

© Коллектив авторов, 2008
УДК 612.017.1:611.341.018.25

А.Ю. Юлдашев, З.А. Кахаров и М.А. Юлдашев

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ

Кафедра гистологии и медицинской биологии (зав. — проф. А.Ю. Юлдашев) Ташкентской медицинской академии, кафедра анатомии человека с оперативной хирургией и топографической анатомией (зав. — проф. И.К. Касим-Хаджаев) Андижанского государственного медицинского института

Морфологически и морфометрически охарактеризованы гетерохронно и фрагментарно развивающиеся сгруппированные лимфоидные узелки (пейеровы бляшки) и собственная пластинка слизистой оболочки тонкой кишки крыс в сроки 19 сут внутриутробного развития и 1, 7, 14, 21, 90 сут после рождения. Показано, что отдельные компоненты иммунной системы слизистой оболочки развиваются взаимосвязанно. Интеграция её афферентной и эфферентной частей с процессами пищеварения и всасывания расценивается как адаптация к особенностям постнатального развития млекопитающих и свойство функциональной системы, обеспечивающей гомеостаз внутренней среды организма.

Ключевые слова: сгруппированные лимфоидные узелки, иммунная система слизистой оболочки, тонкая кишка, крыса.

В результате исследований последних десятилетий установлены структурно-функциональные особенности иммунной системы слизистой оболочки (ИССО) тонкой кишки [2–6]. Как функциональная система она развивается в основном в постнатальном периоде онтогенеза, при воздействии антигенов микроорганизмов и пищи, обеспечивает гомеостаз внутренней среды, предотвращая проникновение микроорганизмов, антигенов, независимо от их происхождения. Интегрируясь с другими функциями тонкой кишки, она оптимизирует не только процесс пищеварения и всасывания, но и, активируя Т- и В-лимфоциты, участвуя в их рециркуляции, обеспечивает связь с центральными органами иммунитета, модулирует их деятельность [2–7]. Учитывая это, нами поставлена цель изучить закономерности системогенеза в динамике становления иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки крыс.

Материал и методы. Развитие и становление структур ИССО, сгруппированных лимфоидных узелков (пейеровых бляшек — ПБ), ассоциированных с эпителием, а также собственной пластинки слизистой оболочки и внутриэпителиальных лимфоцитов тонкой кишки изучены у белых беспородных крыс различного возраста — 19-е сутки внутриутробного развития, 1-, 7-, 14-, 21-е и 90-е сутки после рождения (в каждый срок развития — по 8 животных), при этом были учтены «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». После вскрытия брюшной полости по белой линии живота и осторожного отделения брыжейки от тонкой кишки под стереоскопическим микроскопом МБС-9 на противобрыжечной стороне определяли число и размеры скоплений лимфоидной ткани. Материалом для морфологических исследований служили кусочки ПБ и симметричный ей участок слизистой оболочки со стороны прикрепления брыжейки начального и конечного отделов тонкой кишки. Для светоптических исследований материал фиксировали в жидкости Карнуа (1,5 ч); для электронно-микроскопических — в забуференном 2,5% раст-

воре глутаральдегида (20 мин) с последующей фиксацией в забуференном 1% растворе четырехоксида осмия (1,5 ч). После соответствующей проводки по спиртам возрастающей концентрации материал заливали в парафин или аралдит. Парафиновые срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином—эозином. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB-4800 (Швеция) и контрастировали насыщенным раствором уранилацетата (30 мин) и цитратом свинца (3 мин). На серийных срезах определяли размеры каждой ПБ в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (в миллиметрах) и подсчитывали в ней количество лимфоидных узелков. На площади 15 000 мкм² различных структурно-функциональных зон узелков ПБ определяли плотность расположения клеток и клеточный состав. Статистическую обработку морфометрических результатов осуществляли по Г.Г. Автандилову [1] с вычислением средней арифметической и её ошибки.

