

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-86-93

УДК 611.345:616-002.2

14.03.02 – патологическая анатомия

© Коллектив авторов, 2020



Морфофункциональные особенности мукозассоциированной лимфоидной ткани кишечника как органа иммунной системы и ее роль в развитии заболеваний

Р. В. Украинец^{1, 2}, Ю. С. Корнева^{1, 2}, Г. Н. Аленина³, Н. В. Доронина³¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия³ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия.

Система мононуклеарных фагоцитов (СМФ) считается одним из центров регуляции местного иммунного ответа. Она принимает участие в большинстве физиологических и патологических процессов, а именно - местном гомеостазе, регуляции трофики и иммунологических реакций как первичного, так и вторичного иммунного ответа. Основной клеточной популяцией СМФ является макрофаг, который является стационарной клеткой, способной передвигаться лишь в пределах тканевого пласта. Под непосредственным контролем макрофагов находятся дендритные клетки, также являющиеся представителями СМФ. В слизистой оболочке кишечника сосредоточено до 80% всех иммунокомпетентных клеток. Для адекватного взаимодействия с кишечной микробиотой и обеспечения иммунологической толерантности к нормальным комменсалам имеется лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника (gut-associated lymphoid tissue – GALT), в составе которой мононуклеарные фагоциты реализуют свои наиболее значимые функции. При проникновении в слизистую оболочку патогенных микроорганизмов сеть резидентных макрофагов как иммунный барьер запускает воспалительную реакцию для последующей стабилизации гомеостаза. Однако, выраженная микробная и антигенная нагрузка в кишке требует обязательного присутствия клеток специфического иммунитета – лимфоцитов, незрелые формы которых располагаются в структурах GALT и специализируются под руководством мононуклеарных фагоцитов. После окончательной дифференцировки лимфоциты, экспрессируя интегрин $\alpha 4\beta 7$, способны из системного кровотока вновь вернуться в слизистую оболочку кишечника для выполнения высокоспецифичных функций. Данный феномен именуется хоуминг-эффектом. Отмечено, что при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона увеличивается как количество регуляторных Т-лимфоцитов, так и экспрессия ими интегрин $\alpha 4\beta 7$. Патология хоуминг-эффекта, по мнению некоторых исследователей, объясняет возможность отдаленных вторичных поражений при хронических воспалительных заболеваниях кишечника с развитием системной патологии.

Ключевые слова: макрофаг, лимфоциты, дендритные клетки, кишечник, хоуминг-эффект.

Morphofunctional Features of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of Intestine as an Organ of Immune System and its Role in the Development of Diseases

© R. V. Ukrainets^{1, 2}, Yu. S. Korneva^{1, 2}, G. N. Alenina³, N. V. Doronina³, 2020¹Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk²Smolensk Regional Institute of Pathology, Russia, Smolensk³Clinical Emergency Hospital, Russia, Smolensk

Reticuloendothelial system (RES) is considered one of the local immune response regulation centers. It takes part in most physiological and pathological processes, namely, in local homeostasis, in regulation of trophism and immunological responses of both primary and secondary immune responses. The main cell population of (RES) is a macrophage, which is a stationary cell that can move only within the tissue layer. Dendritic cells as representatives of (RES) as well are under direct control of macrophages. Up to 80% of all immunocompetent cells are concentrated in the intestinal mucosa. For adequate interaction with the intestinal microbiota and ensuring immunological tolerance to normal commensals, there is a lymphoid tissue associated with the intestinal mucosa (gut-associated lymphoid tissue – GALT), in which mononuclear phagocytes perform their most significant functions. When pathogenic microorganisms enter the mucosa, the network of resident macrophages as an immune barrier triggers an inflammatory response to further stabilize homeostasis. However, a pronounced microbial and antigenic load in the gut requires the mandatory presence of specific immune cells – lymphocytes, whose immature forms are located in GALT structures and specialize under the guidance of mononuclear phagocytes. After the final differentiation, lymphocytes expressing integrin $\alpha 4\beta 7$ are able to return from the systemic bloodstream to the intestinal mucosa to perform highly specific functions. This phenomenon is called the homing effect. It was noted that in non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease, both the number of regulatory T-lymphocytes and their expression of integrin $\alpha 4\beta 7$ increases. The pathology of the homing effect, according to some researchers, explains the possibility of follow-up secondary lesions in chronic inflammatory bowel diseases with the development of systemic pathology.

Key words: macrophage, lymphocytes, dendritic cells, gut, homing effect.

