

## **НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**

Нишанова А. А.

Ташкентский государственный стоматологический институт.

Дон А. Н.

Ташкентский государственный стоматологический институт.

Шарипова П. А.

Ташкентский государственный стоматологический институт.

Реймназарова Г. Д.

Ташкентский государственный стоматологический институт.

### **Актуальность**

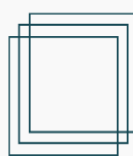
Формирование нейроиммунноэндокриной (регуляторной) системы пищеварительного тракта охватывает внутриутробный период, протекающий в стерильных условиях, и постнатальный, в условиях воздействия различных микроорганизмов. В настоящей работе рассмотрены морфологические особенности формирования нейроиммунноэндокринной системы кишечника. Она как важная составляющая общей регуляторной системы организма, оказывает решающее влияние на структуру и функцию внутренних органов, обеспечивая взаимодействие с внешней средой.

### **Материал и методы исследования.**

Эксперименты, выполнены на белых песпородных крысах-самцах различного возраста (n=122), находящихся в обычных условиях вивария, и безмикробных 3-6 месячных крысах породы OFA линии F-344 Фишер.

Формирование иммунной системы слизистой оболочки, функциональной системы пищеварения и всасывания в постнатальном периоде жизни, механизмы его регуляции в тонкой кишке крыс изучены в 2 сериях экспериментов: I (контрольная) - после естественного вскармливания грудным молоком (1,3,7,14 сутки после рождения) и стандартной лабораторной пищей (21 и 90 дни после рождения); II - (опытная) - после однократного перорального кормления 0,2-0,4 мл раствором бычьего сывороточного альбумина или гамма-глобулина человека (1,3,14,21 и 90 суток после рождения). Кормление раствором гетерологичного белка осуществлялось после 3-часового голода, с помощью эластичного зонда, прикрепленного к шприцу. Крысы I и II серий умертвлялись в сроки 10,20,30,60 минут, 3,6,9 часов после кормления.

Морфогенность и степень иммуногенности кишечной микрофлоры, состав и численность ее представителей устанавливалась при исследовании слизистой



оболочки тонкой кишки и пейеровой бляшки крыс породы OFA линии F-344 Фишер в следующих группах: 1- безмикробные (n=3); 2- безмикробные, ассоциированные *Lactobacillus plantarum* 8P3 и *Lactobacillus fermentum* 90-T-4 (n=9; через 1,14, и 90 суток); 3- безмикробные, контаминированные нормальной кишечной микрофлорой (n=9; через 1,14,90 суток).

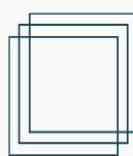
Иммунологические методы исследования. Иммуноглобулиновые рецепторы на поверхности мембран лимфоцитов и энтероцитов выявлены иммунопероксидазным методом. Ультратонкие срезы просматривали без контрастирования или после обработки уранил-ацетатом и цитратом свинца. Продукт реакции на пероксидазу, конъюгированную с Ig A, выявляется в составе надэпителиального слоя слизи, в виде своеобразной каймы на мембранах микроворсинок энтероцитов, плазматических клеток (В – лимфоцитов). Продукт реакции выявляется также на поверхности эндоцитозных образований энтероцитов, что связано с неспецифической сорбцией иммуноглобулинов Fc-рецепторами.

Идентичность белка (человеческий гамма-глобулин), введенного перорально крысам различного возраста и абсорбированного ворсинками тощей кишки, устанавливали после получения криостатных срезов, которые покрывали флуоресцирующей антисывороткой. Срезы просматривали в люминисцентном микроскопе МЛ-2.

Нейроиммуноэндокринология дала новое измерение нашим знаниям о механизмах, лежащих в основе регуляции важнейших гомеостатических функций. В основе регуляции важнейших физиологических функций лежат универсальные механизмы, которые подчиняется принципу отрицательной обратной связи. Эти механизмы, простые в исполнении и совершенные по своей идее, оказываются крайне беспомощными при изменении какого-либо из их звеньев.

При анализе сходства в организации нервной и иммунной системы привлекает внимание факт, что обе системы состоят из большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети. В пределах такой сети клетки взаимосвязаны и функционируют по принципу обратной связи, когда пусковым сигналом служит адекватный раздражитель, а конечный ответ направлен на обеспечение полезного результата. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, эти клетки оказались способными экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы, а также синтезировать некоторые эволюционно древние пептиды (нейропептиды, цитокины, факторы роста и др.).

Существует множество примеров тесных взаимодействий нейроэндокринной и иммунной системы в разные периоды жизни и при различных физиологических состояниях, а также при патологии [8,9,24, 25,31,32].

