

Обзоры

УДК 616.211:616-097

DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.2-3

Об иммунокомпетентности слизистой оболочки носа

**Г.И. Тадевосян, Н.А. Лусинян, А.Г. Арутюнян, Г.Л. Ханданян,
Г.В. Саргсян, Г.И. Петросянц, Г.Р. Арзуманян, А.Р. Асланян,
К.Г. Арутюнян, А.К. Шукурян**

*ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра ЛОР болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: слизистая оболочка, иммунная система, первая линия защиты, вторая линия защиты

В системе наружных барьеров организма слизистая оболочка (СО) верхних дыхательных путей в силу своего топографического положения первой подвергается атаке патогенов и вынуждена непрерывно реагировать и отвечать на пожизненную «бомбардировку» огромным количеством поллютантов, аллергенов и микроорганизмов, но благодаря имеющимся факторам общего и относительно автономного местного иммунитета, реализуемым клеточными и гуморальными механизмами, представляет первую линию защиты организма и осуществляет надежный барьер на пути их проникновения [1–4]. Общеизвестно, что иммунная защита слизистых оболочек обеспечивается многими гуморальными и клеточными факторами. Клетки эпителия полости носа способны вырабатывать неспецифические факторы защиты, в частности, в толстый слой слизи, помимо муцина, входят бактерицидные и бактериостатические вещества – лизоцим, лактоферрин, интерферон, дефенсины, миелопероксидаза, низкомолекулярные катионные пептиды, компоненты комплемента, а также иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG, которые помогают нейтрализовать патогены и аллергены непосредственно в слизистой носа, активируют Т-хелперы, способствуя изменению воспалительной реакции и снижению хронического воспаления. В подслизистом слое в тесной связи с внутриэпителиальными лимфоидными фолликулами лежат типичные дендритные клетки, цитотоксические CD8+T- лимфоциты и CD4+T-лимфоциты-хелперы. В противовирусных реакциях также принимают участие естественные киллеры, которые, однако, несмотря на определенное родство с Т-лимфоцитами, относятся к клеточным компонентам неспецифических защитных реакций [4, 7].

Неспецифические реакции связаны не только с гуморальным, но с клеточным иммунитетом. Нейтрофилы и макрофаги, мигрирующие из кровяного

русла, способны проходить между эпителиоцитами, выходить на поверхность СО и уничтожать микроорганизмы путем фагоцитоза, за счет секреторной дегрануляции, продукции активных форм кислорода и оксида азота (NO) [6, 9].

Кроме этих конституциональных защитных механизмов с момента рождения начинают формироваться механизмы адаптивного иммунитета, носящие приобретенный специфический характер, которые осуществляются иммунокомпетентными клетками собственной пластинки слизистой оболочки в тесном взаимодействии с клетками респираторного и железистого эпителия [8]. Важным элементом иммунной защиты являются лимфоидные фолликулы, лежащие в пределах эпителиального пласта, лимфоциты которых формируются еще в ходе эмбрионального развития, и в дальнейшем их выживание не зависит от центральных органов защиты. Именно лимфоциты ассоциированные с клетками эпителия (NALT) обеспечивают функционирование мукозального иммунитета – обрабатывают антигены и обучают иммунную систему толерантности или борьбе с конкретными триггерами (бактерии, грибы, аллергены) путем продукции секреторных антител, являющихся иммуноглобулинами классов А и М — SIgA и SigM [4,7].

Первая линия защиты

В пределах эпителиального пласта слизистой и непосредственно под ней имеются, как минимум, две популяции антигенпрезентирующих клеток (АПК). К их числу относятся АПК, лежащие у базальной мембраны (их аналогом в коже являются клетки Лангенгарса), и клетки, осуществляющие транспорт неизмененного или процессированного антигена (АГ) с поверхности эпителиального пласта. Возможно, способностью презентировать антиген обладают и обычные реснитчатые клетки, которые не являются профессиональными АПК, но под действием иммуномедиаторов (главным образом IFN-у) могут приобретать такую способность [10, 11].

Содержащийся в носовом секрете IgA отличается от IgA сыворотки крови по ряду характеристик. В отличие от мономерного IgA сыворотки, секреторный IgA (SIgA) представлен димером с молекулярной массой около 390 кДа или различными полимерами. Эти иммуноглобулины в дополнение к своим легким и тяжелым полипептидным цепям содержат связанную дисульфидным мостиком дополнительную полипептидную цепь с молекулярной массой около 15 кДа, которую называют J-цепью (от англ. joining chain – связывающая цепь). SIgA отличается от своего сывороточного аналога еще и способностью связываться с секреторным компонентом – гликопротеином с молекулярной массой 80 кДа.