***Автор для переписки:**

Украинец Роман Вадимович
Смоленский областной институт патологии, проспект
Гагарина, 27, Смоленск, 214018, Российская Федерация

***Corresponding author:**

Roman Ukrainets
Smolensk Regional Institute of Pathology, prospekt Gagarina,
27, Smolensk, 214018, Russian Federation
E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Кишечник является уникальным органом, выполняющим не только пищеварительную функцию, но и обеспечивает формирование иммунитета за счет его колонизации кишечной микрофлорой, формирующей мощный барьерный эффект [1]. Состав ее не всегда остается постоянным, а любые качественные и количественные изменения микробиоты могут провоцировать нарушение этого защитного свойства, способствуя формированию патологии. На страже макроорганизма от возможной микробной агрессии стоит слизистая оболочка кишечника, которая также поддерживает комфортное существование представителей нормальной кишечной микрофлоры. Для реализации этих функций слизистая оболочка кишечника имеет развитую иммунную систему, эффективность работы которой сказывается не только на возникновении патологии *in situ*, но и поражении других органов и систем.

Кратко о системе мононуклеарных фагоцитов

Система мононуклеарных фагоцитов считается одним из центров регуляции местного иммунного ответа. Ее функции включают участие в большинстве физиологических и патологических процессов, особенно при повреждении и последующем восстановлении тканей [49]. В состав системы мононуклеарных фагоцитов входит целый ряд клеточных популяций, располагающихся в органах и тканях, находящихся на различных этапах дифференцировки и происходящих из миелобластного ростка красного костного мозга, где полипотентная стволовая кроветворная клетка проходит путь дифференцировки до миелобласта и промиелоцита. У промиелоцита есть несколько путей дальнейшей дифференцировки, однако наиболее актуальным в контексте данного обзора является его дифференцировка до монобласта – предшественника моноцита [44]. Данная трансформация возможна за счет влияния гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) – основного селективного фактора роста, регулирующего направление дифференцировки миелоидных клеток [34]. Основной функцией моноцита является циркуляция в периферической крови до тех пор, пока не потребуются его миграция в ткани для последующей дифференцировки до макрофага – наиболее функционально важной кле-

точной популяции в системе мононуклеарных фагоцитов [44]. Созревание моноцитов в ткани происходит под влиянием колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF/CSF-1) [8]. Являясь стационарной клеткой, макрофаг способен передвигаться лишь в пределах тканевого пласта, в котором произошло его созревание, без последующей миграции в другие ткани через кровь или лимфу, но некоторые из них могут находиться и в жидких средах серозных полостей [13]. Макрофаги обладают огромным спектром функций, таких как контроль местного гомеостаза, регуляция трофики и иммунологических реакций как первичного, так и вторичного иммунного ответа. Учитывая то, что макрофаги находятся в различных органах и тканях, экзогенное влияние на них со стороны других резидентных клеточных популяций будет существенно отличаться. Так, например, в печени макрофаги называют клетками Купфера, в легких присутствуют альвеолярные макрофаги, клетки микроглии – один из компонентов нервной ткани, в костной ткани это остеокласты [6]. Таким образом, имеется множество факторов, которые оказывают влияние на данную клеточную популяцию, обуславливая ее функциональную гетерогенность. Помимо этого макрофаг способен подстраиваться под изменяющиеся условия в окружающей его ткани, изменяя свою функциональную направленность, цель которой – стабилизация гомеостаза. Для характеристики данного явления предложен термин «поляризация макрофагов», который отражает все возможные морфофункциональные изменения данной клетки относительно двух «полюсов» – провоспалительной субпопуляции макрофагов (M1) и противовоспалительной субпопуляции макрофагов (M2). Данные субпопуляции имеют значительные функциональные различия, поэтому для M1 характерно выполнение бактерио- и цитотоксических функций с последующей презентацией антигена, тогда как для M2 – регенерация ткани с последующим восстановлением [2].

Помимо макрофагов, в тканях присутствуют и другие представители системы мононуклеарных фагоцитов – дендритные клетки. Данная клеточная популяция также является производной от моноцитов, однако имеет некоторые функциональные особенности. Во-первых, дендритные клетки не способны к инициации воспалительного ответа, они функционируют только в уже сформированном макрофагами очаге воспаления. Во-вторых, основной функцией дендритных клеток является презентация антигена, тогда как макрофаги имеют куда более широкий спектр функций. В-третьих, дендритные клетки не являются стационарными и обнаруживаются как в оттекающей от органа лимфе, так и в крови [9, 11]. Таким образом, дендритные

клетки во многом являются зависимыми от макрофагов, что определяет их особое положение в системе мононуклеарных фагоцитов.