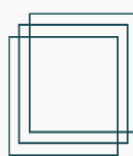


При рождении среди органов пищеварительной системы тонкий кишечник, ускоренно развиваясь, обеспечивает и выживание, и адаптацию к внеутробным условиям жизни (принцип фрагментации). При грудном вскармливании кишечник, обеспечивая макроорганизм сопряженно всасывание нутриентов и регуляторных субстратов (гормоны, иммуноглобулины, факторы роста и т.д.), устанавливает обратные связи, интегрирует свою деятельность со всеми другими внутренними органами (принцип минимального обеспечения и принцип консолидации). Это крайне важно, т.к. регуляция развития макроорганизма до рождения, осуществлялась через систему мать-плацента-плод, однако принцип сопряженного транспорта нутриентов и регуляторных факторов являлся неперменным условием гармоничного развития организма.

После рождения структурно и функционально незрелые системы интегрируются и устанавливают обратные связи в соответствии с особенностями внешней среды, адаптируются к конкретным их условиям внешней среды. При минимальном созревании тонкой кишки всасывание легко усвояемых белков, жиров и углеводов, и биологически активных компонентов наблюдается оптимальное, взаимосвязанное становление всех функциональных систем организма, в частности пищеварительной системы, где сопряженно интегрируются процесс пищеварения и всасывания, развитие и становление афферентных и эфферентных звеньев эндокринных, иммунных и нервных образований органа. Только адекватные методы изучения формирования свойств регуляторных систем позволят установить механизмы взаимосвязи с другими функциональными системами при обеспечении гомеостаза.

Известно, что естественное (грудным молоком), смешанное или искусственное, дефинитивное питание предполагают регулярное поступление из внешней среды в кишечник нутриентов и огромного числа разнообразных микроорганизмов. В результате этого при формировании нормального микробиоценоза кишечника обеспечивается генетически детерминированное гармоничное развитие индивидуума и, наоборот, при дисбиозе наблюдаются нарушения развития и становления нейроиммунноэндокринной и других функциональных систем, организма в целом, развиваются многочисленные заболевания [1,2,3,4,7,10,15,18,19,20,21,29,31]. На формирование микробиоценоза существенное влияние оказывают роды (естественные или кесарево сечение), микробиоценоз родовых путей, экология, лекарства, особенно антибиотики, госпитальная инфекция, тип вскармливания и др. [22, 26, 31, 32].

Нормальный (с индигенной доминантной микрофлорой), микробиоценоз кишечника формируется у новорожденных и детей грудного возраста в результате естественных родов, при отсутствии патогенных микроорганизмов



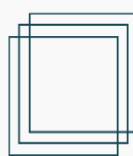
в родовых путях матери и стационаре, дома, полноценном до 1-2 лет естественном вскармливании.

У безмикробных, ассоциированных *Lactobacillus plantarum* 8H-A3, безмикробных, зараженных *V.eltor* и *V.cholere*, а также безмикробных крысах, переведенных после рождения в естественные условия вивария, а также у детей после рождения до периода полового созревания установлены механизмы морфогенного, патогенного и нейроиммуноэндокринного влияния кишечных микроорганизмов, регуляции адаптации и гомеостаза.

У новорожденных крыс, как и детей [6,11,12,13,14,22,24], до кормления слизистая оболочка тонкой кишки имеет ворсинки различных генераций и короткие, редкие крипты между ними. Ворсинки высланы высокопризматическим эпителием, имеют гомогенную цитоплазму и широкую, до 1,0 мкм щеточную каёмку на апикальной поверхности. Бокаловидные клетки между ними единичны, имеют характерную ультраструктуру и секреторные гранулы умеренной плотности в надъядерной области; эндокринные и нейрорецепторные клетки между ними выявляются редко, находятся на стадии дифференцировки. Лимфоциты или другие лейкоциты между энтероцитами ворсинок или крипт не обнаруживаются. В собственной пластинке слизистой оболочки под эпителием выявляются единичные мелкие группы клеток, состоящие из скоплений лимфоцитов.

У новорожденных крыс (1-3сутки), находящихся в естественных условиях вивария, из-за минимального развития и дифференцировки клеток фундальных желез желудка, ацинусов поджелудочной железы, низкой гидролитическо-транспортной функции столбчатых эпителиоцитов ворсинок тонкой кишки [10] пищеварение аутолитическое (ферменты грудного молока) и симбионтное (ферменты нормальной, индигенной микрофлоры кишечника), осуществляются в полости тонкой кишки. Недостаточность выработки слизи бокаловидными клетками и развивающимися железами Бруннера в 12-типерстной кишке не позволяет практически осуществить примембранное и мембранное пищеварение у новорожденных детей и крыс [10]. I этап всасывания - из просвета тощей кишки в цитоплазму энтероцитов ворсинок - осуществляется гетерохронно, рецептор-опосредованным эндоцитозом. Это совершенный механизм адаптации незрело рождающихся млекопитающих к естественному вскармливанию грудным молоком, которое осуществляется через 0,5-1,0 час после кормления, закономерно вследствие прекращения амниотического и плацентарного питания тем же, рецептор-опосредованным способом [17,23,31,32].