IgA синтезируется плазматическими клетками, находящимися в собственной пластинке СО, а вот его секреторный компонент является продуктом эпителиальной клетки, которая «выставляет» его в качестве рецептора на своей базальной поверхности. Этот рецептор нековалентно связывается с J-цепью SIgA, после чего связанный с рецептором димер IgA «погружается» в

цитоплазму эпителиальной клетки и путем эндоцитоза транспортируется к ее апикальной поверхности, где секретируется в полость носа и смешивается со слизью. При этом внутриклеточная часть рецептора остается в цитозоли.

Аналогичным образом и SIgM, который представляет собой пентамер и также имеет J-цепь, способен связываться со своим секреторным компонентом. Несмотря на наличие J-цепи, только 60-70% SIgM устойчиво связывается секреторным компонентом. Это объясняется отсутствием стабилизирующей дисульфидной связи, имеющейся в молекуле SIgA. Поэтому в носовом секрете вместе с самими SIgA и SIgM постоянно присутствуют и различные количества свободного секреторного компонента.

Образование секреторных Ig служит наглядным примером взаимодействия между мукозальной В-клеточной системой и секреторным эпителием. С одной стороны трансмембранный секреторный компонент служит в качестве рецептора, опосредующего транспорт димеров и более крупных полимеров IgA и пентамеров IgM через эпителиальные клетки, с другой – плазмобласты и плазматические клетки, расположенные по соседству с эпителиальным пластом, вырабатывают, главным образом, димеры и полимеры IgA с J-цепью, которая может связываться с секреторным компонентом. В нормальных условиях в СО носа продуцируется мало IgM, поэтому концентрация SIgA в носовом секрете более чем в 100 раз превышает концентрацию SIgM.

Секреторный компонент защищает молекулу иммуноглобулина от бактериального протеолиза, эффективно агглютинируя бактерии и связывая растворимые антигены. В гораздо меньшей степени SIgA усиливает фагоцитоз патогенов и еще слабее активирует каскад белков комплемента, которые вызывают деструкцию и уничтожение патогенов. IgM также обладает нейтрализующей активностью и совсем не усиливает фагоцитоз, но, в отличие от SIgA, мощно активизирует каскад комплемента.

Таким образом, функция SIgA и SIgM заключается в предупреждении адгезии патогенных микроорганизмов и колонизации ими СО, а также инактивации растворимых антигенов. Эти механизмы формируют первую линию иммунной защиты СО, называемую «иммунным исключением» или «иммунной охраной» [2, 5].

Помимо секреторных иммуноглобулинов, носовой секрет содержит и иммуноглобулины системного типа, прежде всего IgG, который здесь, в отличие от пищеварительного тракта, составляет существенную часть от общего количества антител, а также следовые количества IgD и IgE. Эти иммуноглобулины попадают в назальный секрет вместе с интерстициальной жидкостью, которая путем пассивной диффузии «просачивается» сюда по межклеточным пространствам. Сывороточные иммуноглобулины вносят определенный вклад в иммунную охрану СО, однако, не имея секреторного компонента, они быстро подвергаются протеолизу.

Вторая линия защиты

В собственной пластинке СО имеется значительное количество плазматических клеток, продуцирующих IgG. В отличие от IgA-продуцентов, локализованных вблизи желез, IgG-продуценты располагаются более дискретно, формируя скопления около сосудов или под покровным эпителием. Количество IgG-продуцентов значительно возрастает и становится преобладающим при развитии хронических воспалительных процессов в СО. IgG имеет наибольшее значение для нейтрализации бактериальных токсинов и связывания микроорганизмов с целью их опсонизации и последующего уничтожения при помощи стандартного комплекса бактерицидных микроорганизмов и антител [4].

