

И.В. Маянская, П.П. Потехин, В.И. Ашкенази, Н.И. Толкачева, А.Ю. Гоганова

ИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ: ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ФУНКЦИИ

ФГБУ Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития России, 603950, Н. Новгород, Россия

Маянская Ирина Васильевна, E-mail: Mayansky37@mail.ru

♦ Обзор является введением в проблему стромальных клеток слизистой оболочки кишечного тракта. Показаны их типы и структурно-молекулярные свойства, идентификация, происхождение в эмбриональной жизни и после рождения. Обсуждаются физиологическое значение стромальных элементов, их пластические возможности, способность к переходу в эпителиальные клетки и трансформация эпителиальных стволовых клеток в стромальные. Показана связь кишечных стромальных клеток с костным мозгом, его мезенхимальными стволовыми элементами и гемопоэтическими стволовыми клетками. Обсуждается значение стромальных клеток в построении ниши стволовых эпителиальных клеток, во многом связанной с толерогенной активностью стромальных элементов. На примере фибробластов/миофибробластов обсуждаются секреторный профиль стромальных клеток, его регуляция и значение для репаративных процессов при хроническом воспалении кишечника. Делается вывод о том, что кишечные стромальные клетки могут быть использованы для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника, не поддающихся обычной и цитокиновой терапии.

Ключевые слова: кишечные, фибробласты/миофибробласты, происхождение, функции, воспаление, участие в врожденном иммунитете

I.V. Mayanskaiya, P.P. Potekhin, V.I. Ashkenazi, N.I. Tolkatheva, A.Yu. Goganova

THE INTESTINAL STROMAL CELLS: IDENTIFICATION, ORIGIN, FUNCTIONS

The Nizhny Novgorod research institute of children gastroenterology of Minzdrav of Russia, Nizhny Novgorod

♦ The article proposes an introduction into problem of stromal cells of mucous membrane of intestinal tract. The types and structural molecular characteristics of stromal cells are presented including their identification, origin in embryonic life and after birth. The physiologic importance of stromal elements is discussed including their plastic possibilities, ability to transit into epithelial cells and transformation of epithelial stem cells into stromal cells. The relationship of intestinal stromal cells with bone marrow, mesenchymal stem elements and hematopoietic stem cells is demonstrated. The importance of stromal cells in the formation of stem epithelial cells' niche in many ways relating to tolerogenic activity of stromal elements is emphasized. The secretion profile of stromal cells, its regulation and importance for reparative processes in case of chronic inflammation of intestine are discussed on the example of fibroblasts/miofibroblasts. The conclusion is made that intestinal cells of stroma can be used for treatment of chronic inflammatory diseases of intestine which are resistant to common and cytokine therapy.

Key words: intestinal, fibroblasts/miofibroblasts, origin, function, inflammation, involvement into congenital immunity

Цель обзора — объединить и проанализировать особенности кишечных мезенхимальных стромальных клеток, их происхождение, пополнение после повреждения, идентификация молекулярных маркеров, участие в воспалении и иммунологических реакциях.

Идентификация кишечных стромальных клеток

В костном мозге наряду со стволовыми кроветворными клетками существуют фибробластоподобные стволовые клетки, образующие колонии *in vitro*. Это поистине бесценное открытие, сделанное отечественным ученым А.Я. Фриденштейном [12], явилось научным методическим прорывом, проложившим путь к развитию репаративной биотерапии. Стволовые клетки отличаются способностью к самообновлению, характеризуются нелимитированным делением, образованием (наряду с дифференцированным потомством) новых стволовых клеток путем асимметричного митоза [4]. Согласно современной классификации, клетки, способные превращаться в клетки мезенхимальных линий, получили название мезенхимальных стволовых, либо стромальных клеток, поскольку они относятся к строме, которая, как полагают, служит физической поддержкой гемопоэтических стволовых клеток [19, 49]. Сегодня чаще используют термин "мезенхимальные стромальные клетки" вместо "мезенхимальные стволовые клетки". Вопрос, являются ли эти клетки истинными стволовыми или предшественниками мезенхимальных клеточных линий, до сих пор служит предметом интенсивных дискуссий.