Механизм погружения плазмолеммы при рецептор-опосредованном эндоцитозе коренным образом отличается от обычного процесса пиноцитоза и фагоцитоза. Оказывается, лиганд-связывающие рецепторы накапливаются

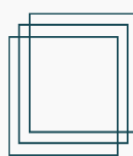


в специфических участках на наружной поверхности плазмолеммы (в рассматриваемом нами случае – плазмолемме между основаниями микроворсинок энтероцитов ворсинок). Поверхность этих участков и возникающих тубуло-везикулярных эндоцитозных углублений покрыта с цитозольной стороны плотным аморфным веществом – клатрином.

Многие молекулы попадают в клетку этим путем, среди них транспортные белки, которые доставляют питательные вещества: липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и транспортирующий железо белок – трансферрин. К другой группе молекул, входящих в клетку рецептор-опосредованным эндоцитозом, относятся иммуноглобулины, факторы роста (фактор роста сосудов, фактор роста нервов, эпидермальный фактор роста и др.), гормоны, цитокины и др. Оказалось, что для данного класса высокомолекулярных субстратов, входящих в состав грудного молока, рецептор-опосредованный эндоцитоз важен для предотвращения их от переваривания в просвете кишки и поддержания необходимой концентрации во внутренней среде в период структурно-функциональной незрелости нейроиммунноэндокринной и других функциональных систем, наиболее интенсивного и гармоничного их развития и становления в постнатальном периоде жизни.

Эти же рецепторы ограничивают проникновение в клетку токсинов и других повреждающих факторов. Отделение везикулы с транспортируемым субстратом от плазмолеммы между основаниями микроворсинок не происходит после связывания рецепторов с лигандом. Однако после связывания рецептора с лигандом эндоцитозная везикула моментально перемещается в цитоплазму. После того, как ранние эндосомы смещаются в цитоплазму и сливаются с другими эндосомами, содержащими АТФ-азную протонную помпу, и рН в полости понижается, лиган-рецепторный комплекс может пойти по одному из путей: а) рецептор освобождается от лиганда и возвращается к участку первоначальной локализации – к плазмолемме.; б) рецептор с лигандом накапливаются в полостях структур комплекса Гольджи; в) трансцитоплазматически перемещается от одной поверхности (апикальной) к другой (латеральной или базальной) и высвобождает лиганд; г) трансцитоплазматически после структур комплекса Гольджи вместе с лигандом перемещается к лизосомам, где лиганд переваривается, а рецептор либо высвобождается, либо также переваривается.

После вскармливания новорожденных крысят молозивом (1-3 сутки), зрелым молоком (4-14 сутки) их регуляторные, защитные и другие биологически активные ингредиенты уже через 3-5 минут входят в состав кишечного химуса и начинают взаимодействовать со столбчатыми каёмчатыми энтероцитами ворсинок, рецепторами плазмолемм между основаниями микроворсинок, образующих тубуло-везикулярные образования.



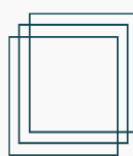
В результате с помощью самого совершенного способа поддержания гомеостаза внутренней среды новорожденного - рецептор-опосредованного эндоцитоза - в считанные доли секунды происходит связывание пластических, защитных и биологически активных ингредиентов, содержащихся в составе грудного молока, транспорт из просвета органа в цитоплазму, в надъядерную зону, к структурам комплекса Гольджи.

Процесс носит прерывистый характер: тубуло-везикулярные структуры выявляются до начала процесс всасывания, не выявляются в апикальной части энтероцитов между основаниями микроворсинок в течение 2-3 часов. На этом основании считаем, что процесс всасывания на I этапе регулируется суммарным объемом эндоцитозных образований, рецепторами, определяющими гомологичность и гетерологичность субстрата, специфичность связывания для определения характера цитоплазматического транспорта.

После выявления первых признаков всасывания в течение 20-30 минут мембраны эндоцитозных везикул и структур комплекса Гольджи сливаются. Структуры комплекса Гольджи, как и при секреции [22,25], осуществляют депонирование, взаимодействие рецепторов собственных и эндоцитозных мембран с сигнальными молекулами транспортируемых субстратов. В результате от периферических его участков отделяются везикулы, имеющие определенное направление перемещения в цитоплазме: к лизосомам, латеральной или базальной плазмолемме, мембранам ядра или других цитоплазматических структур.

