

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 ОФА 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, отдельных её представителей устанавливалась при исследовании слизистой оболочки тонкой кишки и пейеровой бляшки крыс породы ОФА 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 (B – 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 неременным условием гармоничного развития организма.

После рождения структурно и функционально незрелые системы интегрируются и устанавливаются 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 индивида 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 нейроиммунноэндокринного 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 лимфобластов.

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 АТР-азную протонную помпу, и рН в полости понижается, лиганд-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 плазмолеммы 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 процесса 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 трансцитоплазматически. 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 интерстиций 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 (0,5-1 час) комплекса Гольджи. В последующие 2-3 часа выгруженные каёмчатými 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 объёму эндоцитозные тубуло-везикулярные структуры.

Следовательно, при продолжительности процесса всасывания в слизистой оболочки 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 удлинённой формы, даже при многократных инъекциях Нз-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 энтероцитов 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 афферентного 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	Мантийная 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 миелиноподобные 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 мягкотных 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 клетконеустановленной 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, проксимодистальный 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.гастроэнтерол.гепат.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. Микрoэкологическая 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. Микрoэкология пищеварительного тракта как показатель состояния здоровья человека.//Клин.лабор.диагностика.-2015.-№6.-С.57-60.
19. Самоутруева 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.:ГРАНТЪ, 1998
27. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.H. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome.//Nature.-2014; 505(7484);559-563;
28. Ding T., Schloss P.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., Thaïss C.A., Elinav E. Disbiosis and the 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 of our time and ways to improve public health // «Re-health journal». – 2022. - № 3.- С. 31 – 33.