Одной из структур, в которой данная система наиболее полно демонстрирует все возложенные на нее функции, является слизистая оболочка кишечника. Она на 25% состоит из иммунокомпетентных клеток, и именно в слизистой оболочке кишечника сосредоточено до 80% всех иммунокомпетентных клеток организма [1]. Эти структурные особенности слизистой требуют наиболее пристального изучения для понимания роли системы мононуклеарных фагоцитов как на тканевом, так и на системном уровне организации организма.

Система мононуклеарных фагоцитов и ее место в структуре слизистой оболочки кишечника

Слизистая оболочка кишечника является уникальной структурой, участвующей в поддержании гомеостаза организма. Она не только участвует в избирательном всасывании питательных веществ и воды, но и является барьером между внутренней средой организма и кишечной микробиотой. Эволюционно и онтогенетически утвердившийся спектр кишечных комменсалов находится в сбалансированных симбиотических отношениях со слизистой оболочкой кишечника. Однако нарушения качественного и количественного состава микробиоты способны привести к повреждению слизистой, если нормальная кишечная флора не будет подвергаться влиянию потенциально опасных микроорганизмов. Для обеспечения контроля и регуляции такой сложной динамической структуры имеется глобальная морфофункциональная сеть – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника (gut-associated lymphoid tissue – GALT) [39], в составе которой мононуклеарные фагоциты реализуют свои наиболее значимые функции. Наиболее значимыми составляющими GALT в кишечнике являются пейеровы бляшки, для развития которых необходимо заселение кишечника представителями нормальной кишечной микробиоты с обеспечением постоянной антигенной нагрузки еще в детском возрасте, что способствует становлению кишечника как органа иммунной системы. Интересно, что количество пейеровых бляшек заложено в ходе эмбриогенеза, и оно не увеличивается с возрастом. В течение первых месяцев жизни наблюдается лишь увеличение количества лимфоидных фолликулов в составе пейеровых бляшек. По мере роста и развития ребенка растет и кишечник, что сопровождается увеличением абсолютной площади слизистой оболочки, но с тем же неизменным количеством пейеровых бляшек, что приводит к умень-

шению их количества на единицу площади [3, 19]. Zhuang L. и соавторы считают, что о стабилизации состава кишечного микробиоценоза можно говорить не ранее, чем через 3 года жизни ребенка [51], в это время около 70% микробиоты становятся постоянными резидентами за счет влияния макроорганизма, тогда как 30% подвержены динамическим изменениям в результате влияния факторов внешней и внутренней среды [24]. Следовательно, за первые 3 года жизни происходит и окончательное формирование структуры пейеровой бляшки. Во-первых, происходит созревание фолликул-ассоциированного эпителия, покрывающего пейерову бляшку, что характеризуется дифференцировкой части покровных энтероцитов в М-клетки [5]. М-клетки являются высокоспециализированной клеточной популяцией, находящейся в непосредственном контакте с микроорганизмами в просвете кишечника. Их основная функция заключается в захвате и фагоцитозе микроорганизмов с последующей презентацией антигена. М-клетки имеют в своей базальной части внутриэпителиальный карман, где располагаются скопления дендритных клеток, которые после принятия антигена от М-клеток транспортируют его в лимфоидные фолликулы пейеровой бляшки. Данный механизм способствует непрерывной дифференцировке Т- и В-лимфоцитов под влиянием представителей кишечной микробиоты и приобретением такого важного свойства как толерантность к ограниченному видовому спектру представителей кишечного микробиоценоза. Отметим, что М-клетки располагаются лишь в составе фолликул-ассоциированного эпителия и занимают около 10% площади слизистой оболочки кишечника [36]. Очевидно, что одних только М-клеток недостаточно для обеспечения антигенпрезентирующей и барьерной функций в кишечнике. В остальных же участках слизистой, где покровный эпителий представлен энтероцитами, субэпителиально располагается целый пул клеток, преимущественно состоящий из резидентных макрофагов [40]. Среди выполняемых ими функций основными являются фагоцитоз апоптотических телец погибших клеток эпителия, а также фагоцитоз микроорганизмов, которые все же смогли проникнуть в слизистую оболочку в небольшом количестве. В последующем они также выполняют антигенпрезентирующую функцию для Т- и В-лимфоцитов в составе GALT, тем самым формируя особенность адаптивного иммунного ответа на нормальных представителей кишечной микробиоты – иммунологическую толерантность [38]. Интересно, что резидентные макрофаги не продуцируют провоспалительные цитокины в ответ на лиганды TLR (Toll-R) [42], что указывает на их функциональную особенность – поддержание