При естественном вскармливании матерью (молозиво, зрелое молоко) из абсорбированных липидов структуры гладкого эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи формируют хиломикроны. Видоспецифические иммуноглобулины и другие биологически активные вещества транспортируются транцитоплазматически. Поэтому они относительно быстрее (в течение 3-5 минут), чем хиломикроны транспортируемых липидов высвобождаются из клетки на уровне верхнего полюса ядра в расширения между смежными энтероцитами ворсинок, при слиянии мембран транспортирующих их везикул с латеральной плазмолеммой.

Многочисленные выраженные интердигитации латеральных плазмолемм выпрямляются, расходятся друг от друга в разной степени. В результате процесс образования хиломикрон, слияния апикальных эндоцитозных везикул и вакуолей со структурами, депонирование, перемещения везикул комплекса Гольджи с содержимым к латеральной плазмолемме и выгрузка в расширения между смежными клетками в разной степени является



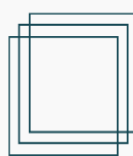
морфологическим эквивалентом регуляции всасывания, адаптации и регуляции гомеостаза внутренней среды на II и III этапах процесса всасывания.

IV, заключительный этап процесса всасывания – из межэпителиальных пространств и интерстиции в просвет лимфатических и кровеносных капилляров – самый продолжительный. От первых морфологических признаков всасывания субстратов из просвета кишки в энтероциты и далее в интерстий и капилляры слизистой оболочки тощей кишки длится в среднем 5-6 часов. Электронномикроскопически рецептор-опосредованным эндоцитозом трансцитоплазматически транспортируемые везикулы с субстратами наблюдаются уже через 5-10 минут после перорального кормления грудным молоком вблизи и внутри структур комплекса Гольджи и латеральной плазмолеммы, в расширениях между энтероцитами ворсинок тощей кишки.

Внутриклеточный, I-III этапы транспорта субстратов всасывающими клетками ворсинок почти одновременно включает и IV- из межэпителиальных промежутков и интерстицию, в лимфатические и кровеносные капилляры. В динамике, при естественном вскармливании грудным молоком III этап завершается образованием над ядром многочисленных везикул вместо расширенных цистерн и вакуолей (0,5-1час) комплекса Гольджи. В последующие 2-3 часа выгруженные каёмчатыми энтероцитами субстраты из расширений пространства между клетками и стромы ворсинок продолжают транспортироваться в капилляры. Хиломикроны липидов и другие вещества средней электронной плотности перемещаются в основном в просветлимфатических капилляров.

Транспорт в просвет кровеносных капилляров почти не выражен: в них транспортируются аминокислоты, моносахара и малая доля хиломиронов липидов (с длиной углеводородной цепи до 10-12 атомов). Общая продолжительность процесса всасывания – от рецептор-опосредованного эндоцитоза (I) до исчезновения транспортируемых веществ из интерстиции стромы ворсинок и слизистой оболочки тощей кишки в целом (I- IVэтапы) составляет 5-6 часов. К этому времени восстанавливаются структуры всех цитоплазматических образований всасывающих и бокаловидных и других клеток, вновь формируются глубокие интердигитации между эпителиоцитами. Гладкие цитоплазматические мембраны, встраивающиеся в плазмолемму между основаниями микроворсинок, вновь образуют различные по форме и объему эндоцитозные тубуло-везикулярные структуры.

Следовательно, при продолжительности процесса всасывания в слизистой оболочке в проксимальном отделе тонкой кишки 5-6 часов 2-3 из них в среднем необходимы для восстановления структур, ферментов, метаболизма,



организации следующего цикла всасывания, эндоцитозного транспорта, трансформации и метаболизма веществ, транспортируемых из внешней среды во внутреннюю и регуляции гомеостаза. Этот так называемый период относительного функционального покоя, когда происходит восстановление структуры и функции энтероцитов ворсинок, всей слизистой оболочки тонкой кишки требуется для обеспечения непрерывности прерывистого – от одного кормления до другого- процесса транспорта субстратов из внешней среды (желудочно-кишечный тракт) во внутреннюю (циркулирующая кровь) и гомеостаза уровня нутриентов и регуляторных, биологически активных веществ в циркулирующей крови.

Структурно-функциональное становление кишечника происходит между 3-4 неделями после рождения крыс, когда они переходят на дефинитивное питание. У них, как и у половозрелых 3-4 мес. животных при нормальном микробиоценозе кишечника [2,3,4,8,24,27,28,30,31] слизистая оболочка тонкой кишки, слагаясь из эпителия, соединительнотканной и мышечной пластинок, имеет характерный рельеф благодаря наличию складок, крипт и ворсинок.

В криптах, на границе дна и нижнего уровня пула пролиферирующих клеток располагаются единичные стволовые клетки. Они узкой удлиненной формы, даже при многократных инъекциях Из-тимидина редко включают метку, характеризуются относительно более плотным матриксом цитоплазмы, 1-2 мелкими митохондриями, обилием рибосом; ядро узкое, вытянутое, богато гетерохроматином.