Современное развитие биотехнологии позволяет рассматривать стволовые клетки как средство восстановления целостности тканей, лечения многих заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [6]. Клеточный материал, вносимый в организм, направлен не только на замещение утраченных клеток, но и на активацию собственного продуктивного потенциала органа [14].

Ведутся исследования по трансплантации МСК костного мозга у взрослых с ВЗК. Показано, что внутривенное влияние аллогенных МСК оказывает мощное иммуномодулирующее влияние, снижает активность аутоиммунного воспаления и стимулирует репаративный процесс в слизистой оболочке [7]. Лечение МСК увеличивает продолжительность ремиссии, снижает риск развития рецидива и рассматривается как новое стратегическое направление в терапии [5, 7, 8, 30]. Вместе с тем использование клеточной терапии требует определенной осторожности, связанной с выбором клеточного материала, его интеграцией в функциональный цикл органа и организма, а также с наличием еще многих нерешенных вопросов.

Мезенхимальными элементами кишечной собственной пластинки слизистой оболочки кишечника являются следующие клетки: фибробласты (ФБ), миофибробласты, муральные (перициты капилляров); костно-мозговые стромальные (стволовые), клетки мышечной пластинки и гладких мышц, ассоциированные с лимфатическими капиллярами [40]. Эти элементы действуют сообща, выполняя функции, которые прежде приписывались исключительно миофибробластам. Ранее они идентифицировались по экспрессии внутриклеточных цито-

Маркер	Стромальные клетки					
	миофибробласты	ФБ	перициты	стромальные стволовые клетки	клетки мышечной ткани слизистой оболочки	гладкие мышцы, ассоциированные с лимфатическими капиллярами
α -SMA	+	—	+	+	+	+
Десмин	—	—	±	—	+	+
Виментин	+	+	+	+	—	—
CD90	+	+	+	+	+	+

скелетных белков гладкомышечного α -актина (α -SMA), промежуточных филаментов (виментин, десмин) и ферментов, обеспечивающих созревание коллагена 1-го типа, а также по отсутствию эпителиальных цитокератинов [21, 39]. Маркеры МСК и активные молекулы, секретируемые ими, приведены в табл. 1 и 2 [38].

Для того чтобы изучить нормальную биологию интестинальных мезенхимальных клеток и понять их роль при заболевании человека, необходимо правильно их идентифицировать. Интестинальные мезенхимальные клетки обычно определяют при помощи панели молекулярных маркеров. Однако это встречает заметные трудности из-за клеточной пластичности и значительного перекрытия маркеров у различных клеток.

Функции интестинальных стромальных клеток

Интестинальные ФБ являются одним из нескольких типов мезенхимальных клеток собственной пластинки кишечника, выполняя разнообразные функции субэпителиальных клеток. В собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки интестинальные ФБ составляют второй слой клеток, прилегающих к миофибробластам, окружающих крипты толстой кишки [34]. Значительное количество ФБ обнаруживают в верхних участках крипт, особенно под поверхностным эпителием, где расположен открытый слой ФБ. Другой областью, богатой ФБ, является субэпителиальный район средних и верхних отделов ворсинок тонкой кишки [26].

Интестинальные миофибробласты в культуре приобретают звездчатую морфологию, отвечая на повышенный уровень внутриклеточного циклического АМФ [45]. Показано [34], что только первый слой субэпителиальных мезенхимальных клеток кишечных крипт образован миофибробластами и только субэпителиальные клетки ворсинок тонкой кишки являются преимущественно перицитами. Эти α -SMA⁺-клетки вместе с α -SMA⁻ ФБ представляют стромальные клетки интестинальной собственной пластинки. Авторы полагают, что субэпителиальные мезенхимальные клетки важны для интестинального воспаления и терапии ВЗК.