гомеостаза. Подобные характеристики резидентного макрофага наиболее приближены к одной из классических фенотипических групп – противовоспалительных макрофагов (M2) [22]. Длительность жизни резидентного макрофага составляет несколько месяцев [18], что ставит вопрос о механизме их восполнения. Показано, что данная клеточная популяция присутствует в составе слизистой оболочке кишечника еще с эмбрионального периода. Это указывает на происхождение резидентных макрофагов из их эмбриональных предшественников, а не из полипотентных стволовых кроветворных клеток [26]. При последующем развитии часть клеток-предшественников, обладающих пролиферативной активностью, резервируется для восполнения пула резидентных макрофагов кишечника [45]. Однако это не единственный механизм восстановления сети резидентных макрофагов. Shaw T.N. и соавторы показали, что среди резидентных макрофагов присутствуют Tim-4-CD4⁺ и Tim-4⁺CD4⁺, при этом первый подтип восполняется за счет моноцитов периферической крови, а второй поддерживается локально за счет деления клетки-предшественника [41], которой является незрелый мононуклеарный фагоцит, способный на однократное клеточное деление [46].

Итак, сеть резидентных макрофагов является иммунным барьером, который в наиболее короткие сроки способен реагировать на проникновение микроорганизмов (особенно патогенных) из просвета кишечника при повреждении слизистой оболочки. Как было сказано ранее, резидентные макрофаги функционально наиболее приближены к противовоспалительной субпопуляции макрофагов (M2), что не позволяет в полной мере индуцировать острую воспалительную реакцию. В результате очагового повреждения слизистой оболочки нарушается и баланс в макрофагальной популяции, что приводит к локальному истощению пула резидентных макрофагов. Однако, сохранившиеся резидентные макрофаги синтезируют белок MIF (macrophage migratory inhibition factor), привлекающий моноциты периферической крови для последующего восполнения их пула. Этот механизм лежит в основе рекрутирования моноцитов для увеличения количества представителей провоспалительной субпопуляции макрофагов (M1) с последующей активацией воспалительной реакции [47]. Следует отметить, что продукция моноцитов костным мозгом также имеет определенную зависимость от концентрации MIF в крови [46], что указывает на системное влияние иммунокомпетентных клеток кишечника на гемопоэз. Помимо MIF резидентные макрофаги способны посредством синтеза IL-1 β рекрутировать моноциты периферической крови с последующей дифференцировкой до провоспалитель-

ной субпопуляции макрофагов (M1) в ткани слизистой оболочки кишечника [23]. Пока не произойдет успешная элиминация инфекционного агента в данном участке слизистой оболочки будет преобладать провоспалительная субпопуляция макрофагов (M1). В последующем при благоприятном исходе количество M1 уменьшится, так как необходимо восстановление гомеостаза местной иммунной системы и поддержание равновесия между провоспалительной субпопуляцией макрофагов (M1) и резидентными макрофагами кишечника, что лежит в основе теории онтогенетического разнообразия. В противном случае такой дисбаланс станет почвой для становления хронических воспалительных заболеваний кишечника [32]. Исследователи считают, что наиболее важным фактором для поддержания физиологического состава субпопуляций макрофагов является влияние кишечных комменсалов на иммунокомпетентные клетки кишечника [41]. Таким образом, резидентный макрофаг слизистой оболочки толстой кишки как представитель системы моноцитарных фагоцитов считается одним из ключевых звеньев в регуляции баланса между поддержанием толерантности организма к комменсалам с одной стороны и активацией воспалительной реакции на иные микроорганизмы с другой [27].

Хоуминг-эффект лимфоцитов в слизистой оболочке толстой кишки, его нарушения и связь с системными проявлениями

Поддержание гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки невозможно лишь за счет клеток системы мононуклеарных фагоцитов, а выраженная микробная и антигенная нагрузка в данной анатомической области требует обязательного присутствия клеток специфического иммунитета – лимфоцитов.

Как было указано ранее, система мононуклеарных фагоцитов участвует в «обучении» еще незрелых лимфоцитов в структурах GALT [36]. Исследователи считают, что в слизистой оболочке толстой кишки располагается эволюционно-адаптированная популяция дендритных клеток, что является следствием постоянного контакта с огромным количеством различных микроорганизмов. Здесь дендритные клетки наиболее активно участвуют в дифференцировке и привлечении CD4⁺FoxP3⁺IL-10⁺ регуляторных Т-лимфоцитов [29], что необходимо для поддержания местного гомеостаза, участия в большинстве иммунных реакций и регуляции воспаления [17, 21]. После того как произошла окончательная дифференцировка лимфоцитов они попадают в общий кровоток и распространяются в различные органы и ткани для выполнения своих функций. Повторная колонизация лимфоцитами слизистой кишечника

в литературе имеет название хоуминг-эффект и крайне необходима для поддержания гомеостаза как слизистой оболочки толстой кишки, так и макроорганизма в целом.

