

ЛЕКЦИИ

УДК 612.017.11:611.21/.23

Т- И В- КЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ МЕСТНОГО (МУКОЗАЛЬНОГО) ИММУНИТЕТА НА ПОВЕРХНОСТИ ГЛОТОЧНЫХ МИНДАЛИН И ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.С.Соловьева

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания
Сибирского отделения РАМН – НИИ охраны материнства и детства,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49

РЕЗЮМЕ

В лекции дано определение, понятие и особенности местного иммунитета, Т- и В- клеточный принцип функционирования мукозального иммунитета на уровне глоточных миндалин и верхних дыхательных путей. Представлена структура секреторного иммуноглобулина А, отмечены основные системы, участвующие в его синтезе, рассмотрен клеточный и цитокиновый иммунорегуляторный контроль мукозального иммунитета. Рассмотрены механизмы противовирусного и антимикробного действия на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей, которые помогут понять значимость барьерной функции слизистой, и позволят провести оценку местной устойчивости дыхательной системы к инфекционным заболеваниям для оптимизации их диагностики и лечения.

Ключевые слова: местный (мукозальный) иммунитет, секреторный иммуноглобулин А, глоточные миндалины, верхние дыхательные пути, иммунорегуляция.

SUMMARY

T- AND B- CELLULAR SYSTEMS OF LOCAL (MUCOSAL) IMMUNITY STATUS ON THE SURFACE OF PHARYNGEAL TONSILS AND UPPER AIRWAY

A.S.Solovyeva

Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

The lecture presents the general concept and characteristics of local immunity, T- and B- cellular principles of mucosal immunity operation leveled on pharyngeal tonsil and upper airway. It also reviews the structure of secretory immunoglobulin A, highlights the main systems involved in the synthesis of secretory immunoglobulin A, and presents cellular and cytokine im-

munoregulatory control of mucosal immunity. The lecture represents the mechanisms of antiviral and antimicrobial activities on the surface of mucosal upper airway, which helps to understand the importance of the barrier function of mucous membrane and gives an opportunity to assess local resistance of respiratory system to infectious diseases in order to specify diagnose and treatment.

Key words: local (mucosal) immunity, secretory immunoglobulin A, pharyngeal tonsils, upper airway, immune regulation.

Выдающийся иммунолог А.М.Безредка ввел в науку понятие «местный иммунитет» и определил его как формирование невосприимчивости к инфекциям отдельного органа без образования защитных белков-антител (АТ), считая, что местную устойчивость обеспечивают чувствительные клетки органа, привыкающие к ослабленным или убитым микроорганизмам. В дальнейшем теоретические представления о местном иммунитете А.М.Безредки были дополнены результатами исследования учеными клеточных и биохимических основ устойчивости к инфекционным заболеваниям. По современным представлениям, местный иммунитет – хорошо выраженная и автономная в своих функциях система, которая является неразрывной и соподчиненной частью общего иммунитета, участвует в поддержании постоянства и целостности внутренней среды организма, обеспечивая защиту от чужеродных биологических агентов, а также собственных клеток с измененной генетической информацией и аутоантигенов.

Известно, что в организм человека непрерывно поступает массивное количество разнообразных антигенов (АГ) – веществ, способных вызвать ответную реакцию со стороны клеток, ответственных за постоянство состава внутренней среды. Эти АГ поступают в организм, как правило, через воздухоносные, пищеварительные и мочеполовые пути, где происходит первый этап взаимодействия организма с чужеродными агентами. Местная устойчивость (невосприимчивость)

имеет сложную, комплексную природу, основу которой составляют защитные приспособления, существенно отличающиеся между собой [2, 3, 5–15]. Одни из них – врожденные – существуют постоянно, независимо от того, встречался ли организм с возбудителем данного заболевания или нет. К ним принадлежат некоторые белки, содержащиеся в выделениях желез внутренней оболочки дыхательного тракта, способные подавлять (ингибировать) болезнетворную активность вирусов и бактерий, а также клетки (макрофаги), поглощающие и переваривающие различные микроорганизмы.