Клетки Панета у человека являются единственными эпителиальными клетками пищеварительного тракта, активно выделяющими растворимый FAS-лиганд (FAS-L), который обычно экспрессируется активированными Т-лимфоцитами и вызывает апоптоз различных клеток мишеней, обладающих соответствующим рецептором. Предполагается, что клетки Панета, благодаря экспрессии FAS-L способны уничтожать потенциально активированные аутореактивные Т- и В-лимфоциты, а также аномальные энтероциты. У человека и крысы в клетках Панета обнаруживается ЭФР-пептид, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток и обладающий цитопротективным и регенераторным свойством в пищеварительном тракте. Таким образом, клетки Панета играют важную роль в поддержании гомеостаза, регуляции, с одной стороны, физиологической регенерации и дифференцировки кишечного эпителия, с другой-микробиоценоза, предотвращая развитие кишечных инфекций, оптимизируя симбионтное, пристеночное пищеварение.



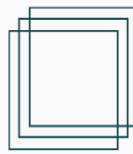


Различия – в топографии, видовом составе и характере секрета эндокриноцитов в составе эпителия слизистой оболочки желудка и тонкой кишки позволяют обеспечивать интеграцию и адаптацию органов и систем при прямом воздействии внешней среды, качественно и количественно непредсказуемой пищи и огромного числа ассоциаций микроорганизмов, обладающих морфогенными, иммуногенными и вирулентными свойствами. Как отмечает В.М.Луфт [16], питание не может быть интерпретировано как простое снабжение организма нутриентами. Это сложный, сложившийся в эволюции процесс динамического взаимодействия макроорганизма с внешней средой, при котором, в норме происходит оптимальная адаптация и регуляция гомеостаза органов пищеварительной и других внутренних органов и систем, адекватная перестройка афферентного и эфферентного звеньев нейроиммуноэндокринной системы желудочно-кишечного тракта и организма в целом под воздействием целого ряда регуляторных потоков и механизмов (пища и микроорганизмы, симбионтное пищеварение и вторичные нутриенты, мономеры и антигензначимые нерасщепленные субстраты, ферменты и гормоны).

(M-+m, %, n=10)

Клеточный тип	Герминативный центр	Плотная зона	Мантйная зона	Корона	Эпителий
Малые лимфоциты	40,1±3,1	62,3±5,6	65,8±6,1	52,8±2,6	33,2±4,1
Большие лимфоциты	7,31±0,67	1,12±0,13	1,88±0,20	7,96±0,64	-
Плазмобласты	0,40±0,03	0,72±0,21	0,54±0,02	4,8±0,45	-
Ретикулярные клетки	12,8±0,65	13,2±0,71	17,5±1,14	12,3±0,40	-
Макрофаги	1,51±0,12	0,83±0,20	0,64±0,27	2,6±0,27	-
Тканевые полинуклеары	0,31±0,03	0,42±0,16	0,25±0,13	1,92±0,28	-
Недифференцированные	19,8±0,84	18,0±1,15	10,3±1,01	11,3±0,97	-
Энтероциты	-	-	-	-	67,1±4,8

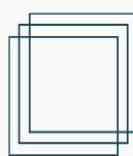
Располагаясь непосредственно под эпителием, зона короны наряду с Т- и В-бластами часто содержит макрофаги, реже тучные и эозинофильные клетки, плазмобласты. Макрофаги крупные, неправильной формы, имеют полиморфные лизосомы: если в одних вторичных лизосомах выявляется целый фагоцитированный лимфоцит или его фрагмент, то в других детрит, остаточные тельца или миелоноподобные структуры. Характерно, что макрофаги с фагоцитированными лимфоцитами или их фрагментами возникают у безмикробных крыс после моноконтаминации представителями индигенной кишечной микрофлоры, возбудителями острых кишечных инфекций или наличия нормальной кишечной микрофлоры. Фагоцитируются, как правило, лимфоциты и лимфобласты, подвергшиеся в этом случае апоптозу или мутации.



На основании полученных результатов следует заключить: при сравнительном изучении иммуногенных свойств пищи и кишечных бактерий установлено выраженное влияние антигенов микроорганизмов на структурно-функциональное формирование лимфатических узелков пейеровой бляшки. Если М-клетки, благодаря Fc-рецепторам и рецептор-опосредованному эндоцитозу, трансцитоплазматически транспортируют антигены, то в зоне короны лимфатического узелка пейеровой бляшки интегрируется деятельность антиген-распознающих и бластных Т- и В-клеток.