Пытаясь объяснить феномен возвращения лимфоцитов в слизистую кишечника, исследователями были открыты некоторые фенотипические особенности как иммунных клеток, так и тканей слизистой оболочки кишечника. Т-лимфоциты имеют на своей поверхности органоспецифические молекулы, обуславливающие реализацию хоуминг-эффекта: некоторые Т-лимфоциты экспрессируют интегрин $\alpha 4\beta 7$ [10, 30, 43]. Кроме этого, слизистая оболочка кишечника, нуждаясь в присутствии регуляторных Т-лимфоцитов, активно привлекает их из кровотока посредством экспрессии высокоспециализированного белка GPR15, функция которого заключается в контроле возвращения FoxP3⁽⁺⁾ регуляторных Т-лимфоцитов [25, 35]. Помимо этого, ткани слизистой оболочки кишечника экспрессируют и другие хоуминг-молекулы [7]. Так, например, экспрессируя CD11c⁺ антиген-презентирующие клетки слизистой оболочки толстой кишки привлекают Т-лимфоциты с $\alpha 4\beta 7$ [14]. Из всех хоуминг-молекул интегрин $\alpha 4\beta 7$ играет наиболее важную роль в рекрутировании лимфоцитов, а в совокупности с G-coupling protein 15 (GPR15) слизистой оболочки обеспечивается контролируемый приток иммунных клеток [16]. Таким образом, рекрутированные из кровотока окончательно дифференцированные лимфоциты являются важной контролирующей структурой как в физиологических условиях, так и при патологии.

Избыточная инфильтрация слизистой оболочки регуляторными Т-лимфоцитами обнаружена многими исследователями, изучающими воспалительные заболевания кишечника, при этом лимфоциты в очагах хронического воспаления имеют некоторые особенности. Было обнаружено, что при неспецифическом язвенном колите увеличивается не только количество регуляторных Т-лимфоцитов, но и наблюдается более выраженная экспрессия ими интегрин $\alpha 4\beta 7$ в сравнении с контрольной группой [16]; подобные изменения имеют место и при болезни Крона [31]. При данных заболеваниях также происходят нарушения в системе мононуклеарных фагоцитов, а именно – преобладает противовоспалительная субпопуляция макрофагов (M2) [33] с нарушением целостности сети резидентных макрофагов [40]. Это приводит к сбою презентации антигенов в очаге хронического воспаления и вторичному нарушению дифференцировки лимфоцитов. Возможно, данные расстройства состава иммунокомпетентных клеток слизистой кишечника могут быть связаны с нарушением взаимодействия макроорганизма с кишечными

комменсалами, а также количественными и качественными изменениями состава кишечной микробиоты [12]. В одном из исследований показана роль 1,4-дигидрокси-2-нафтойной кислоты (DHNA), синтезируемой *Propionibacterium freudenreichii* в поддержании гомеостаза системы «человек–кишечная микробиота». Положительный эффект DHNA для поддержания баланса кишечной микробиоты заключается в предупреждении избыточной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки регуляторными Т-лимфоцитами и купировании явлений экспериментально вызванного колита; также наблюдается снижение экспрессии на их поверхности $\alpha 4\beta 7$ и некоторых провоспалительных цитокинов [37]. Таким образом, уменьшение количества подобных представителей комменсальной флоры кишечника провоцирует дисбаланс местного иммунитета слизистой оболочки толстой кишки, что лежит в основе хронических воспалительных заболеваний кишечника.

Постоянная рециркуляция лимфоцитов в кровотоке при наличии хронического воспалительного заболевания кишечника может неблагоприятно сказаться на других органах, которые будут колонизированы лимфоцитами из очага воспаления. Например, первичный склерозирующий холангит, который часто сопутствует данной патологии, обусловлен энтерогепатической циркуляцией лимфоцитов. Согласно современным данным, некоторые хоуминг-молекулы лимфоцитов имеют схожую тропность как к тканям кишечника, так и к ткани печени [20]. На основании этого же явления Eksteen B. с соавторами объясняют возможность отдаленных вторичных поражений (кожи, печени, глаз) при хронических воспалительных заболеваниях кишечника [15]. Есть предположения, что синдромом повышенной кишечной проницаемости (“leaky gut syndrome”) также связан с патологией системы мононуклеарных фагоцитов в кишечнике и, по мнению исследователей, может принимать участие в становлении некоторых заболеваний женской репродуктивной системы [28, 48, 50] и широкого спектра патологий, затрагивающих многие органы и системы [5].