ФБ — важные представители интестинальных мезенхимальных клеток. Продолжаются дискуссии о происхождении, фенотипических особенностях и специфичности молекулярных маркеров. ФБ являются основными клетками соединительной ткани, их возможность продуцировать компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ) и организовывать его, а также взаимодействовать с другими клетками делает их центральными компонентами тканевой биологии. Описание клеток фибробластического ряда подробно дано В.В. Серовым и А.Б. Шехтером [11], а через 30 лет дополнено Н.П. Омеляненко и Л.И. Слущким [10]. Авторы описывают ФБ как клетки, которые выполняют жизненно важные функции в период эмбриогенеза и во взрослом организме. Их фундаментальная роль заключается в том, что они отвечают за синтез ВКМ соединительной ткани, являясь главным источником его белков. Это создает основу для формирования структуры тканей в процессе морфогенеза и тканевой регенерации, восстановления повреждения, заживления ран [2, 3, 10, 13, 20,

34]. ФБ рассматриваются как сторожевые клетки, которые отвечают на сигналы опасности и организуют ответ ткани на инфекцию или рану [10], т. е. они играют важную роль в иммунологических реакциях. Клетки фибробластического дифферона имеют веретенообразную морфологию, светлое ядро, способны прикрепляться к пластику культуральных флаконов и не экспрессируют маркеры, характерные для других клеточных линий.

Есть данные о том, что при повреждении кишечника ФБ превращаются в миофибробласты. Миофибробласты имеют хорошо развитый цитоскелет, состоящий из α -SMA. Нити мышц чувствительны к алкалоидам типа цитохалазина. Под его действием миофибробласт теряет способность сокращаться, менять форму, перемещаться и т. д. Дифференцировка происходит в результате первоначального механического напряжения в окружающем межклеточном матриксе, которое вызывают ФБ, мигрирующие в район ремоделирования или заживления [10]. Напряжение способствует сборке волокон, характеризующих премиофибробласты. Последние могут дифференцироваться в зрелые миофибробласты под влиянием трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1) и механического напряжения. Определенный вклад в дифференцировку вносит колониестимулирующий фактор гра-

Таблица 2

Цитокины, ростовые факторы и другие медиаторы, секретируемые интестинальными мезенхимальными клетками (Pinchuk I. и соавт. [38])

Цитокин	Ростовый фактор		Хемокин	Другие медиаторы
ИЛ-1	Amphiregulin	KGF	Эотаксин	CO
ИЛ-6	BMP	NGF	Gro-1 α	H ₂ O ₂
ИЛ-11	BMP-antagoists	NPP1	ИЛ-8	HETE
ИЛ-13	BDNF	PDGF-AA	MCP-1	IDO
ИЛ-15	CSF-1	PDGF-BB	MIF-1	PGE ₂
ИЛ-23	FGF 2, 7, 13	SCF	MIP-1 α	Prostacyclin
LIF	bFGF	SDF	MIP-2	Retinoic acid
TNF- α	GM-CSF	TGF- β	RANTES	
	HGF	VEGF		
	IGF-I	Wnts		
	IGF-II	Wnt antagonists		

Примечание. BDNF — мозговой нейротропный фактор; BMP — костный морфогенетический протеин; FGF — фибробластный ростовой фактор; GM-CSF — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор; HETE — гидросийкозатраеновые кислоты; HGF — ростовой фактор гепатоцитов; IDO — индоламин 2,3-диоксигеназа; ICF — инсулиноподобный ростовой фактор; KGF — ростовой фактор кератиноцитов; LIF — лейкоимический ингибиторный фактор; MCP — хематтрактанный протеин для моноцитов; MIF — ингибиторный фактор миграции макрофагов; MIP — макрофагальный воспалительный протеин; NGF — ростовой фактор нервов; NPP — нуклеотид-пирофосфатаза/фосфодистерераза; PDGF — ростовой фактор тромбоцитов; PGE₂ — простагландин E₂; RANTES — фактор, регулируемый при активации нормальных Т-клеток; SCF — ростовой фактор стволовых клеток; SDF — фактор стромальных клеток; TNF- α — фактор некроза опухолей α ; VEGF — ростовой фактор васкулярных эндотелиоцитов; Wnt — белки пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток.