Приспособления другого типа, отсутствующие до встречи с микробом, формируются и активируются в ответ на их внедрение или на появление собственных веществ и клеток с измененной структурой. Примером являются специфически реагирующие клетки (Т-лимфоциты) и особый тип белков – АТ, способные специфически нейтрализовать микробные яды, вирусы и некоторые бактерии.

Важно отметить еще и такие особенности местного иммунитета: во-первых, вещества, выполняющие функции местной устойчивости (ингибиторы, АТ), синтезируются клетками, локализованными в непосредственной близости от поверхностей, которые они защищают. Во-вторых, эти вещества по своей природе могут существенно отличаться от аналогичных, непосредственно участвующих в формировании общей устойчивости организма. В-третьих, взаимодействие возбудителей с клетками иммунной защиты происходит в условиях, существенно отличающихся от условий внутренней среды организма по температуре, концентрации в ней водородных ионов и ферментов.

Местом индукции мукозального иммунного ответа служит организованная лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue), ярким примером которой является слизистая поверхности миндалин лимфоидного кольца Пирогова-Вальдейера и верхних дыхательных путей (ВДП) [3, 5, 8–10, 12–15]. Местная устойчивость дыхательной системы к инфекционным заболеваниям складывается из трех основных комплексов: структурно-физиологических приспособлений, неспецифических и специфических факторов иммунитета. Структурно-функциональными образованиями миндалин служат крипты лимфоциты (эпителий крипты – межэпителиальные и субэпителиальные лимфоциты – Т-, В-клеточные зоны), обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов миндалин под влиянием АГ микробов, находящихся в криптах, покрытых многослойным плоским эпителием и глубоко проникающих в лимфоидную ткань. В эпителии постоянно присутствуют межэпителиальные Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$, 30–50%), взаимодействующие с отростками эпителиальных клеток и АГ микроорганизмов, находящихся в криптах и лакунах. Такое взаимодействие стимулирует лимфоидную ткань в физиологических пределах. Среди клеток эпителия имеются особые М-эпителиоциты, которые связывают и представляют АГ. Субэпителиально в слизистых оболочках, находится много нелимфоидных клеток (другие лейкоциты,

дендритные клетки и макрофаги), способные представлять АГ Т-лимфоцитам и запускать местную иммунную реакцию [5–8, 10].

В центрах размножения лимфатических фолликулов, располагающихся в подслизистой миндалины, происходит АГ-зависимая клональная пролиферация В-клеток (40–60%), которые превращаются в плазмочиты, синтезирующие Ig (в том числе секреторный). Однако, большая часть дифференцирующихся клеток покидает миндалину на стадии В-клеток памяти и через лимфо- или гемоциркуляцию приходит «домой» в слизистую оболочку дыхательных путей, где под влиянием вторичного сигнала окончательно дифференцируются в зрелые иммунопродукторы. Механизмы «хоминга», т.е. диссеминации праймированных Т- и В-клеток в эффекторные области слизистой оболочки, обеспечиваются соответствующими рецепторами, которые Т- и В-лимфоциты получают по ходу иммунорегуляторных клеточных взаимодействий. К этим рецепторам относятся молекулы клеточной адгезии (МА), экспрессирующиеся на поверхности циркулирующих лимфоцитов и эффекторных клеток воспаления. Более того, МА регулируют рециркуляцию «наивных» (т.е. не имевших контакта с АГ) лимфоцитов через организованную лимфоидную ткань (например, миндалин) и обеспечивают адекватную экстравазацию – выход циркулирующих лейкоцитов из крови в ткань [1, 3].