Заключение

Таким образом, иммунокомпетентные клетки слизистой кишечника формируют сложно организованную систему, направленную как на поддержание барьерной функции, так и на ликвидацию последствий нарушения микробиоты в виде запуска воспалительной реакции резидентными макрофагами с обязательным участием лимфоцитов, которые дифференцируются под их влиянием в структурах GALT и в последующем способны

вернуться в слизистую кишечника для выполнения высокоспецифичных функций за счет хоуминг-эффекта. Патология хоуминг-эффекта объясняет возможность отдаленных вторичных поражений при хронических воспалительных заболеваниях кишечника с развитием системной патологии. Поэтому необходимо уделять пристальное внимание предупреждению развития морфофункциональных нарушений в GALT при появлении качественных и количественных отклонений в составе микробиоты с целью профилактики развития как местных, так и отдаленных последствий в виде различных заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список литературы / References

1. Лазарева Т.С., Жвания Ф.Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора и иммунитет. Педиатрическая фармакология. 2009;6(1):46–50 [Lazareva TS, Zhvania FF. Gastrointestinal tract, microflora and immunity. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2009;6(1):46–50] (in Russian).
2. Лямина С.В., Мальшев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа. Фундаментальные исследования. 2014;10:930–35 [Lyamina SV, Malyshev IY. Macrophage polarization in the modern concept of immune response development. *Fundamental research*. 2014;10:930–35] (in Russian).
3. Морозова Е.Н., Морозов В.Н., Кузьмачук Д.О., и др. Взгляд на морфогенез пейеровых бляшек тонкой кишки крыс. Вестник проблем биологии и медицины. 2013; 2(2): 27–32 [Morozova EN, Morozov VN, Kuz'machuk DO, et al. View at Morphogenesis of Peyer's Patches of Rats' Small Intestine. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2013; 2(2): 27–32] (in Russian).
4. Проскуряков С.Я., Конопляников А.Г., Ульянова Л.П., и др. Стволовые клетки кишечного эпителия. Механизмы выживаемости и роль микробиоты. Биомедицинская химия. 2009;55(5):587–609 [Proskuryakov SYa, Konoplyannikov AG, Ulyanova LP, et al. Stem cells of intestine epithelium. Survival mechanisms and microbiota role. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2009;55(5):587–609] (in Russian).
5. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы). Медицина 2020; 8(1): 20–33 [Ukrainets RV, Korneva YuS. Intestinal Microbiota, Leaky Gut Syndrome and New Interpretation of Pathogenesis and Prophylaxis of Well-Known Diseases (Review). *Medicina*. 2020;8(1):20–33] (in Russian). doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-20-33
6. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Медицина; 2010. 752 [Khaitov RM, Ignat'eva GA, Sidorovich IG. *Immunologiya. Norma i patologiya*. Moscow: Meditsina; 2010] (in Russian).
7. Agnello D, Denimal D, Lavaux A, Blondeau-Germe L, Lu B, Gerard NP, et al. Intrarectal Immunization and IgA Antibody-Secreting Cell Homing to the Small Intestine. *The Journal of Immunology*. 2013 Apr 1;190(9):4836–47. doi: 10.4049/jimmunol.1202979
8. Bailey MJ, Lacey DC, Kok BV, Veith PD, Reynolds EC, Hamilton JA. Extracellular proteomes of M-CSF (CSF-1) and GM-CSF-dependent macrophages. *Immunology & Cell Biology*. 2010 Jul 27;89(2):283–93. doi: 10.1038/icb.2010.92
9. Boyette LB, Macedo C, Hadi K, Elinoff BD, Walters JT, Ramaswami B, et al. Phenotype, function, and differentiation potential of human monocyte subsets. Zissel G, editor. *PLOS ONE*. 2017 Apr 26;12(4):e0176460. doi: 10.1371/journal.pone.0176460
10. Castagliuolo I, Brun P, Tormen D, Palo G. Lymphocytes endowed with colon-selective homing and engineered to produce TGF-beta1 prevent the development of dinitrobenzene sulphonic acid colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003 Dec;15(12):1257–65. doi: 10.1097/00042737-200312000-00002
11. Collin M, Bigley V. Monocyte, Macrophage, and Dendritic Cell Development: the Human Perspective. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):1–17. doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0015-2015
12. Defendenti C, Sarzi-Putti P, Grosso S, Croce A, Senesi O, Saibeni S, et al. B Lymphocyte intestinal homing in inflammatory bowel disease. *BMC Immunology*. 2011 Dec;12(1):71. doi: 10.1186/1471-2172-12-71
13. De Halleux F, Taper HS, Deckers C. A simple procedure for identification of macrophages in peritoneal exudates. *Br J Exp Pathol*. 1973;54(4):352–8.
14. Dzutsev A, Hogg A, Sui Y, Solaymani-Mohammadi S, Yu H, Frey B, et al. Differential T cell homing to colon vs. small intestine is imprinted by local CD11c+APCs that determine homing receptors. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017 Sep 26;102(6):1381–8. doi: 10.1189/jlb.1A1116-463RR
15. Eksteen B, Miles AE, Grant AJ, Adams DH. Lymphocyte homing in the pathogenesis of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Clinical Medicine*. 2004 Mar 1;4(2):173–80. doi: 10.7861/clinmedicine.4-2-173
16. Fischer A, Zundler S, Atreya R, Rath T, Voskens C, Hirschmann S, et al. Differential effects of α4β7 and GPR15 on homing of effector and regulatory T cells from patients with UC to the inflamed gut in vivo. *Gut*. 2015 Jul 24;65(10):1642–64. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310022
17. Gehad A, Teague JE, Matos TR, Huang V, Yang C, Watanabe R, et al. A primary role for human central memory cells in tissue immunosurveillance. *Blood Advances*. 2018 Feb 6;2(3):292–8. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011346
18. Gonzalez-Mejia ME, Doseff AI. Regulation of monocytes and macrophages cell fate. *Frontiers in Bioscience*. 2009;Volume(14):2413–31.