Результаты исследования. На 19-е сутки внутриутробного развития крыс впервые на границе двенадцатиперстной и тощей кишки, в слизистой оболочке появляется очень небольшое диффузное скопление лимфобластов. Почти идентичное образование в последующем наблюдается в конечной части тонкой кишки 1-суточных крысят. Слизистая оболочка над поверхностью этих скоплений лимфобластов и ретикулярных клеток не отличается от таковой в других отделах, расположенных рядом или на брыжеечном крае органа. Через 7 сут после рождения животных увеличиваются как число (в среднем в 3 раза), так и линейные параметры зачатков ПБ (таблица). В последних при диффузном, как и ранее, расположении лимфобластов в начальном и конечном отделах тонкой кишки количество клеток возрастает соответственно в 2 и 1,65 раза по сравнению с таковым у 1-суточных крыс. Впервые среди диффузно расположенных лимфобластов появляются макрофаги и плазмобласты. Если макрофаги функционально активны и в цитоплазме содержат

Возрастная динамика морфометрических характеристик лимфоидных образований тонкой кишки белых крыс ($\bar{x} \pm s_x$)

Возраст животных, сут	Количество ПБ вдоль тонкой кишки	Размеры ПБ, мм	Количество узелков в отдельных ПБ
19-е сутки внутриутробного развития	2,3±0,5	(1,0±0,8)×(2,0±0,10)	Не определяются
7-е	7,5±1,7	(2,20±0,10)×(2,5±0,5)	Не определяются
14-е	10,8±1,6	(4,3±0,6)×(3,5±0,5)	5,6±0,7
21-е	14,5±1,5	(5,0±1,0)×(5,0±1,0)	12,0±1,2
30-е	14,5±1,6	(5,6±1,2)×(6,5±1,1)	14,0±1,5
90-е	12,8±1,6	(6,1±1,4)×(6,5±1,0)	13,5±1,6

Примечание. ПБ — сгруппированные лимфоидные узелки (пейровы бляшки).

умеренное число вторичных лизосом, то плазмобласты находятся в состоянии дифференцировки.

Через 14 сут после рождения крыс количество ПБ вдоль тонкой кишки составляет 10,8±1,6. Размер каждой из них увеличивается в среднем в 10 раз по сравнению с таковым в предыдущий срок исследования, в результате чего слизистая оболочка куполообразно выбухает в просвет органа, и ворсинки с криптами отодвигаются к периферии. Эпителий над поверхностью лимфоидных образований содержит каемчатые, М- и нейрорецепторные клетки. Между ними на разных уровнях от базальной мембраны располагаются лимфоциты, мигрировавшие из образовавшихся к этому возрасту узелков ПБ. Однако структурно-функциональные зоны в них не различаются. Образование узелков в ПБ распространяется в краниокаудальном направлении.

К концу 3-й недели жизни крыс, когда происходит переход на дефинитивное питание, общее количество ПБ достигает максимума и в дальнейшем их количество не возрастает (см. таблицу). Наряду с увеличением в каждой из них количества узелков (см. таблицу), линейных параметров, плотности расположения клеток, отчетливо различаются структурно-функциональные зоны: герминативная, узелковая, околоузелковая и купол. Куполообразное выпячивание в просвет кишки становится более значительным, эпителий инфильтрирован многочисленными лимфоцитами, мигрировавшими из зоны купола через базальную мембрану (рис. 1). Под эпителием в зоне купола обнаруживаются макрофаги с крупными полиморфными лизосомами (рис. 2).

Через 3 мес после рождения крыс количество ПБ в тонкой кишке по сравнению с таковым в предыдущий срок исследования значительно не меняется, однако число узелков с характерными структурно-функциональными зонами и линейные параметры каждой ПБ увеличиваются. Плотность соответствующих пулов лимфоцитов в каждой зоне узелков ПБ возрастает в различной степени. Ретикулярные клетки образуют сетевидный каркас и отделяют зоны друг от друга. Вдоль многочисленных кровеносных и лимфати-