Различают два типа молекул клеточной адгезии: МА ICAM-1 (молекулы межклеточной адгезии) и МА VCAM-1 (васкулярные молекулы клеточной адгезии). Основная функция МА ICAM-1 заключается в обеспечении миграции преимущественно нейтрофильных лейкоцитов, а их стимуляция осуществляется в основном двумя цитокинами: IL-1 (интерлейкин-1) и TNF (Tumor Necrosis Factor – фактор некроза опухоли), которые секретируются активированными макрофагами. МА VCAM-1 играют ведущую роль в рекрутировании эозинофилов и стимулируются IL-4 и IL-13, основным источником которых являются тучные клетки и активированные Th_2 (у больных аллергическим ринитом в слизистой оболочке носа выявлена высокая экспрессия VCAM-1 на клетках эндотелия венул). Молекулы ICAM-1 могут экспрессироваться и на эпителиальных клетках слизистой оболочки под действием IFN γ (интерферон γ), который стимулируется в клетках эпителия при их повреждении вирусами. ICAM-1 и IFN γ являются Ко-стимуляторами [1, 6].

Миндалины регулируют взаимодействие эпителия, клеток системы иммунитета и АГ внешней среды в слизистых оболочках ВДП и, возможно, наряду с Пейеровыми клетками, служат главными органами мукозального иммунитета. Лимфоциты мигрируют в крипты через поры базальной мембраны их эпителия. Из них «обученные» антигенами лимфоциты через отводящие лимфатические сосуды поступают в слизистую оболочку ВДП, покрытую однослойным многоядным мерцательным эпителием и образующую тонкий и весьма ранимый барьер, постоянно атакуемый огромным количеством антигенного материала (вирусов, бактерий, грибов, аллергенов и различных

поллютантов). Основу успешного противостояния инфекционным и неинфекционным агентам составляют межклеточные взаимодействия двух основных типов тканей слизистой оболочки: пограничной ткани, представленной респираторным и железистым эпителием, и тканей внутренней среды – собственная пластинка, лежащая под эпителием.

Известно, что респираторный и железистый эпителий обеспечивают врожденные неспецифические механизмы защиты, такие как мукоцилиарный транспорт и секреция бактерицидных продуктов. Микроорганизмы и вирусы, попадающие на слизистую оболочку миндалин и ВДП, подвергаются воздействию ферментов (лизоцима, лактоферрина и др.), вырабатываемых клетками эпителия и подлежащей ему соединительной ткани. При вирусных заболеваниях главное место принадлежит низкомолекулярному белку – IFN, который, не обладая непосредственной вируснейтрализующей активностью и не препятствуя прикреплению вирусов к чувствительным клеткам, предупреждает размножение в клетках вирусов [15]. После рождения к этим конституционным механизмам присоединяются механизмы адаптивного иммунитета, которые носят приобретенный специфический характер, осуществляются местными иммунокомпетентными клетками собственной пластинки слизистой оболочки, функционирующими в тесном взаимодействии с клетками поверхностного и железистого эпителия.

Структурно-функциональные взаимосвязи лимфоцитов в составе слизистой оболочки с клетками покровного и железистого эпителия составляют принцип функционирования мукозального иммунитета, основой которого является продукция секреторных АТ (sIgA и sIgM).

Еще в 1938 г. N.E. Walsh, P.R. Cannon [15] показали, что интраназальная иммунизация животных сопровождается местной продукцией АТ, которые синтезируются клетками, локализованными в собственной оболочке слизистой и в подслизистой оболочке носовых путей. IgA носового секрета является основным его компонентом и отличается от сывороточной формы по ряду характеристик. В отличие от мономерного сывороточного типа, sIgA представлен преимущественно димером (м.м.~390 кДа) и наряду с легкими и тяжелыми полипептидными цепями содержит связанную дисульфидным мостиком дополнительную полипептидную цепь (м.м.~15 кДа), которая названа j-цепью (англ. «j-owing» – связывающая). К тому же, sIgA содержит гликопротеин (м.м.~8 кДа), названный секреторным компонентом (SC), который представляет собой отщепившуюся часть трансмембранного SC, экспрессируемого клетками железистого эпителия. Таким образом, SC является продуктом эпителиальной клетки, которая выставляет его в качестве рецептора на своей базолатеральной поверхности и защищает молекулу иммуноглобулина от бактериального протеолиза, сохраняя её свойства АТ и препятствуя прикреплению бактерий. IgA димеры связываются специфически с SC на клеточной поверхности, эндцитируются и переносятся через цитоплазму к внутренней поверхности кле-

точной мембраны [9].

