагосоми), які мігрують в над'ядерну ділянку клітини, де вони розплавляються первинними лізосомами. У М-клітини кишковий антиген входить довго, активність лізосом часто знижена, і невелика кількість проковтнутого матеріалу може уникнути перетравлення. Коли це трапляється, фагосоми мігрують до мембрани базальної клітини, де контакт викликає конформаційну зміну клітинної стінки, що дозволяє розплавлення пов'язаної з мембраною везикули і евакуацію вмісту лізосоми в позаклітинний простір. Отже, рецепторопосередковане поглинання кишкового матеріалу обходить перетравлення в лізосомах. Наприклад, рецепторопосередковане поглинання материнських антитіл у кишечнику новонародженого теляти потрібне для передачі пасивного імунітету.

При цьому необхідно зазначити, що під час неспецифічного поглинання макромолекулярний антиген порушує мембрану мікроворсинки, відбувається інвагінація, і антиген входить у клітину через фагосому. Внутрішньоклітинне переварювання починається, коли первинні лізосоми зливаються з фагосомою до утворення вторинної лізосоми. Уламки антигену, включно із залишковим інтактним антигеном, надалі розсіюються зворотним ендцитозом у субепітеліальний лімфоїдний простір. Під час опосередкованого рецепторами поглинання рецепторний механізм захищає фагосому від лізосомального розплавлення, а макромолекули транспортуються крізь клітину в інтактній формі.

Насправді поглинання сальмонельозного антигену не обмежується до М-клітин. Хоча переважає поглинання маркерів із просвіту кишечника в абсорбуючі клітини, при високих концентраціях антигену частина нормальних колоноподібних епітеліальних клітин також володіє здатністю до абсорбції. Встановлено, що М-клітини - це не новий тип клітин, а тільки рання стадія розвитку колоноподібних епітеліальних клітин. Детальне дослідження фолікулів пейєрових бляшок виявило різні форми епітеліальних клітин, тобто всі стадії розвитку клітини відбуваються паралельно і представлені невпорядковано на перетині горизонтальної поверхні кожного лімфоїдного фолікула. Це залежить від вертикального просування клітин у процесі поділу нижче епітеліальної зони. Незрілі колоноподібні епітеліальні клітини з меншими лізосомами чи менш ефективною лізосомальною системою вибирають і транспортують таку кількість кишкового антигену, які не будуть

транспортуватись інтактно більш зрілими клітинами. Це ступінчасте дозрівання епітеліальної поверхні фолікула встановлює тривалість ефективного бар'єра і одночасно забезпечує здатність до поступового вибирання кишкових антигенів [9, 12,13].

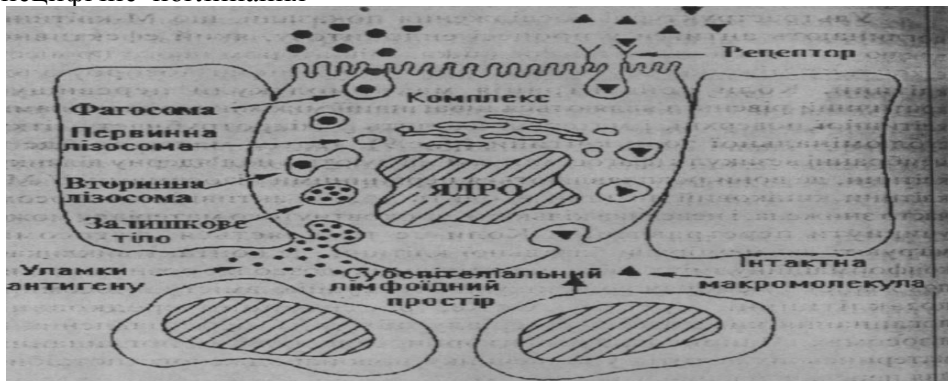
Проведений нами аналіз літературних джерел показав, що харчові компоненти також мають доступ у тіло через ворсинкове поглинання. Ворсинки багатьох видів встановлюють цикл скорочення і розслаблення, який асоційований із тривалим виштовхуванням клітин із верхівки ворсинки. Ворсинкове поглинання сальмонельозного чи будь-якого антигену - це додатковий шлях входу антигену. У цьому випадку антиген входить просто в lamina propria.

Розподілені в шлунково-кишковому тракті спеціалізовані епітеліальні клітини діють переважно як вхід для проковтнутого сальмонельозного антигенного матеріалу. Коли антиген отримав доступ до тканин тіла, включається його імунологічний розгляд макрофагами і лімфоцитами всередині.

Просвіт кишківнику

Поглинання опосередковане рецепторами

Неспецифічне поглинання



Мал.2. Діаграмне зображення неспецифічного і опосередкованого рецепторами поглинання та транспортування антигену спеціалізованими епітеліальними клітинами

Насправді певні інертні часточки можуть отримати доступ до циркуляції і поступово виводитись без ініціації будь-якої імунної реакції. Інші антигени можуть взаємодіяти з макрофагами чи лімфоцитами локально, як у випадку з мікроорганізмами, які входять у тканини індивідуума, який мав діючий імунітет. З іншого боку, матеріал може транспортуватись у периферичні лімфовузли для проведення там імунологічного розпізнавання. Макрофаги всередині субепітеліальної зони збирають матеріал, який входить у тканину через ентероцити і транспортують його для здійснення імунологічних реакцій.