- doi: 10.2741/3387
19. Gordon JI, Hooper LV, McNevin MS, Wong M, Bry L. Epithelial cell growth and differentiation. III. Promoting diversity in the intestine: conversations between the microflora, epithelium, and diffuse GALT. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1997 Sep 1;273(3):G565–70. doi: 10.1152/ajpgi.1997.273.3.g565
20. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *The Lancet*. 2002 Jan;359(9301):150–7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07374-9
21. Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte Trafficking to the Small Intestine and Colon. *Gastroenterology*. 2016 Feb;150(2):340–54. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.046
22. Isidro RA, Appleyard CB. Colonic macrophage polarization in homeostasis, inflammation, and cancer. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016 Jul 1;311(1):G59–73. doi: 10.1152/ajpgi.00123.2016
23. Jones G-R, Bain CC, Fenton TM, Kelly A, Brown SL, Ivens AC, et al. Dynamics of Colon Monocyte and Macrophage Activation During Colitis. *Frontiers in Immunology*. 2018 Nov 27;9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02764
24. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 2016 Jun;32(6):620–7. doi: 10.1016/j.nut.2015.12.037
25. Kim SV, Xiang WV, Kwak C, Yang Y, Lin XW, Ota M, et al. GPR15-Mediated Homing Controls Immune Homeostasis in the Large Intestine Mucosa. *Science*. 2013 May 9;340(6139):1456–9. doi: 10.1126/science.1237013
26. Kurotaki D, Sasaki H, Tamura T. Transcriptional control of monocyte and macrophage development. *International Immunology*. 2017 Mar 1;29(3):97–107. doi: 10.1093/intimm/dxx016
27. Leonardi I, Li X, Iliev ID. Macrophage interactions with fungi and bacteria in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018 Nov;34(6):392–7. doi: 10.1097/MOG.0000000000000479
28. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, et al. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. Yu Y, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jan 3;12(1):e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390
29. Mann ER, Bernardo D, English NR, Landy J, Al-Hassi HO, Peake ST, et al. Compartment-specific immunity in the human gut: properties and functions of dendritic cells in the colon versus the ileum. *Gut*. 2015 Feb 9;65(2):256–70. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307916
30. Meenan J, Spaans J, Grool TA, Lammers K, Pals S, Tytgat GN, et al. Variation in Gut-Homing CD27-Negative Lymphocytes in Inflammatory Colon Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998 Sep;48(3):318–23. doi: 10.1046/j.1365-3083.1998.00387.x
31. Meenan J, Spaans J, Grool TA, Pals ST, Tytgat GN, van Deventer SJ. Altered expression of alpha 4 beta 7, a gut homing integrin, by circulating and mucosal T cells in colonic mucosal inflammation. *Gut*. 1997 Feb 1;40(2):241–6. doi: 10.1136/gut.40.2.241
32. Mowat AM, Bain CC. Mucosal Macrophages in Intestinal Homeostasis and Inflammation. *Journal of Innate Immunity*. 2011;3(6):550–64. doi: 10.1159/000329099
33. Nakata K, Yamamoto M, Inagawa H, et al. Effects of interactions between intestinal microbiota and intestinal macrophages on health. *Anticancer Res*. 2013 Jul;33(7):2849–53.
34. Na YR, Jung D, Gu GJ, Seok SH. GM-CSF Grown Bone Marrow Derived Cells Are Composed of Phenotypically Different Dendritic Cells and Macrophages. *Molecules and Cells*. 2016 Oct;39(10):734–41. doi: 10.14348/molcells.2016.0160
35. Nguyen LP, Pan J, Dinh TT, Hadeiba H, O'Hara E, Ebtikar A, et al. Role and species-specific expression of colon T cell homing receptor GPR15 in colitis. *Nature Immunology*. 2014 Dec 22;16(2):207–13. doi: 10.1038/ni.3079
36. Ohno H. Intestinal M cells. *Journal of Biochemistry*. 2015 Dec 3;159(2):151–60. doi: 10.1093/jb/mvv121
37. Okada Y. Propionibacterium freudenreichii component 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) attenuates dextran sodium sulphate induced colitis by modulation of bacterial flora and lymphocyte homing. *Gut*. 2006 May 1;55(5):681–8. doi: 10.1136/gut.2005.070490
38. Panea C, Farkas AM, Goto Y, Abdollahi-Roodsaz S, Lee C, Koscsó B, et al. Intestinal Monocyte-Derived Macrophages Control Commensal-Specific Th17 Responses. *Cell Reports*. 2015 Aug;12(8):1314–24. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.040
39. Peaudecerf L, Rocha B. Role of the gut as a primary lymphoid organ. *Immunology Letters*. 2011 Oct;140(1–2):1–6. doi: 10.1016/j.imlet.2011.05.009
40. Rubio CA, Langner C, Schmidt PT. Partial to complete abrogation of the subepithelial macrophage barrier against the gut microbiota in patients with ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Histopathology*. 2017 Dec 14;72(4):580–7. doi: 10.1111/his.13417
41. Shaw TN, Houston SA, Wemyss K, Bridgeman HM, Barbera TA, Zangerle-Murray T, et al. Tissue-resident macrophages in the intestine are long lived and defined by Tim-4 and CD4 expression. *Journal of Experimental Medicine*. 2018 May 22;215(6):1507–18. doi: 10.1084/jem.20180019
42. Smith PD, Smythies LE, Shen R, Greenwell-Wild T, Gliozzi M, Wahl SM. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunology*. 2010 Oct 20;4(1):31–42. doi: 10.1038/mi.2010.66
43. Stefanich E, Danilenko D, Wang H, O'Byrne S, Erickson R, Gelzleichter T, et al. A humanized monoclonal antibody targeting the β7 integrin selectively blocks intestinal homing of T lymphocytes. *British Journal of Pharmacology*. 2011 Mar 22;162(8):1855–70. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01205.x
44. Swirski FK. The Spatial and Developmental Relationships in the Macrophage Family. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2011 Jul;31(7):1517–22. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.221150