Основными функциями sIgA являются: нейтрализация вирусов, подавление адгезии бактерий с эпителиальными клетками, иммунное исключение антигенов, ограничение адсорбции макромолекул, стимуляция продукции муцинов, повышение опсонизации (фагоцитарной активности клеток). Ученые выяснили, что молекулы IgA обладают сродством к клеткам реснитчатого эпителия дыхательных путей и прочно фиксируются на их поверхности, повышая устойчивость эпителиальных клеток к вирусам [10, 12, 13].

В синтезе sIgA участвуют несколько систем [3, 7, 10]. Первой системой являются макрофаги, локализованные в области базальной мембраны эпителиальной выстилки или в пространстве между эпителиальными клетками. Макрофаги захватывают и метаболизируют разрушенные вирусами и бактериями обломки эпителиальных клеток, или свободно расположенные микроорганизмы, обеспечивая устойчивость ВДП к заболеваниям, вызываемым бактериями. В эксперименте доказано, что если у животного «выключить» макрофаги, то чувствительность легких к болезнетворным микробам повысится в большей степени, чем, если «выключить» движение ресничек. Вирус гриппа и другие вирусы подавляют активность макрофагов – это одна из основных причин развития поражений легких, осложняющих течение гриппа.

АГ, подготовленные макрофагами, активизируют гистогенез В-клеток и превращение их в плазмциты – продуценты АТ (вторая система). Клетки, синтезирующие АТ класса А, разделяются на две субпопуляции. Одна из них легко присоединяется к своей поверхности SC, указывая на димерную природу синтезируемого белка, а клетки, продуцирующие sIgA, сосредоточены преимущественно вблизи базальной мембраны, что отражает ведущее значение этого белка в местном иммунитете. Вторая популяция клеток не связывает SC, образуя мономерную сывороточную форму IgA.

Если АГ, возбуждающий иммуногенез, относится к антигензависимым, то в процесс включаются Т-клетки (третья система), под действием которых резко активируется выработка АТ.

Четвертой клеточной системой в образовании sIgA являются эпителиальные клетки, синтезирующие секреторный компонент. Он располагается на мембране эпителиальных клеток и благодаря сродству к j-цепи димера IgA присоединяется к секреторным АТ, завершая создание четвертичной структуры их молекул. В апикальной части эпителиальных клеток выявлено присутствие тяжелых цепей иммуноглобулина и связанного с ним SC.

Секрет дыхательного тракта, помимо секреторных АТ, содержит и иммуноглобулины системного типа, прежде всего IgG, а также следовые количества IgD и IgE, попадающие в секрет путем пассивной диффузии интерстициальной жидкости, в которой они находятся, через покровный и железистый эпителий [12, 13]. IgE может быть «привнесен» в наружные секреты тучными клетками слизистой оболочки.

Клетки, содержащие различные Ig, распределены в ткани миндалин неравномерно [10]. Иммуногистохимические исследования показали, что в собственной пластинке слизистой оболочки имеется значительное количество плазматических клеток, продуцирующих IgG. В отличие от IgA-продуцентов, локализованных вблизи желез, IgG-продуценты располагаются более дискретно, безотносительно к железистым структурам, имея тенденцию скапливаться в глубоких слоях слизистой оболочки вблизи сосудов или более поверхностно под покровным эпителием. Биологические свойства IgG определяют их особую роль в защите слизистой оболочки. В отличие от секреторных АТ, IgG не имеют j-цепь и не подлежат активному трансцеллюлярному транспорту, что позволяет им одновременно взаимодействовать с АТ, комплементом и эффекторными клетками воспаления (макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами), а также обеспечивать быстрое и надежное устранение инфекционного агента, проникающего в слизистую оболочку. В связи с этим данный тип местной гуморальной защиты получил название «иммунная элиминация», которая составляет сущность второй линии гуморальной защиты слизистой оболочки и структурно создается местными В-клетками, дифференцирующимися в плазматические клетки – продуценты IgG. Находясь в составе слизистых секретов, иммуноглобулины системного типа вносят определенный вклад в иммунную охрану слизистой оболочки, однако, не имея секреторного компонента, они быстро подвергаются протеолитической деградации, особенно IgD. В нормальных условиях вторая линия защиты находится под супрессивным контролем местных иммунорегуляторных элементов, «не позволяющих» этой системе выходить за пределы гомеостатических реакций.