В отличие от SIgA и SIgM, IgG попадает в состав носовой слизи, главным образом по межклеточным пространствам, и его появление в составе носового секрета является скорее следствием повышения проницаемости эпителиального пласта в условиях воспаления. IgG не имеет J-цепи и не способен к активному транспорту через покровный эпителий, однако ему отводится другая роль в осуществлении иммунной защиты СО. Комплекс антиген-IgG способен связывать комплемент (более чем 20 белков), запуская классическую реакцию, в результате чего образуются биологически активные фрагменты, которые усиливают проницаемость сосудистой стенки, увеличивают хемотаксис нейтрофильных лейкоцитов, облегчают адгезию микроорганизмов к макрофагам. Именно IgG придает наибольшую специфичность иммунным реакциям, высокоэффективно усиливает фагоцитоз и комплементзависимый лизис, а также участвует в нейтрализации адгезионных молекул патогена. Указанные свойства IgG, позволяющие ему одновременно взаимодействовать с антигенами, комплементом и эффекторными клетками воспаления (макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами), обеспечивают быстрое и надежное устранение инфекционного агента, проникшего в СО. Данный тип местной гуморальной защиты получил название иммунная элиминация, или иммунное устранение [2, 5].

Последние участники каскада белков комплемента – белковые фрагменты C5, C6, C7, C8, C9, образуют цилиндрический, так называемый мембраноатакующий комплекс, который нарушает целостность мембраны, проникает в ее липидный слой и формирует трансмембранный канал, полностью проницаемый для электролитов и воды (рис.). Высокое коллоидно-осмотическое давление внутри клетки привлекает воду и ионы Na внутрь клетки-мишени, в результате чего наступает ее гибель. Однако, несмотря на сложную организацию и совершенство защитных механизмов СО, бактериальные и вирусные патогены нередко успешно преодолевают все барьеры, проникают во внутреннюю среду организма и вызывают воспаление. Процесс элиминации возбудителя, проникшего в клетки, составляет сущность второй линии иммунной защиты СО, которая создается при участии комплемента, цитокинов, естественных киллеров, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, туч-

ных клеток, но главным образом В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазматические клетки-продуценты IgG. Как известно, В-клетки первоначально стимулируются в ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани (MALT), прежде всего в глоточной и небных миндалинах, где они приобретают свойства клеток памяти и затем мигрируют в эффекторные зоны, в данном случае в слизистую оболочку носа, и трансформируются в плазматические клетки. Они размножаются в лимфатических фолликулах миндалин под влиянием презентируемого антигена и других стимулирующих сигналов, которые передаются цитокинами активированных Т-хелперов. Т-хелперы с фенотипом CD4⁺, активированные в ходе презентации антигена, стимулируют иммунный ответ, а Т-супрессоры с фенотипом CD8⁺ оказывают противоположное воздействие [11].

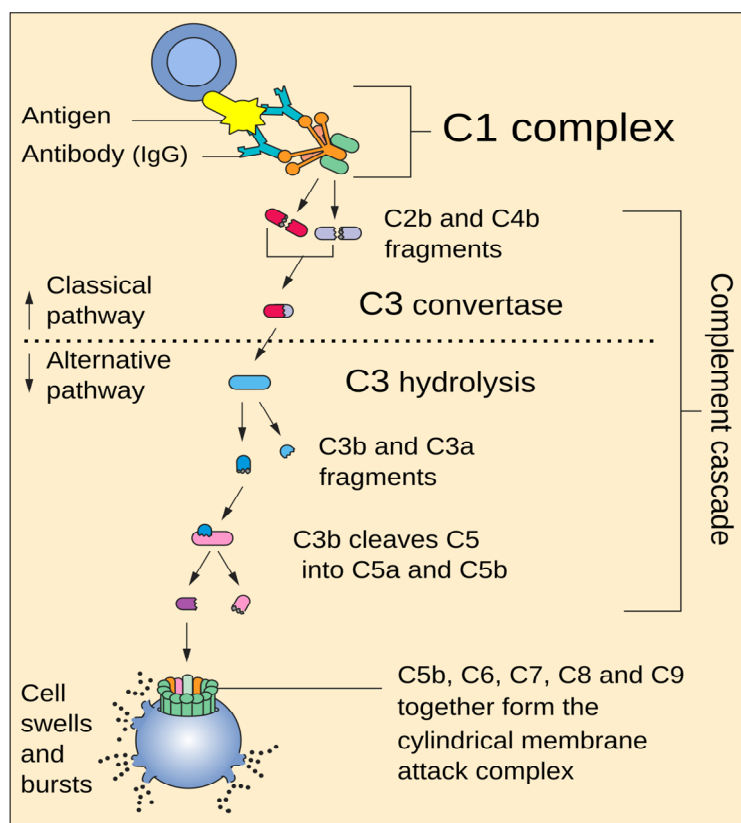


Рис. Каскад белков комплемента

И те, и другие активируются при взаимодействии с молекулами главного комплекса гистосовместимости, проявляя при этом свои цитотоксические свойства. Их цитотоксическая активность направлена на устранение В-клеток с аутоиммунными свойствами, которые могут образоваться в процессе