Проте слід зазначити, що абсорбція антигенів у шлунково-кишкового тракту може призвести до продукції специфічних антитіл у слизовій

кишечника. Однак, у той же час, споживання антигенів за певних умов може викликати стан специфічної ареакивності (імунологічної толерантності), якщо той же антиген презентується через парентеральний шлях. Тому для спрощення подальша дискусія поділяється на такі реакції, що призводить до імунізації та імунореакивності, і такі, що викликають імунологічну толерантність.

Однак, відкладення антигену безпосередньо на мембранах слизової кишки викликає формування антитіл, особливо ізотипу А.

Поряд з цим, тривале пероральне введення антигенів може викликати продукцію імуноглобулінів у сироватці хворих щодо титру та ізотипу подібну до відповіді після парентеральної імунізації. Циркуючі антитіла до харчових антигенів трапляються в багатьох людських сироватках, тобто пероральна імунізація антигенами, які є частиною харчування, є частим і природним випадком. З проведених нами досліджень стало відомо, що відповіді гіперчутливості першого типу на харчові антигени також визначають той факт, що реактивні антитіла можуть вироблятися у відповідь на харчовий антиген. Проте залишається незрозумілим, чи кишковий шлях входу первинно відповідальний за початок *de novo* продукції реактивних антитіл, чи первинна сенсibiliзація відбувається іншим шляхом.

Численні інфекційні агенти збуджують як локальні, так і системні імунні реакції.

Значна кількість інформації стосовно кишкової імунореакивності була отримана під час розробки ефективної поліовакцини. Пероральна імунізація тварин поліовакциною Sabin викликала переважну, але не виключно IgA-відповідь у кишкових виділеннях, а парентеральна імунізація вакциною Salk не дала кишкового захисту. Але обидва шляхи імунізації дають продукцію сироваткових антитіл.

На основі детального вивчення патоморфогенезу сальмонельозу нами було підтверджено те, що виділення антиген-специфічних антитіл у просвіт шлунково-кишкового тракту може впливати на абсорбцію антигену. Транспортування антигену крізь стінку кишечника обмежується після пероральної чи парентеральної імунізації. Імунізація може призвести до підвищення антигенного поглинання.

Однак, за певних умов стимуляція GALT антигеном із просвіту кишечника може призвести до стану антигенспецифічної імунної толерантності чи системної імунної реактивності.

Слід відзначити, що різні форми супресії впливають на певні фази імунних відповідей у різні періоди. Вони опосередковані через механізми, які є функціонально незалежними, але не обов'язково взаємовиключними. Форма супресії, яка проявляється, є наслідком як природи відповідного антигену, так і умов, за яких відбувається експозиція антигену. Але не виключений той факт, що пероральна імунізація може призвести до одночасної індукції локальної секреторної відповіді антитіл і системної толерантності, свідчить, що первинною функцією регуляторних механізмів є полегшення локального захисного імунітету на рівні шлунково-кишкового тракту та блокування або

хоча б точний контроль ініціації потенційних ушкоджуючих системних реакцій проти кишкового антигену, що може дістати доступ до тканин тіла [5, 10, 14]. Руйнування цього гомеостатичного механізму є важливим фактором розвитку патологічних процесів у кишечнику, особливо харчової алергії.

Необхідно відзначити, що різні імунні реакції, які можуть відбуватися за поглинанням сальмонельозного чи будь-якого антигену, складні, змінні, видоспецифічні і антигензалежні. При цьому є три основні типи відповідей: 1) кишкова імунізація може призвести до локальної і/чи системної продукції антитіл; 2) може не бути явної імунної відповіді, а тварина може стати імунологічно толерантною шляхом активації імунорегулюючих механізмів, що контролюють чи блокують будь-яку наступну відповідь протизахисну; 3) антиген може викликати гіперчутливу відповідь у чутливих (агонічних) чи попередньо сенсibiliзованих телят.

Стверджувати про те, що процес в організмі теляти проходить за одною із цих відповідей не можна, оскільки це залежить від природи антигену, його шляху проникнення в організм та імунологічного анамнезу особи. Відповіді не обов'язково виключають одна одну. При цьому можна показати локальну продукцію антигенспецифічних антитіл у кишечнику в той же час, як прояви толерантності до цього ж антигену.

Висновок:

1. На основі аналізу представлених нами даних впливає, що антигенно інтактні білки повинні проникати в кров'яне русло просто з кишечника.

2. Після орального споживання різні ферменти перетинають кишковий бар'єр в активній формі рецепторопосередкованим або неспецифічним шляхом. Як олігосахариди, так і високомолекулярні важкі полісахариди також можуть перетинати кишковий бар'єр.