45. Takahashi K. Development and differentiation of macrophages and their related cells. *Hum Cell*. 1994;7(3):109–15.
46. Van Furth R. Monocyte production during inflammation. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 1985 Jan;8(2):205–11. doi: 10.1016/0147-9571(85)90045-1
47. Van Furth R, Sluiter W, Dissel JT. Genetic Control of Macrophage Responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1986 Jun;465(1 Tenth Interna):15–25. doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb18476.x
48. Viganò D, Zara F, Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2018 Mar;50(3):213–9. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.017
49. Viehmann SF, Böhner AMC, Kurts C, Brähler S. The multifaceted role of the renal mononuclear phagocyte system. *Cellular Immunology*. 2018 Aug;330:97–104. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.04.009
50. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Human Reproduction*. 2018 Jan 23;33(4):607–16. doi: 10.1093/humrep/dex372
51. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019 Feb;17(1):13–25. doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002

Поступила в редакцию 11.02.2020

Принята в печать 10.08.2020

Received 11.02.2020

Accepted 10.08.2020

Для цитирования: Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Аленина Г.Н., Доронина Н.В. Морфофункциональные особенности мукозассоциированной лимфоидной ткани кишечника как органа иммунной системы и ее роль в развитии заболеваний. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(3): 86–93. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-86-93

For citation: Ukrainets R.V., Korneva Yu.S., Alenina G.N., Doronina N.V. Morphofunctional features of mucosa-associated lymphoid tissue of intestine as an organ of immune system and its role in the development of diseases. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(3): 86–93. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-86-93