нулоцитов и моноцитов (GM-CSF), который вызывает синтез α -SMA *in vivo*.

Дифференцировка ФБ в миофибробласты происходит под влиянием цитокинов, продуцируемых местно воспалительными клетками, резидентными клетками соединительной ткани (макрофаги, тучные клетки, Т- и В-лимфоциты), а также при изменении состава ВКМ. Процесс двухэтапный [1]. Первый этап включает образование клетки-предшественницы (протомиофибробласт), маркером которой является временно экспрессируемый N-кадгерин, необходимый для заселения зоны повреждения. Второй этап — превращение протомиофибробласта в миофибробласт. Еще одним важным источником образования миофибробластов являются перициты сосудов микроциркуляторного русла [1].

Количество ФБ в участках воспаления увеличивается, они активируются и начинают продуцировать коллаген, фибронектин и другие компоненты ВКМ, которые дают ауто- и паракринный эффект. С одной стороны, ФБ способны самостоятельно усиливать синтез белков ВКМ под влиянием собственных ростовых цитокинов (PDGF, TGF- β , bFGF, GM-CSF), с другой — они попадают под обстрел индукторов репарации, так как экспрессируют рецепторы, готовые воспринять сигналы, которые поступают извне, — от тромбоцитов и лейкоцитов, а затем и макрофагов, участвующих в воспалительном процессе [9]. Один и тот же индуктор может по-разному праймировать ФБ к синтезу ВКМ в разные фазы воспаления. Например, интерлейкин (ИЛ)-1 в фазе активного роста гранулемы побуждает ФБ к синтезу коллагеназы, разрушающей коллаген, тогда как в фазе увядания в гранулеме возрастает количество ФБ, которые под влиянием ИЛ-1 становятся высокочувствительными к фактору роста тромбоцитов и тем самым активно включаются в фиброгенез [9]. Другой цитокин интерферон (ИФН)- γ к моменту завершения воспаления праймирует ФБ к ростовым цитокинам, готовя их к активным действиям в репаративных процессах. ФБ могут праймироваться не только цитокинами, но и фибронектином, который обеспечивает взаимодействие клеток с ВКМ [9]. Главным источником паракринных сигналов для ФБ являются макрофаги. От них во многом зависит, будет ли рост соединительной ткани сбалансированным, или произойдет смещение в сторону разрастания или деградации ВКМ. В первом случае репарация будет сопровождаться фиброзом, в последнем — формированием язв, абсцессов, т.е. нарушением репарации. В деградации ВКМ, особенно его фибриллярных белков, важную роль играют металлопротеиназы матрикса, которые вырабатываются преимущественно ФБ. Они выделяются из клеток в неактивной форме, активируются при нейтральном pH, содержат Zn^{2+} в активном центре и зависят от Ca^{2+} . Активность металлопротеиназ тормозится специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (англ. tissue inhibitor metalloproteinases — TIMP) [9]. Они вырабатываются разными клетками, в том числе ФБ. По мере перехода обратимого фиброза в необратимый содержание TIMP в склерозируемой ткани неуклонно повышается. Судьба ВКМ зависит от соотношения между активностью коллагеназ и их антагонистов. Пока в инфильтрате активно работают коллагеназы, накопление коллагена не происходит, несмотря на увеличение его синтеза ФБ.

Интестиальные миофибробласты определяются по экспрессии, локализации и структуре α -SMA и рассматриваются как активированные ФБ. α -SMA остается наилучшим сигнальным маркером субэпителиальной миофибробластной сети собственной пластинки [44]. В кишечнике человека ФБ/миофибробласты экспрессируют CD90, который также известен как тимусный стромальный антиген-1 (Thy1). В слизистой оболочке пищеварительного тракта миофибробласты обнаруживают преимущественно в зоне