3. Під час неспецифічного поглинання макромолекулярний антиген порушує мембрану мікроворсинки, відбувається інвагінація, і антиген входить у клітину через фагосому. Внутрішньоклітинне переварювання починається, коли первинні лізосоми зливаються з фагосомою до утворення вторинної лізосоми. Уламки антигену, включно із залишковим інтактним антигеном, надалі розсіюються зворотним ендцитозом у субепітеліальний лімфоїдний простір. Під час опосередкованого рецепторами поглинання рецепторний механізм захищає фагосому від лізосомального розплавлення, а макромолекули транспортуються крізь клітину в інтактній формі.

4. Відкладення антигену безпосередньо на мембранах слизової кишечника викликає формування антитіл, особливо ізотипу А, але тривале пероральне введення антигенів може викликати продукцію імуноглобулінів у сироватці хворих щодо титру та ізотипу подібну до відповіді після парентеральної імунізації.

5. Пероральна імунізація тварин викликає переважну, але не виключно IgA-відповідь у кишкових виділеннях, а парентеральна імунізація не дала кишкового захисту. Однак обидва шляхи імунізації дають продукцію сироваткових антитіл. Виділення антиген-специфічних антитіл у просвіт

шлунково-кишкового тракту може впливати на абсорбцію антигену. Транспортування антигену крізь стінку кишечника обмежується після пероральної чи парентеральної імунізації. Імунізація може призвести до підвищення антигенного поглинання.

6. Різні імунні реакції, що відбуваються за поглинанням сальмонельозного чи будь-якого антигену, складні, змінні, видоспецифічні і антигензалежні та проходять по одній із трьох відповідей, що це залежить від природи антигену, його шляху проникнення в організм та імунологічного анамнезу особи. Відповіді не обов'язково виключають одна одну.

Література

1. Asakura H. Sugimura K. Funakoshi K. [Molecular pathoimmunology of ulcerative colitis]. [Review] [21 refs][Japanese]// Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine. 1996 Apr. 54(4) P.170-5.

2. Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. //Annals of the New York Academy of Sciences. 778:1-27, 1996 Feb 13.

3. Brandtzaeg P. Berstad AE. Farstad IN. et al. Mucosal immunity- a major adaptive defence mechanism. [Review] [99 refs] // Behring Institute Mitteilungen. 1997 Feb. (98): 1-23.

4. Christ AD. Blumberg RS. The intestinal epithelial cell: immunological aspects. [Review] [108 refs]//Springer Seminars in Immunopathology. 1997. 18(4) P.449-61.

5. Dezi R. Niveloni S. Sugai F. et al. (iluten sensitivity in the rectal mucosa of first-degree relatives of celiac disease patients. //American Journal of Gastroenterology. 1997 Aug.92(X) P.1326-30.

6. Elson CO. In defense of mucosal surfaces. Regulation and manipulation of the mucosal immune system. [Review] [68 refs] //Advances in Experimental Medicine & Biology. 2007. 412 P.373-85.

7. Hunyady B. Mezey E. Pacak K. et al. Identification of endogenous peroxidase-containing cells as eosinophils in the gastrointestinal system.// Histochemistry & Cell Biology. 1996 Nov. 106(5) P.447-56.

8. Johnson S. Sypura WD. Gerding DN. et al. Selective neutralization of a bacterial enterotoxin by serum immunoglobulin A in response to mucosal disease.// Infection & Immunity. 2010 Aug. 63(8) P.3166-73.

9. Kusugami K. Fukatsu A. Tanimoto M. et al. Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage and epithelial cell-dependent.// Digestive Diseases & Sciences. 2011 May. 40(5) P.949-59.

10. Mayrhofer G. Absorption and presentation of antigens by epithelial cells of the small intestine: hypotheses and predictions relating to the pathogenesis of coeliac disease. [Review] [63 refs] // Immunology & Cell Biology. 2011 Oct. 73(5) P.433-9.

11. Napolitano LM. Buzdon MM. Shi HJ. et al. Intestinal epithelial cell regulation of macrophage and lymphocyte interleukin 10 expression.// Archives of Surgery. 2012 Dec. 132(12): 1271-6.

12. Siebers A. Finlay BB. M cells and the pathogenesis of mucosal and systemic infections [Review][60 refs]//Trends in Microbiology. 2012 Jan. 4(1) P.22-9.

13. Smith PD. Janoff EN. Mosteller-Barnum M. et al. Isolation and purification of CD14-negative mucosal macrophages from normal human small intestine. //Journal of Immunological Methods. 2012 Mar 10. 202(1) P.1-11.

14. Vazquez H Cabanne A. Sugari E. et al. Serological markers identify histologically latent coeliac disease among first-degree relatives [see comments]//European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2013 Jan 8(1) P.15-21.

15. Yao K. Iwashita A. Yao T. et al. Increased numbers of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn's disease.// Digestive Diseases & Sciences. 2013 Nov. 41(11):2260-7.

Рецензент – к.б.н., доцент Турко І.Б.