

# Механизмы иммунитета, особенности воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей и его иммунокоррекции фитопрепаратами

*Воспаление является важнейшим проявлением состояния иммунитета организма.  
И.И. Мечников*

Большинство аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) связано с развитием патологических процессов в слизистой оболочке ВДП, которая задерживает и элиминирует значительную часть поступающего извне инертного и агрессивного антигенного материала.

➔ Нарушение механизмов резистентности слизистой, включая структурные отклонения в ее сложном морфофункциональном аппарате, приводит к развитию различных инфекционно-воспалительных и аллергических процессов.

Значительная контактная поверхность всех слизистых оболочек (площадь лакун только одной небной миндалины превышает 90 см<sup>2</sup>) предполагает постоянную агрессию со стороны макро- и микромира, защита от которой обеспечивается благодаря наличию механизмов специфического и неспецифического характера и специализированных структур, которые и составляют так называемый местный иммунитет слизистых оболочек.

Таким образом, под местным иммунитетом слизистых оболочек, или мукозальным иммунитетом, понимают совокупность реагирования клеток лимфоидного и нелимфоидного ряда, которые заселяют слизистые оболочки и осуществляют

жизнедеятельность в тесном контакте с клетками эпителия. При этом реактогенными субстратами выступают прежде всего специфические секреторные иммуноглобулины, неспецифические защитные белки (лактоферрин, лизоцим, цекропины, внутриклеточные интерфероны, антипротеазные системы – элафин, SLPI и др.), различные группы специфических и неспецифических эффекторов (Т-киллеры, НК-клетки, макрофаги, эндотелиальные клетки). Важнейшая роль принадлежит медиаторам межклеточного взаимодействия – цитокинам, интегринам и молекулам клеточной адгезии. Исследование гуморальных компонентов местного иммунитета на предмет уровня их содержания и активности в ротоглоточном секрете у здоровых лиц и пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями ВДП позволило выдвинуть концепцию неинвазивной иммунодиагностики, основанную на определении защитных белков, в первую очередь



**О.Ф. Мельников**

Д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии и иммунологии Института отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины

sIgA и лактоферрина, в секретах организма человека (О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный, 2003).

Многочисленные экспериментальные и клиничко-иммунологические, иммуногистохимические исследования, проведенные в Институте отоларингологии им. А.И. Коломийченко

НАМН Украины, позволили сформулировать особенности мукозального иммунитета ВДП и определить особенности инфекционно-воспалительного и аллергического процессов в указанной области.

Первая особенность состоит в том, что ВДП соприкасаются с огромным количеством антигенного материала: примерно 70% такого проходит через ВДП. Наличие лимфоэпителиальных структур (миндалины лимфоглочного

кольца – ЛГК) обеспечивает образование специфических секреторных антител ко всему спектру поступающих через ВДП необработанных антигенов. Это происходит примерно к 5-7-му году жизни и составляет вторую особенность и отличие от мукозального иммунитета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сбои в работе ЛГК (инфекции, удаление структур ЛГК) могут способствовать формированию иммунологической недостаточности, что составляет

третью особенность мукозального иммунитета ВДП.

В структурах ЛГК имеются образования, которые сочетают в себе индуктивную и эффекторную зоны мукозального иммунитета, например глоточная миндалина, в которой рецептируется антиген, формируются димерные структуры иммуноглобулина А к нему и выделяются в лакуны через железистый эпителий (четвертая особенность) без миграции клеток по организму и явления хоуминга.

В отличие от клеточного состава слизистой оболочки ЖКТ в аналогичных структурах ВДП преобладают клетки с фенотипом CD4 и T $\gamma$  $\delta$ -лимфоциты. Активация этих клеток может существенно зависеть от взаимодействия с различными типами эпителиальных клеток, которые, как и стромальные антигенпрезентирующие клетки, экспрессируют HLA-D $\alpha$  антигены 1 и 2 класса, поэтому эпителий слизистой оболочки ВДП вместе с интраэпителиальными лимфоцитами рассматривается как основная зона иммунной регуляции (Brandtzaeg, 1996). Как показано в исследованиях *in vitro*, клетки эпителия ЖКТ стимулируют формирование преимущественно CD8-лимфоцитов с супрессорным эффектом, а клетки респираторного эпителия активируют преимущественно CD4-лимфоциты с хелперным эффектом. Эпителиальные клетки ВДП экспрессируют молекулы клеточной адгезии ICAM-1, которые могут оказывать дополнительный стимулирующий эффект на CD4-лимфоциты. Можно полагать, что эпителий ВДП в противоположность эпителию ЖКТ обладает в большей степени хелперными свойствами, нежели супрессорными (пятая особенность). Это подтверждается также данными клинических наблюдений, свидетельствующих о том, что реакции гиперчувствительности к аллергенам и микробным антигенам развиваются

Организация защиты слизистой оболочки ВДП	
<b>Клетки:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• эпителий 3 видов</li> <li>• T<math>\gamma</math><math>\delta</math>-лимфоциты</li> <li>• NK-клетки</li> <li>• М-клетки</li> <li>• тканевые базофилы</li> <li>• макрофаги</li> </ul>	<b>Структуры:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфоэпителиальные структуры глоточного кольца Пирогова-Вальдейера</li> <li>• диффузная лимфоидная ткань</li> </ul>
<b>Неспецифические механизмы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• слизь и мукоцилиарный транспорт</li> <li>• миграция клеток через эпителий</li> <li>• дегрануляция мастоцитов</li> <li>• катаральное воспаление</li> <li>• протеазы и дефензины (лактоферрин)</li> </ul>	<b>Специфические механизмы:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• секреторные иммуноглобулины классов А и М</li> <li>• Т-лимфоциты-эффекторы</li> </ul>

Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке ВДП
Большая этапность в развитии воспалительного процесса
Наличие аллергического (IgE-механизма) компонента
Условия постоянного раздражения (воздействия). Особая организация защиты слизистых оболочек (слизь, мукоцилиарный транспорт, трансмиграция клеток белой крови в просвет, особые клетки – М-, T $\gamma$ $\delta$ -интраэпителиальные лимфоциты, лимфоэпителиальные структуры)

Особенности аллергического воспаления в слизистой оболочке ВДП
Низкий уровень альтерации ткани
Главный клеточный участник – тучная клетка с рецептором Fc $\epsilon$ -R1
Высокая активность различных медиаторов: простагландины – лейкотриены – кинины; цитокины PAF, IL-8, 13, 3, 5; молекулы клеточной адгезии, интегрины, селектины
Главная «воспалительная» клетка – эозинофил (не нейтрофил!)
Участие спектра Т-лимфоцитов на поздних этапах аллергического воспаления
Гиперактивность В-лимфоцитов

чаще в респираторных путях, чем в слизистой оболочке пищеварительного тракта.

Дальнейшее изучение механизмов мукозального иммунитета на клеточном и молекулярном уровнях, прежде всего с позиций межклеточных взаимодействий, осмысления их целесообразности для гомеостаза организма, не только имеет теоретическое значение для понимания сущности наблюдаемых клеточных и тканевых реакций, но и открывает практические возможности контроля и управления указанными реакциями.

Фитопрепараты давно применяются в клинической медицине для лечения воспалительных заболеваний различного генеза. Эффективными лекарственными средствами растительного происхождения, которые применяются в отоларингологии, являются препараты Имупрет и Синупрет компании «Бионорика» (Ю.В. Митин, 2001; В.В. Березнюк, 2002; S. Maune et al., 2005.)

В последние годы проведены исследования, свидетельствующие о наличии у обоих препаратов иммуномодулирующих свойств в отношении как реакций клеточного типа *in vitro* (О.Ф. Мельников, О.Г. Рылская, 2005), так и стимуляции антителообразования, факторов врожденного иммунитета у экспериментальных животных (О.Ф. Мельников и соавт., 2008, 2009). Имеются отдельные исследования иммунологического плана, свидетельствующие о том, что после приема препарата у больных острыми респираторными инфекциями, хроническими заболеваниями глотки существенно улучшаются некоторые показатели системного иммунитета (Л.С. Овчаренко и соавт., 2005; О.Ф. Мельников, Н.А. Пелешенко, 2008). Показано, что одним из возможных механизмов иммуно-реабилитационного влияния этих препаратов является частичное восстановление вилочковой железы и селезенки после индукции экспериментального иммунодефицита

(Н.А. Пелешенко, 2009). Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Синупрета и Имупрета у иммунодефицитных животных способствует повышению массы и особенно клеточности органа, что является основой для проведения иммунореабилитационной терапии. Химическая иммунодепрессия приводила к развитию количественного иммунодефицита клеток вилочковой железы, а применение фитопрепаратов способствовало как частичному и достоверному восстановлению клеточной структуры лимфоидных органов, так и наполнению ее паренхимы лимфоидными клетками, восстановлению антителообразования и реакций клеточного типа. Более того, препарат Синупрет был способен активировать антителообразование системного типа на микробные антигены мукозальных вакцин (О.Ф. Мельников, Д.И. Заболотный и соавт., 2007). ■

*Список литературы находится в редакции.*

## Новое об известном

### Экстракт солодки ингибирует метастатическую активность раковых клеток предстательной железы

Известно, что экстракт солодки обладает антиканцерогенной активностью, однако длительный его прием сопровождается развитием значительных побочных эффектов (гипокалиемии, гипертензии) в результате чрезмерного накопления глицирризина. В настоящем исследовании изучали антиканцерогенное влияние гексанэтилового экстракта солодки (ГЭЭС), искусственно обедненного глицирризином, на линии человеческих раковых клеток предстательной железы.

ГЭЭС ингибировал базальную миграцию клеток, а также миграцию, индуцированную эпидермальным фактором роста, тормозил процессы инвазии и адгезии клеток. На фоне приема ГЭЭС фиксировали супрессию синтеза и активации матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9). Синтез тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМ-1) уменьшался под воздействием ГЭЭС. ГЭЭС снижал уровень интегрин-2 $\alpha$ , молекул межклеточной адгезии, молекул адгезии сосудистого эндотелия. Активная фракция ГЭЭС (ликорицидин), выделенная при помощи капиллярной хроматографии, тормозила клеточную миграцию, снижала секрецию ММП-9, ТИМ-1, активатора плазминогена урокиназного типа, фактора роста сосудистого эндотелия, экспрессию молекул адгезии. Таким образом, ГЭЭС, содержащий ликорицидин, является потенциальным антиканцерогенным препаратом, обладающим выраженной способностью ингибировать метастатическую и инвазивную способности раковых клеток предстательной железы.



*Источник: S.Y. Park. Hexane-ethanol extract of Glycyrrhiza uralensis containing licoricidin inhibits the metastatic capacity of DU145 human prostate cancer cells / Br J Nutr. 2010*