Антиген-презентирующие клетки генетически детерминированы, в зависимости от природы антигена, количества стимулируют такое количество В-бластов, которое на последующих этапах миграции, размножения и дифференцировки, расселения в слизистых оболочках внутренних органов, вдоль выводных протоков желез позволяет предупредить проникновение антигенов во внутреннюю среду организма. В каждом лимфатическом узелке ИССО пулы Т-клеток (нулевые, хелперы, супрессоры и т.д.), различные классы цитокинов осуществляют оптимальную регуляцию активации иммуногенных и соединительнотканых клеток интерстициальной ткани, обеспечивают необходимый уровень иммунного ответа местно и на уровне всех функциональных систем организма. Однако, если при стимуляции Т- и В-клеток происходит мутация, то они здесь же, в зоне короны фагоцитируются макрофагами и перевариваются. Характерно, что это явление не наблюдается в слизистой оболочке стерильных животных, т.е., среди субстратов метаболизма кишечной микрофлоры наряду с иммуногенными, вирулентными свойствами имеются и с мутагенными.

Мутации В-клеток при взаимодействии антигенов вызывают ослабление рецепторов к ним. Клоны клеток не получают поддержки со стороны дендритных клеток и гибнут. Наоборот, при повышении сродства рецептора к антигену клоны лимфоцитов выживают и получают преимущество в отношении взаимодействия с Т-хелперами и последующей пролиферации. Они покидают лимфоидные узелки пейеровых бляшек и располагаются в мякотных шнурах брыжеечных лимфоузлов, селезенке, слизистых оболочках внутренних органов, где дифференцируются в плазматические клетки, вырабатывающие в основном IgA. В короне лимфатического узелка пейеровой бляшки антиген-специфические Т-супрессоры регулируют выраженность гуморальной реакции. Они формируются одновременно со стимуляцией В-клеток. Субпопуляции В-, Т-супрессоров, хелперов, киллеров и др., интегрируясь с макрофагами, находясь бок о бок в зоне короны лимфатического узелка, испытывая воздействие нейрорецепторной клеточинеустановленной природы, нейроиммуноэндокринную регуляцию, гомеостазирующую внутреннюю среду организма, динамические

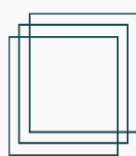


взаимоотношения с микроорганизмами и колонизационную резистентность в пищеварительной, дыхательной и урогенитальной системах.

Высокая скорость миграции количественно различающихся субпопуляций бластов из циркулирующей крови в соответствующие структурно-функциональные зоны лимфатического узелка пейеровой бляшки кишечника, а затем после специфической стимуляции их убыль в лимфу и региональные лимфатические узлы, кроветворные органы, слизистые оболочки внутренних органов характеризует особенности циркуляции иммуноцитов в функциональной системе кровь – лимфа – кроветворные органы – пограничные ткани. Высокая скорость циркуляции лимфоцитов, лимфобластов, стволовых клеток, постоянное взаимодействие через рецепторы с биологически активными субстратами интерстиция (нервные, эндокринные и др.) всех функциональных систем служит мерой надежности оптимальной интеграции регуляторных систем. Именно благодаря этому обеспечивается высокая степень гомеостаза внутренней среды, и совершенная адаптация всех уровней функциональных систем организма.

У 4-6 мес. стерильных крыс, как и у одновозрастных конвенциональных животных, слизистая оболочка тонкой кишки, состоит из эпителия, собственной и мышечной пластинок. В тощем и подвздошном ее отделах ворсинки тоньше и длинее, проксимо-дистальный градиент их линейных параметров почти не выражен, чем у одновозрастных крыс той же линии, но содержащих индигенные микроорганизмы. Если сравнить клетки Панета, секрет которых содержит лизоцим и дефензины [5], то у безмикробных крыс в надъядерной цитоплазме относительно много полиморфных секреторных гранул. По-видимому, при отсутствии микроорганизмов в кишечнике секреции клеток Панета не происходит и некоторые из гранул кристаллизуются, лимфоциты между эпителиальными клетками ворсинок и крипт единичны.

Согласно современным представлениям, собственная пластинка слизистой оболочки тонкой кишки рассматривается как эфферентное звено ее иммунной. У стерильных крыс она относительно более тонкая, содержит меньше соединительнотканых клеток, иммуноцитов (Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги), чем у конвенциональных крыс с нормальной кишечной микрофлорой. В плазмочитах профили гранулярного ретикулума развиты умеренно, однако цистерны уплощены. Тучная и эозинофильная клетки, тесно кооперирующиеся между собой, отличаются низкой функциональной активностью. Комплекс Гольджи в них гипоплазирован, и вместе с тем в цитоплазме наблюдается обилие секреторных гранул без признаков выделения. Безмиелиновые нервные волокна в умеренном количестве, часто находятся в состоянии контакта с тучными и эозинофильными клетками, базальной мембраной кровеносных