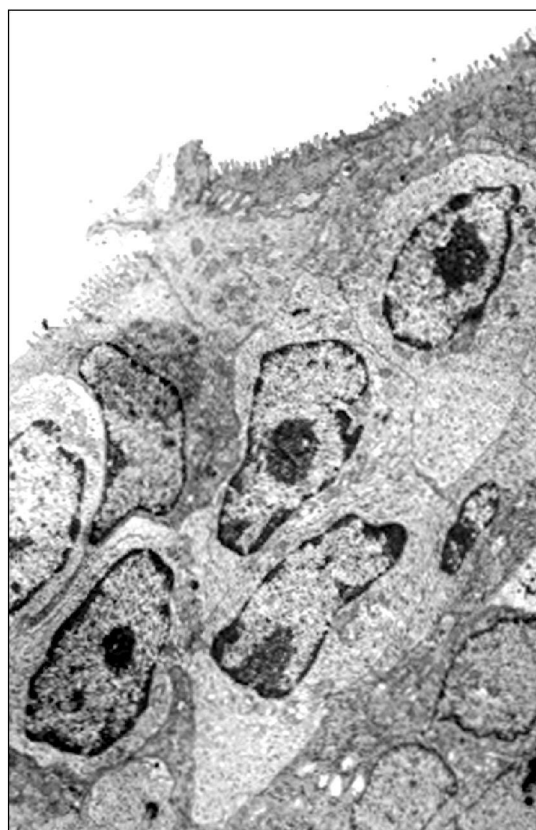


Рис. 1. Инфильтрация лимфоцитами эпителия в области сгруппированных лимфоидных узелков (пейеровой бляшки) тонкой кишки крыс 3-недельного возраста. Ув. 6 000.

ческих капилляров узелковой и околоузелковой зон располагаются цепочки малых и средних лимфоцитов. Зона купола содержит относительно большое число крупных макрофагов с полиморфными лизосомами, которые взаимодействуют с мелкими и средними лимфоцитами. Тучные и эозинофильные клетки, плазмобласты единичны. Кровеносные капилляры имеют большой диаметр и содержат в просвете различные лейкоциты. Собственная пластинка слизистой оболочки тонкой кишки в последние сутки внутриутробного развития и 1-е сутки после рождения крыс содержит бластные формы клеток и капилляры (рис. 3), сформированные и формирующиеся.

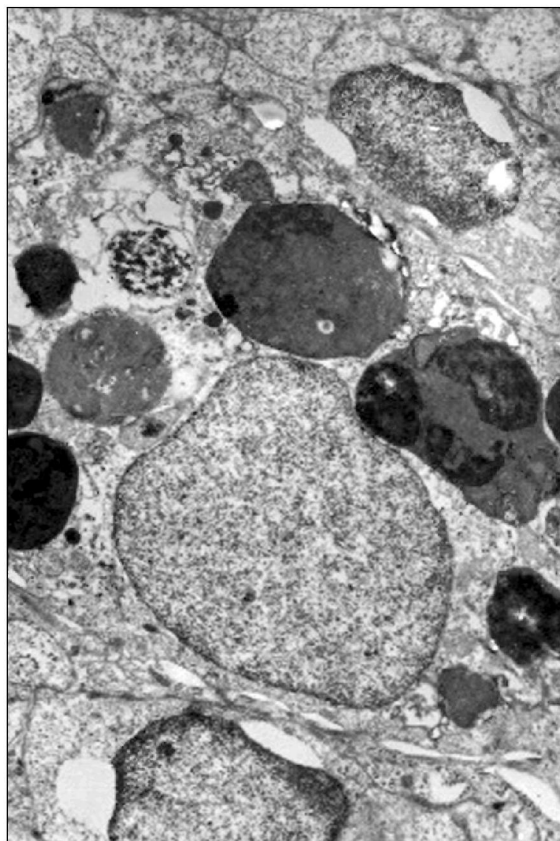


Рис. 2. Полиморфные вторичные лизосомы в цитоплазме макрофагов зоны купола сгруппированных лимфоидных узелков (пейеровой бляшки).
Ув. 15 000.