локализации эпителиальных стволовых клеток. Миофибробласты образуют микронишу для эпителиальных стволовых клеток, регулируя их самоподдержание, выживание и пролиферацию. Выделяют две популяции миофибробластов — интерстициальные и субэпителиальные. Они имеют одного предшественника, звездчатую форму и связаны в единую систему с помощью щелевидных соединений. В работе Э.Ф. Баринаова и О.Н. Сулаевой [1] обсуждаются роль миофибробластов в регуляции дифференцировки и транспортной активности клеток в морфогенезе желудочно-кишечного тракта, пейсмекерная активность. Показаны стимуляторы образования миофибробластов и другие важные стороны данного клеточного дифферона. Отметим, что это единственное отечественное исследование, посвященное роли гастроинтестинальных миофибробластов в регуляции физиологической активности и репаративных процессов желудочно-кишечного тракта.

Другие представители интестинальных стромальных клеток — муральные клетки, или перициты (первоначально они назывались клетками Rouget в честь открывшего их ученого, или васкулярными гладкомышечными клетками) являются α -SMA⁺-миофибробластоподобными клетками, которые закручены вокруг капилляров [40]. Подобно эндотелиальным клеткам, они вносят вклад в синтез протеинов васкулярной базальной мембраны. С эндотелиоцитами перициты общаются при помощи паракринных сигналов. Вместе с эндотелием перициты участвуют в ангиогенезе и ревазуляризации. Паракринные сигналы перицитов могут контролировать сократимость и пропускную способность капилляров. Коммуникация между перицитами и эндотелиальными клетками происходит через смежную базальную мембрану, аналогичную структуре коммуникаций между субэпителиальными миофибробластами и интестинальным эпителием [40]. В кишечнике субэпителиальные миофибробласты (так же, как звездчатые клетки печени) одновременно служат перицитами, могут иметь общий эмбриональный источник и использовать заместительный процесс, подобный костномозговому стволовым клеткам. Они имеют те же маркеры, что и интестинальные миофибробласты, отвечают на те же цитокины и ростовые факторы и играют ту же роль в физиологических процессах и при патологии [16, 29]. Для изучения биологических функций интестинальных миофибробластов предлагают несколько путей, одним из которых является блокада миофибробластов с помощью токсинов или антифиброзных препаратов, конъюгированных с антителами [23].

Происхождение интестинальных стромальных клеток

ФБ/миофибробласты начинают появляться с 21-недельного возраста эмбрионов человека. Показано [48], что источником миофибробластов и перицитов собственной пластинки слизистой оболочки кишечника служат клетки серозного мезотелия. Они совершают эпителиально-мезенхимальный переход и мигрируют через стенку кишечника, формируя стромальные элементы собственной пластинки. Отсюда следует, что субэпителиальные и периваскулярные α -SMA⁺-клетки имеют одинаковое происхождение. Остается неясным, происходят ли клетки мышечной пластинки и гладких мышц лимфатических сосудов от того же источника.

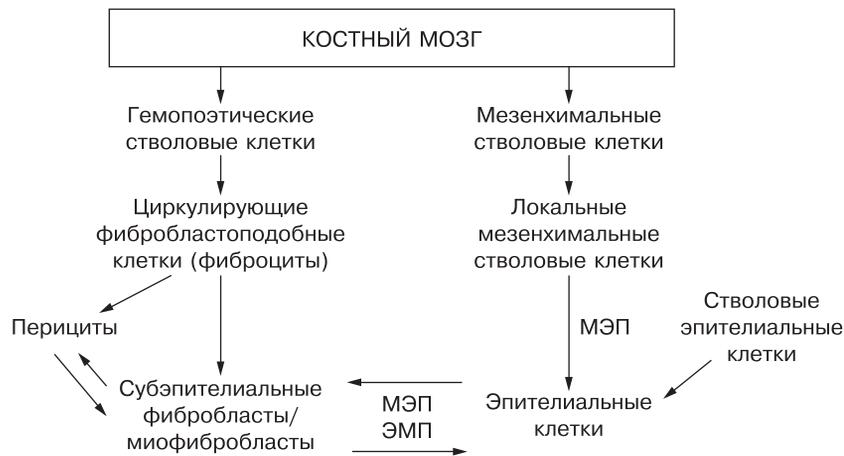
После повреждения ФБ/миофибробласты взрослого организма воспаляются из разных источников. Это могут быть резидентные ФБ, периваскулярные гладкомышечные клетки, адипоциты, эпителиально-мезенхимальный переход, дифференцировка из МСК либо из гемопоэтических стволовых клеток, которые сначала трансформируются в CD14⁺-моноциты, а из них превращаются в циркулирующие CD34⁺-фиброциты и далее в резидентные CD34⁺-фиброциты [21]. Полагают, что ключевым индуктором