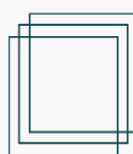


капилляров. Их терминали содержат относительно больше темных и светлых синаптических пузырьков, чем у животных с нормальной микрофлорой. Следует лишь отметить: формирование в постнатальном онтогенезе минимально развитых при рождении функциональных систем всех уровней, адаптация и регуляция гомеостаза осуществляются гармонично при постоянном, с первого дня после рождения, поддержании нормального микробиоценоза кишечника, эволюционно сложившимся естественном вскармливании грудным молоком в течение 1-2 лет. Адаптация внутренней среды макроорганизма к внешней, состоящей из нутриентов и многочисленных микроорганизмов, происходила постепенно, с вовлечением в этот процесс эндокринной, иммунной и нервной и других функциональных систем организма, формированием доминантной нормальной микрофлоры. Тесная динамическая связь функциональных систем макроорганизма-нормального микробиоценоза кишечника, участвующего в оптимальном пищеварении и всасывании и внешней среды адаптивно сформировала механизмы колонизационной резистентности.

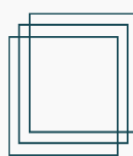
Грудное молоко - уникальный для каждого вида млекопитающего продукт питания, содержащий нейроиммуноэндокринные, защитные и другие биологически активные субстраты, сопряжено с формированием нормального микробиоценоза кишечника, обеспечивает гармоничное развитие и становление органов и систем индивидуума, адаптацию и регуляцию гомеостаза. Совершенство эволюции выражается в том, что в ранний постнатальный период жизни, благодаря естественному вскармливанию, взаимосвязанно осуществляется формирование функциональных систем макроорганизма и нормального микробиоценоза кишечника, который устанавливает с индивидуумом эпигеномную прочную связь. Возникшая на этой основе функциональная система – макроорганизм-нормальный микробиоценоз кишечника-формируя совершенный пищеварительно-транспортный конвейер, самую многофункциональную нейроиммуноэндокринную систему желудочно-кишечного тракта, после перехода на дефинитивное питание обеспечивает нормальную структуру и функцию всех органов и систем, совершенную адаптацию и гомеостаз.

### **Литература**

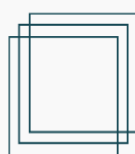
1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем.-М.: Медицина,1975.-446с.
2. Беляева Е.А., Червинец В.М., Червинец Ю.В. и др. Дисбиотические изменения микрофлоры кишечника у здоровых людей //Клин. лабор. диагностика. -2013.-№3.-С.45-47.



3. Булатова Е.М., Габруская Т.В., Нетребенко О.К. Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни. //Педиатрия, 2007, №3, С.84-89.
4. Бухарин О.В., Чайникова И.Н., Иванова Е.В. и др. Иммунорегуляторный профиль микросимбионтов кишечного биотопа человека. //Журн.микробиол., 2018, №4, С.42-51.
5. Быков В.Л. Клетки Панета: история открытия, структурно-функциональные характеристики и роль в поддержании гомеостаза в тонкой кишке. //Морфология, 2015.-Т.145,№1.-С.67-80.
6. Валкер В.А. Роль микрофлоры в развитии защитных функций кишечника. //Педиатрия- 2005.-№1.-С. 85-91.
7. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Поддубиков А.В., Михайлова Н.А. Микробиоценоз, иммунная систем и наследственность. //Журн.микробиол. 2017, 2, 116-126.
8. Гулямов, Н. Г., Юсупова, Л. Ю., & Нишанова, А. А. (2010). Развитие и становление интегративных отношений иммунной системы слизистой оболочки тонкой кишки. *Врач-аспирант*, 39(2.1), 149-153.
9. Дон, А., Реймназарова, Г., Нишанова, А. Оценка морфофункционального статуса щитовидной железы при введении ладыгинозида и хедерагенина // Медицина и инновации. – 2021. - №4, С. 8–13.
10. Ивашкин В.Т., Ивашкин **К.В.** Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. //Рос.журн.гастроэнтеролгепат.колопроктол.,2017, 27(5), 11-19.
11. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Отсутствие прайминга лейкоцитов у новорожденных.//Иммунология.-2000.-№3.-С.12-15.
12. А.В.Караулов, С.С.Афанасьев, В.А.Алешкин с соавт. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет.// Иммунология, 2015,№5, С.290-295.
13. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей.-М.:Медицина,1991.-440с.
14. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры.//РЖГГК.-2011.-№5.- С.17-
15. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М. и др. Роль лектинов пробиотических микроорганизмов в жизнеобеспечении макроорганизма.//Вестник РАМН.-2010.-№2.-С.3-8.
16. Луфт В.М. Теоретическая и прикладная трофология.//РЖГГК.-2003.-№4.- С.13-16.