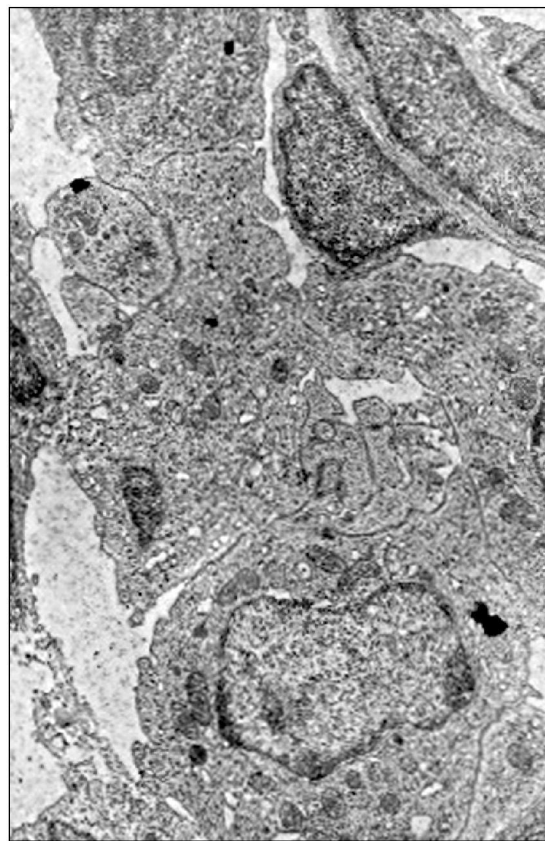


Рис. 3. Бластные формы клеток собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки 1-суточной крысы.
Ув. 10 000.

Между каемчатыми эпителиоцитами зрелых ворсинок инфильтрирующие клетки практически не обнаруживаются. К 7-м суткам после рождения в строме ворсинок и образующихся крипт возрастает плотность расположения бластных форм лейкоцитов крови. Единичные лимфоциты, эозинофильные гранулоциты и макрофаги мигрируют через базальную мембрану эпителия ворсинок в межэпителиоцитарное пространство. Субэпителиальные капилляры выстланы фенестрированным уплотненным эндотелием и анастомозируют с расположенными глубже. В центре ворсинок располагается лимфатический капилляр.

К 14-м суткам в строме ворсинок обнаруживаются плазмобласты, эозинофильные гранулоциты и тучные клетки (рис. 4).

Как и структура ПБ, слизистая оболочка тонкой кишки приобретает почти окончательную структуру ко времени перехода на дефинитивное питание. Плазматические клетки взаимодействуют с малыми и средними лимфоцитами, тучные клетки с умеренным содержанием секреторных гранул располагаются вблизи эозинофильных гранулоцитов, безмиелиновые нервные волокна и их окончания с единичными секреторными образованиями обнаруживаются на поверхности капилляров и лейкоцитов крови, единичных мак-

рофагов и других структур стромы ворсинок. Субэпителиальные кровеносные капилляры, анастомозируя с другими, образуют сетевидный каркас. В строме ворсинок благодаря этому осуществляется транспорт абсорбированных веществ, рециркуляция лимфоцитов крови, стимулированных в ПБ лимфоцитов, интеграция соединительнотканых клеток и иммуноцитов.

Через 3 мес после рождения у крысы в слизистой оболочке тонкой кишки увеличивается плотность расположения и разнообразие соединительнотканых клеток и иммуноцитов. В эпителии ворсинок между каемчатыми клетками возрастает в краниокаудальном направлении доля инфильтрирующих клеток.

Следовательно, собственная пластинка слизистой оболочки и межэпителиоцитарные лимфоциты в тонкой кишке как эфферентное звено ИССО развиваются и дифференцируются взаимосвязанно с аналогичными процессами в ПБ. Адаптация структуры и функции ИССО к особенностям пищеварения и всасывания, процессам, протекающим в просвете каждого отдела тонкой кишки, формирование обратной связи между внешней и внутренней средами происходит взаимосвязанно и приводит к образованию и становлению афферентного и эфферентного её звеньев, что способст-