иммунного ответа. Преобладание Т-хелперной субпопуляции клеток с фенотипом CD4⁺ резко отличает слизистую оболочку полости носа от слизистой оболочки интестинального тракта, где Т-клетки фенотипа CD8⁺ составляют подавляющее большинство среди интраэпителиальных лимфоцитов. В некоторых случаях механизм иммунной элиминации проникших в ткани антигенов становится неэффективным, и тогда повышенная продукция IgG приводит к развитию хронической иммунопатологической реакции. Однако в нормальных условиях вторая линия защиты находится под супрессивным контролем местных иммунорегуляторных элементов, осуществляемым при посредстве Т-лимфоцитов и не позволяющем этой системе выходить за пределы гомеостатических реакций. Поэтому эпителий полости носа, в отличие от эпителия желудочно-кишечного тракта, в нормальных условиях обладает свойством стимулировать иммунные реакции. Это различие является причиной того, что реакции гиперчувствительности к аллергенам и микробным антигенам чаще развиваются в СО дыхательных путей, а не в СО пищеварительного тракта [10].

Таким образом, СО дыхательных путей содержит две принципиально различные популяции иммунопродукторов: синтезирующие IgA с J-цепью и синтезирующие IgG. Первые продуцируют секреторные антитела, которые вместе с врожденными неспецифическими механизмами защиты осуществляют иммунную охрану на поверхности слизистой оболочки. Вторые, активируя систему комплемента и другие амплификаторы воспаления, обезвреживают и удаляют живые и мертвые антигены, миновавшие первую линию защиты и проникшие в слизистую оболочку. В нормальных условиях между двумя линиями поддерживается иммунологический гомеостаз, при котором более активно действуют клетки первой линии защиты, а клетки второй линии находятся в состоянии относительной супрессии.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что СО носа обладает факторами неспецифической и специфической иммунной защиты, причем важным фактором неспецифической резистентности является мукоцилиарный клиренс, связанный с работой ресничек эпителиоцитов, нарушение которой связано с воздействием вирусов, бактерий или генетическими дефектами. Эти нарушения могут привести к торможению иммунного ответа и угнетению системы иммунитета в целом. Следует помнить также, что СО полости носа является местом возникновения различных рефлексов, которые оказывают влияние на деятельность различных органов и систем, в том числе и на репродуктивную функцию человека [7].

Поступила 31.01.25

Քթի լորձաթաղանթի իմունային կոմպետենտության մասին

Գ.Ի. Թադևոսյան, Ն.Ա. Լուսինյան, Ա.Գ. Հարությունյան,
Գ.Լ. Խանդանյան, Գ.Վ. Սարգսյան, Գ.Ի. Պետրոսյանց,
Գ.Ռ. Արզումանյան, Ա.Ռ. Ասլանյան, Բ.Գ. Հարությունյան,
Ա.Կ. Շուքրյան

Օրգանիզմի արտաքին պատմեշների համակարգում քթի լորձաթաղանթն իր տեղագրական դիրքի շնորհիվ առաջինն է ենթարկվում պաթոգենների հարձակմանը և ներկայացնում է օրգանիզմի առաջին պաշտպանական գիծը՝ շնորհիվ ոչ սպեցիֆիկ և սպեցիֆիկ իմուն պաշտպանության գործոնների: Քթի լորձաթաղանթի էպիթելային բջիջներն արտադրում են բակտերիասպան և բակտերիաստատիկ գործոններ՝ լիզոցիմ, լակտոֆերին, ինտերֆերոն, և իմունազլոբուլիններ՝ IgA, IgM, IgG: Մարդու ծննդյան պահից սկսած՝ ձևավորվում է ադապտիվ իմունիտետը, որն ունի ձեռքբերովի, առանձնահատուկ բնույթ: Առաջին պաշտպանական գիծը կատարում է պաթոգեն միկրոօրգանիզմների ադիեզիայի կանխարգելում և լուծելի հակաձինների ինակտիվացում: Երկրորդ գիծն ակտիվացնում է կոմպլեմենտար համակարգը և այլ բորբոքման միջնորդանյութեր, վնասագերծում և հեռացնում է ինչպես կենդանի, այնպես էլ մահացած հակաձինները, որոնք շրջանցել են առաջին գիծը և թափանցել քթի լորձաթաղանթ: Ոչ սպեցիֆիկ պաշտպանական կարևոր գործոններից է մուկոցիլյար մաքրումը, որի խանգարումը կարող է հանգեցնել իմունային պատասխանի դանդաղեցման և իմունային համակարգի ճնշման: Հարկավոր է հիշել, որ քթի լորձաթաղանթից առաջացող ռեֆլեքսներն ազդում են տարբեր օրգանների և համակարգերի գործունեության վրա, այդ թվում՝ մարդու վերարտադրողական գործառույթի:

On the Immunocompetence of the Nasal Mucosa

**G.I. Tadevosyan, N.A. Lusinyan, A.G. Harutyunyan, G.L. Khandanyan,
G.V. Sargsyan, G.I. Petrosyants, G.R. Arzumanyan, A.R. Aslanyan,
Q.G. Harutyunyan, A.K. Shuquryan**

In the system of compromised barriers of the human body, the nasal mucosa, due to its topographical position, is the first to be attacked by pathogens and represents the body's first line of defense, due to factors of both nonspecific and specific immune protection. The epithelial cells of the nasal mucosa produce bactericidal and bacteriostatic factors-lysozyme, lactoferrin, interferon, and immunoglobulins IgA, IgM, and IgG. From the moment of birth, a person begins to develop adaptive immunity, which has an acquired and specific nature. The first line of defense consists of preventing the adhesion of pathogenic microorganisms and inactivating soluble antigens. The second

line activates the complement system and other inflammatory mediators, neutralizes and removes both live and dead antigens that have bypassed the first line and penetrated the nasal mucosa. An important factor of nonspecific defense is mucociliary clearance, the disruption of which can lead to a prolonged immune response and suppression of immunity as a whole. It is important to remember that reflexes, originating from the nasal mucosa, influence the functioning of various organs and systems, including the reproductive function of humans.

Литература

1. *Арефьева Н.А.* Иммунология, иммунопатология и проблемы иммунотерапии в ринологии. Уфа, 1997.
2. *Быкова В.П.* Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Российская ринология, 1999, 1, с. 5–9.
3. *Караулов А.В., Ликов В.Ф.* Иммунотерапия респираторных заболеваний. Руководство для врачей. М., 2004.
4. *Лопатин А.С.* Ринит. М., 2010, с. 43–47.
5. *Brandtzaeg P.* Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa. Eur. Arch. Otoraryngol., 1995, 251(Suppl.): pp. 8–21.
6. *Hebestreit H., Dibbert B., Balatti I. et al.* Disruption of fas receptor signaling by nitric oxide in eosinophils. J. Exp. Med., 1998, 119: pp. 415–425.
7. *Hiromi Takaki, Shingo Ichimiya, Misako Matsumoto.* Tsukasa Seya Mucosal Immune Response in Nasal-Associated Lymphoid Tissue upon Intranasal Administration by Adjuvants. Subject Area: Further Areas , Immunology and Allergy , Pathology and Cell BiologyJ Innate Immun, 2018, 10 (5-6): pp. 515–521.<https://doi.org/10.1159/000489405>.
8. *Konner Winkley, Dithi Banerjee, Todd Bradley, Boryana Koseva, Warren A. Cheung, Rangaraj Selvarangan, Tomi Pastinen & Elin Grundberg.* Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range Scientific Reports vol. 11, Article number: 15927 (2021).
9. *Lundberg S., Cervin A., Runer T.* Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper air ways. Acta. Otolaryngol., (Stockh), 1997, 92: pp. 728–734.
10. *Sherman J.M., Cheng P.W., Tandler B., Boat T.F.* Mucos glycoproteins from cat tracheal goblet cells and mucos glands separated with EDTA. Am. Rev. Resp. Dis., 1981, 124: pp. 476–479.
11. *Tetsuo Himi Ken-ichi Takano, Noriko Ogasawara, Mitsuru Go, et al.* Mucosal immune barrier and antigen-presenting system in human nasal epithelial cells. Adv Otorhinolaryngol 2011;72:28-30. doi: 10.1159/000324590. Epub. 2011 Aug. 18, Affiliations Expand PMID: 21865683.