Таким образом, слизистая оболочка дыхательных путей содержит две принципиально различные популяции иммунопродуцентов: в одной преобладают клетки, синтезирующие IgA с j-цепью, которые локализованы вокруг желез, в другой доминируют IgG-продуценты, диффузно рассеянные в строме под покровным эпителием.

Комплексный контроль Т-клетками и различными регуляторными пептидами (цитокинами), имеет место уже на этапе индукции мукозального иммунного ответа. В-клетки размножаются в лимфатических фолликулах миндалин под комбинированным влиянием презентуемого АГ и Ко-стимулирующих сигналов, которые передаются цитокинами активированных Т-хелперов (Th). Представление АГ Т-хелперам (CD4⁺) и приведение к их активации осуществляется антиген-презентирующими клетками (APC – Antigen Presenting Cells), к которым относятся дендритные клетки и макрофаги фолликулов, а также интегрирующие клетки и клетки ретикулярного эпителия крипт небных миндалин. При иммунном ответе, опосредованном Т-хелперами, APC презентуют АГ вместе с молекулами, кодированными в области главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex) класса II. Т-супрессоры, взаимодействуя с

молекулами МНС класса I, проявляют свою цитотоксическую активность, направленную на устранение В-клеток с аутореактивными свойствами, которые могут появиться в ходе иммунного ответа [2].

Активное функционирование Т-клеточной системы в эффекторной области слизистой оболочки дыхательных путей подтверждается гистологическими исследованиями слизистой оболочки носа и околоносовых пазух в виде умеренно выраженной дискретной инфильтрации собственной пластинки малыми лимфоцитами, а также вариабельного присутствия т.н. интраэпителиальных лимфоцитов (IEL). Применение иммуногистохимического метода с использованием меченых моноклональных АТ к различным мембранным молекулам, экспрессированным лимфоцитами, позволило отнести их к клеткам CD3⁺ фенотипа и выделить среди них две основные субпопуляции: CD4⁺ Т-клетки и CD8⁺ Т-клетки. Небольшая часть IEL имела фенотип CD57⁺, присущий нормальным киллерам.

Явное преобладание Т-хелперной субпопуляции клеток с фенотипом CD4⁺ (50-80%) резко отличает слизистую оболочку дыхательных путей от слизистой оболочки интерстициального тракта, где Т-клетки CD8⁺ фенотипа составляют подавляющее большинство IEL. Т-лимфоциты, несущие рецепторы TCRαβ, активируются белками теплового шока и в ответ на антигенное воздействие продуцируют Th₂-цитокины, помогая клеткам в выработке IgA. Было показано, что IELγδ продуцируют ростовой фактор фибробластов (FGF, fibroblast growth factor), который участвует в заживлении поврежденного эпителия, а активация Т-клеток обеих регуляторных субпопуляций зависит от их взаимодействия с клетками эпителия, которые, как и стромальные APC, могут экспрессировать HLA-DR антигены I и II класса [2]. Поэтому эпителий слизистой оболочки ВДП вместе с IEL рассматривается как основная зона иммунной регуляции.

Таким образом, во-первых: иммунорегуляторный контроль в области индукции мукозального иммунитета должен быть направлен на обеспечение адекватного количества и качества генерируемых В-клеток в смысле степени их дифференцировки и идиотипической ориентации, т.е. ориентации на синтез иммуноглобулина определенного класса. Во-вторых, иммунорегуляторный контроль местного иммунитета относится к компетенции Т-клеточной системы слизистой оболочки.