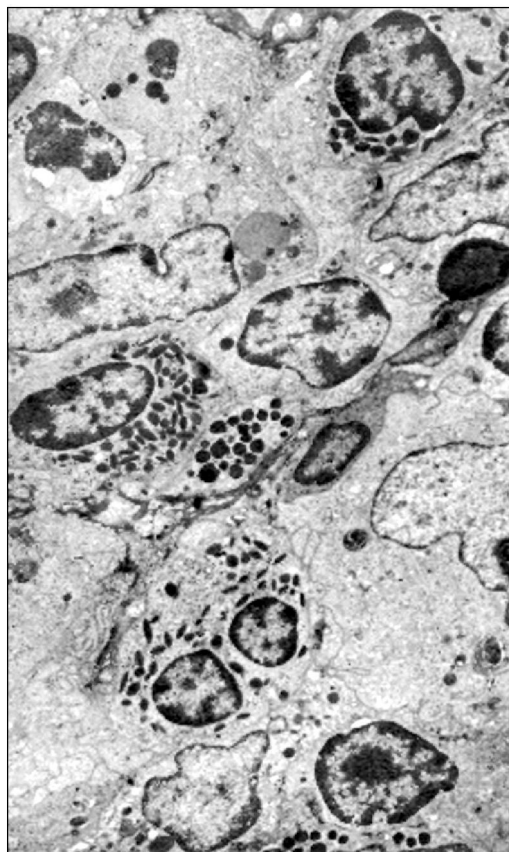


Рис. 4. Взаимодействующие между собой макрофаги, эозинофильные гранулоциты, тучные клетки и лимфоциты в строме ворсинки тощей кишки 14-суточной крысы.
Ув. 5000.

вует гомеостатической функции после перехода на окончательный тип питания.

Обсуждение полученных данных. На основании комплексного исследования гетерохронного и фрагментарного развития и становления ПБ, собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, можно прийти к заключению, что описанные структурно-функциональные перестройки в них происходят взаимосвязанно и в соответствии с периодами вскармливания и критическими периодами развития животных [3, 5, 6]. На рассматриваемые процессы влияет не только вид вскармливания, но и микроорганизмы, заселяющие просвет кишки с первых минут после рождения, антибиотики и т.д. [3, 5]. Взаимосвязанные и взаимообусловленные перестройки в лимфоидных узелках и их зонах, собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки оптимально осуществляются под влиянием регуляторных факторов, содержащихся в грудном молоке, нормальной эндоэкологии, воздействии естественных антигенных стимулов [5, 7]. После перехода на окончательный тип питания генетически детерминированное становление ИССО тонкой кишки, находящейся на границе раздела

внешней и внутренней сред организма, взаимодействуя, с одной стороны, с содержимым просвета кишки, с другой — с собственной пластинкой, непрерывно дренируемой жидкой частью крови, лейкоцитами и соединительнотканнкими клетками собственной пластики её слизистой оболочки, под влиянием нервных, эндокринных и иммунных сигналов оптимально регулирует пищеварение, всасывание и постоянство внутренней среды. Дискоординированная её деятельность, наоборот, может стать причиной структурно-функциональных нарушений многих органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии. М., Медицина, 1973.
2. Беляков И.М. Иммунная система слизистых. Иммунология, 1997, № 4, с. 7–13.
3. Зуфаров К.А. и Юлдашев А.Ю. Тонкая кишка. В кн.: Руководство по гистологии. Т 2. СПб., СпецЛит., 2001, с. 115–140.
4. Хайитов Р.М. и Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и патологии. Иммунология, 1997, № 6, с. 4–7.
5. Юлдашев А.Ю., Кахаров З.А., Юлдашев М.А. и Ахмедова Х.Ю. Функциональная морфология иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки. Ташкент, Янги аср авлоди, 2008.
6. Ярилин А.А. Иммунные процессы в желудочно-кишечном тракте. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, № 4, приложение 20, с. 46–51.
7. Ogra P.L., Mestecky J. and Lamm M.E. Handbook of mucosal immunology. San Diego, Academic Press, 1998.

Поступила в редакцию 18.05.08
Получена после доработки 20.07.08

THE REGULARITIES OF DEVELOPMENT AND FORMATION OF THE MUCOSAL IMMUNE SYSTEM OF THE SMALL INTESTINE

A.Yu. Yuldashev, Z.A. Kakharov and M.A. Yuldashev

Morphologic and morphometric characteristics of the grouped lymphoid nodules (Peyer's patches) and of the small intestine lamina propria were studied in rats at the 19 prenatal and 1, 7, 14, 21, 90 postnatal days. The development of these structures was found to be heterochronic and fragmentary. The development of the individual components of the mucosal immune system was interrelated. The integration of the afferent and efferent limbs of the mucosal immune system with the processes of digestion and absorption, is regarded as its adaptation to the peculiarities of postnatal development of mammals and as the property of the functional system, maintaining the homeostasis of the internal milieu of the organism.

Key words: *grouped lymphoid nodules (Peyer's patch), mucosal immune system, small intestine, rat.*

Department of Histology and Medical Biology, Tashkent Medical Academy, Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Andizhan State Medical Institute, Uzbekistan.