17. Немченко У.М., Савелькаева М.В., Ракова Е.Б. и др. Микроэкологическая характеристика кишечного микробиоценоза у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта.// Клин.лабор. диагностика,2016,№6,С.368-371.
18. Самоукина А.М., Михайлова Е.С., Червинец В.М. и др. Микроэкология пищеварительного тракта как показатель состояния здоровья человека.//Клин.лабор.диагностика.-2015.-№6.-С.57-60.
19. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология:современные представления о молекулярных механизмах.//Иммунология.-2017;-38(1):49-59.
20. Снигиревская У.С., Соколова Ю.Я., Комиссарчик Я.Ю. Структурно-функциональная организация комплекса Гольджи.//Цитология.-2006.-№1.-С.57-81
21. Судаков К.В. Итоги и перспективы развития теории функциональных систем.//Вестник РАМН.-2009.-№8.-С.3-11.
22. Юлдашев, А. Ю., Нишанова, А. А., & Юлдашев, А. А. (2009). Регуляция гомеостаза в тонкой кишке и механизмы развития полиорганной патологии при ее нарушении. *Медицинский журнал Узбекистана*, (1), 66-69.
23. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Нишанова А.А. и др. Механизмы регуляции гомеостаза при всасывании белка из тонкой кишки в кровь.//Мед.журнал Узбекистана.-2009.-№5.-С.79-87.
24. Юлдашев, А. Ю., Рахматова, М. Х., Нишанова, А. А., Нугманова, У. Т., Юлдашева, З. З., & Чиниева, М. И. (2015). Пространственно-временная организация процессов пролиферации и миграции лимфоидных клеток лимфатических узелков пейеровой бляшки тонкой кишки. *Журнал теоретической и клинической медицины*, (5), 28-32.
25. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта.-М.:Фонд социальной педиатрии,2006.-416с.
26. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т.1-3. М.:ГРАНТЬ, 1998
27. DavidL.A., MauriceC.F., CarmodyR.H. et all. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.//Nature.-2014; 505(7484);559-563;
28. DingT., SchlossP.D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body.//Nature.-2014; 509(7500).;357-360;
29. Lee S.H., Kwon., Cho M.-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. //Intestinal Research., 2018, 16(1), 26-42.
30. Levy M., Kolodziejczyk A.A.,Thaiss C.A., Elinav E.Disbiosis and he immune system. Nat.Rev.Immunol., 2017, 17(4), 219-232.



31. Don A., Nagai S., Sadykova D. Assessment of morphological changes in the thyroid gland by test-point method with the introduction of dipsacoside //Астана медициналық журналы. – 2022. – №. S1. – С. 181-186. DOI 10.54500/2790-1203.S1.2022.181-186.
32. Shagulyamova K.L., Don A., Turdaliev K. Pathogenesis of atherosclerosis: current views. Review. Scientific aspects and trends in the field of scientific research: a collection scientific works of the International scientific online conference (30th October, 2022) – Poland, Warsaw : "CESS", 2022. Part 3– P.113 – 122.
33. Nishanova A.A., Don A. N., Sharipova P.A., Reimnazarova G.D. Structural metamorphosis of thyroid status initiated by saponin introduction. Scientific aspects and trends in the field of scientific research: a collection scientific works of the International scientific online conference (30th October, 2022) – Poland, Warsaw : "CESS", 2022. Part 3– P. 139 – 143.
34. Дон А. Н. Функциональная морфология аденогипофиза при введении тритерпенового гликозида ладыгинозида // Журнал «Innova». – 2021, №4, С. 13 – 17. <https://doi.org/10.21626/innova/2021.4/03>. Lin L., Zhang J. Role intestinal microbiota and metabolism on gut homeostasis and human diseases. //BMC Immunology, 2017, 18: 2. doi:10.1186/s12865-016-0187-3.
35. Don A., Nagai S., Sadykova D. Assessment of morphological changes in the thyroid gland by test-point method with the introduction of dipsacoside //Астана медициналық журналы. – 2022. – №. S1. – С. 181-186. DOI 10.54500/2790-1203.S1.2022.181-186.
36. Дон А. Н. Атеросклероз и щитовидная железа при экспериментальном введении тритерпеновых гликозидов // Ташкент: Комплекс Принт. – 2022. – Т. 176. – С. 2022-176.
37. Mowat A.M., Bain C.C. Mucosal macrophages in intestinal homeostasis and inflammation //J.of Innate Immunity., 2011.-3(6). –P.550-564.
38. Don A.N., Kaharov Z.A., Artikov D.D. Atherosclerosis: a socio-economic challenge our time and ways to improve public health // «Re-health journal». – 2022. - № 3.- С. 31 – 33.