В нормальных условиях иммунологический гомеостаз слизистой оболочки дыхательных путей поддерживается состоянием активности клеток первой линии защиты с центральным участием секреторных АТ и относительной супрессией клеток второй линии защиты, т.е. продуцентов IgG АТ. Эти гомеостатические отношения в системе мукозального иммунитета могут быть нарушены как в гуморальном, так и клеточном звеньях на этапах иммунной регуляции.

Защита слизистых от вирусных инфекций и влияние sIgA на микроорганизмы осуществляются следующим образом. В онтогенезе созревание системы синтеза IgA происходит значительно медленнее, чем

IgM и G. При внутриутробной инфекции вирусами цитомегалии, герпеса, оспы, полиомиелита плод старше 20 недель способен синтезировать АТ, относящиеся к IgA: нарастание в крови новорожденных этого белка следует рассматривать как показатель вирусной инфекции. Таким образом, IgA обладает противовирусной активностью в отсутствие комплемента и служит первым противовирусным барьером [6]. Резистентность к респираторным вирусам зависит от титра секреторных АТ, образующихся локально в той области, через которую возбудитель проникает в организм, и практически не зависит от сывороточных АТ [5, 8, 11]. Секреторные АТ играют важную роль и в предупреждении распространения вируса: накопление АТ в секретах при местной иммунизации живой вакциной способствует ингибированию репликации вируса и прекращению выделения его во внешнюю среду.

В открытых полостях организма обычно имеются сложные ассоциации микробов, которые для своего размножения должны прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток. Имплантировавшиеся на слизистой оболочке микроорганизмы не имеют оптимальных условий для размножения в связи с бактерицидным действием тканей и секретов, смытием слюной, перманентным слущиванием эпителия. Поэтому механизм антимикробного действия sIgA определяется его опсонизирующими свойствами, способностью блокировать антигенные компоненты и ингибировать прикрепление микробов к слизистым оболочкам, их рост, а также ферментативную активность. Не только специфические АТ влияют на микроорганизмы, но микроорганизмы, в свою очередь, воздействуют на АТ: некоторые микробы вырабатывают IgA-протеазы, расщепляющие молекулы IgA на отдельные фрагменты [6].

Синтез sIgA снижается после удаления небных миндалин, а дефицит sIgA предрасполагает к инфекциям околоносовых пазух и дыхательного аппарата, увеличивая проникновение патогенных микробов через эпителий слизистых оболочек и стимулируя систему IgE, что может служить одной из причин развития бронхиальной астмы. Более того, IgG и IgM могут компенсировать недостаток IgA в секрете слизистых оболочек. На основании того, что антигенная стимуляция слизистой бронхов может привести к появлению АТ в различных секретах, разработаны методы диагностики инфекций путём определения титра АТ в секретах слизистых [9, 12].

Таким образом, рассмотренные Т- и В-клеточный принцип функционирования мукозального иммунитета, механизмы противовирусного и антимикробного действия на поверхности слизистой респираторного тракта помогут понять значимость барьерной функции слизистой, а выявление иммунологических сдвигов в слюне, слезах, отделяемом слизистых респираторного тракта даёт ценную информацию при оценке состояния местного иммунитета, устойчивости дыхательной системы к инфекционным заболеваниям для оптимизации их диагностики, лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.
2. Бурместер Г.-Р., Пеццутто А. Наглядная иммунология: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2007. 320 с.
3. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Рос. ринол. 1999. №1. С.5–9.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. 2004. Т.3, №1. С.3–8.
5. Луценко М.Т., Соловьева А.С., И.А. Андриевская. Механизмы регуляции местного иммунитета у беременных при герпес-вирусной инфекции. Благовещенск, 2007. 170 с.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед. лит., 2009. 464 с.
7. Иммунология хронического тонзиллита // Тонзиллит: клинические и иммунологические аспекты / М.С. Плужников [и др.]. СПб.: Диалог, 2004. 59 с.
8. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Характеристика местного иммунитета на поверхности небных миндалин у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневост. мед. журн. 2007. №3. С.22–23.
9. Чернохвостова Е.В. Система секреторных иммуноглобулинов // Вестн. АМН СССР. 1974. №3. С.81–92.
10. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. Л., 1978. 224 с.
11. Уровень sIgA, IgG, IgA в вагинальном секрете женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / Л.В. Шибина [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2013. №4. С.55–59.
12. Bienenstock J. Bronchus-associated lymphoid tissue and the source of immunoglobulin-containing cells in the mucosa // Environ. Health Perspect. 1980. Vol.35. P.39–42.
13. Bienenstock J. Bronchus-associated lymphoid tissue // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1985. Vol.76, Suppl.1. P.62–69.
14. Björck P. Dendritic cells exposed to herpes simplex virus in vivo do not produce IFN-alpha after rechallenge with virus in vitro and exhibit decreased T cell alloreactivity // J. Immunol. 2004. Vol.172, №9. P.5396–5404.
15. Walsh N.E., Cannon P.R. Immunization of the respiratory tract. A comparative study of the antibody content in the respiratory and tissues following active, passive and regional immunization // J. Immunol. 1938. Vol.35., №1. P.31–46.

REFERENCES

1. Belotskiy S.M., Avtalion R.R. *Vospalenie. Mobilizatsiya kletok i klinicheskie efekty*. [Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects]. Moscow: BINOM; 2008.
2. Burmester G.R., Pezzuto A. *Color atlas of immunology*. Stuttgart (Germany): Thieme; 2003.
3. Bykova V.P. *Rossiyskaya rinologiya* 1999; 1:5–9.

4. Ershov F.I. Narovlyanskiy A.N., Mezentsseva M.V. *Citokiny i vospalenie* 2004; 3(1):3–8.
5. Lutsenko M.T., Solov'eva A.S., Andrievskaya I.A. *Mekhanizmy regulyatsii mestnogo immuniteta u beremennykh pri herpes-virusnoy infektsii* [Mechanisms of regulation of local immunity in pregnant women with herpes viral infection]. Blagoveshchensk; 2007.
6. Novikov D.K., Novikov P.D. *Klinicheskaya immunopatologiya* [Clinical Immunopathology]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2009.
7. Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Levin M.Ya., Nazarov P.G., Nikitin K.A. *Immunologiya khronicheskogo tonsillita. V knige: Tonsillit: klinicheskie i immunologicheskie aspekty* [Immunology of chronic tonsillitis. In: Tonsillitis: clinical and immunological aspects]. St. Petersburg: Dialog; 2004.
8. Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2007; 3:22–23.
9. Chernokhvostova E.V. *Vestnik AMN SSSR* 1974; 3:81–92.
10. Shvartsman Ya.S., Hazenson L.B. *Mestnyy immunitet* [Local immunity]. Leningrad; 1978.
11. Shibina L.V., Krasnoproshina L.I., Ordiyants I.M., Slatinova O.V., Skhodova S.A. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2013; 4:55–59.
12. Bienenstock J. Bronchus-associated lymphoid tissue and the source of immunoglobulin-containing cells in the mucosa. *Environ. Health Perspect.* 1980; 35:39–42.
13. Bienenstock J. Bronchus-associated lymphoid tissue. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1985; 76(Suppl.1):62–69.
14. Björck P. Dendritic cells exposed to herpes simplex virus in vivo do not produce IFN-alpha after rechallenge with virus in vitro and exhibit decreased T cell alloreactivity. *J. Immunol.* 2004; 172(9):5396–5404.
15. Walsh N.E., Cannon P.R. Immunization of the respiratory tract. A comparative study of the antibody content in the respiratory and tissues following active, passive and regional immunization. *J. Immunol.* 1938; 35(1):31–46.

Поступила 25.09.2014

Контактная информация

Анна Степановна Соловьева,

доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе,

НИИ охраны материнства и детства,

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1.

E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna S. Solovyeva,

MD, PhD, Deputy Director on Scientific Work,

Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.

E-mail: a.s.solovyeva@mail.ru