дифференцировки ФБ является TGF- β ; требуются также присутствие фибронектина и наличие механического стресса [10, 39]. Простагландин E₂ ингибирует переход ФБ в миофибробласты через простагландинные рецепторы E₃, связанные с продукцией внутриклеточного циклического АМФ [28].

Интестинальные стволовые клетки участвуют в физиологическом обновлении и повреждении слизистой оболочки, т. е. могут оказывать позитивное и негативное действие [43]. В слизистой оболочке кишечника имеются различные уровни стволовых клеток [18, 44]. Первый из них — стволовые эпителиальные клетки крипт, которые участвуют в обновлении нормальных эпителиальных клеток и колоректальном канцерогенезе. Рядом с криптами имеется второй уровень стволовых клеток — локальная ниша субэпителиальных стволовых клеток, включающая прикрипальные субэпителиальные миофибробласты, которые регулируют дифференцировку этих клеток и играют ключевую роль в развитии рака и хронического воспаления. Третий уровень — стволовые клетки, которые иммигрируют из костного мозга и играют важную роль в заживлении ран после тяжелого воспаления слизистой оболочки. Говоря об источнике стволовых клеток криптального эпителия, следует иметь в виду два типа МСК в субэпителиальном слое интестинальной слизистой оболочки — местные и иммигрирующие костномозговые стволовые клетки [18, 44]. При умеренном повреждении слизистой оболочки количества местных субэпителиальных стволовых клеток достаточно для дифференцировки в эпителиальные клетки. При серьезном повреждении (трансплантационная болезнь, ВЗК) регенеративных способностей местных стволовых клеток недостаточно для полного заживления тканей. В этом случае костномозговые клетки мигрируют в гастроинтестинальную стенку, внося заметный вклад в репарационный процесс [18, 47]. Интестинальные субэпителиальные миофибробласты играют ключевую роль в создании ниши для эпителиальных стволовых клеток. Они происходят из местных субэпителиальных ФБ и иммигрирующих костномозговых клеток [24]. Оба процесса регулируются TGF- β , который играет важную роль в физиологии интестинальной слизистой оболочки [15]. Возможные пути и источники происхождения кишечных мезенхимальных и эпителиальных клеток, а также их переходы представлены на рисунке.

Роль интестинальных стромальных клеток при воспалении и в иммунологических реакциях

Утвердилась концепция, согласно которой стромальные клетки мезенхимального происхождения участвуют в регуляции острого и хронического воспаления [25]. Их называют резидентными часовыми, которые продуцируют после активации хемокины (см. табл. 2), привлекающие лейкоциты к месту тканевого повреждения и воспаления [36, 46]. Иммунный ответ интестинальной слизистой оболочки характеризуется балансом между иммунитетом и толерантностью, который позволяет ей взаимодействовать с комменсальными бактериями и пищевыми антигенами, постоянно поступающими в пищеварительный тракт [17]. Но защитная роль эпителиального барьера против воспалительных антигенов недостаточно надежна. Поэтому профессиональные и непрофессиональные иммунные клетки являются главными участниками, которые отвечают за реакции против кишечных антигенов. Первой линией защиты служит иммунный ответ, связанный с Toll-подобными рецепторами (TLR) [33]. Резуль-



Происхождение мезенхимальных и эпителиальных клеток интестинальной слизистой оболочки.

Стрелки показывают возможные источники и происхождение мезенхимальных и эпителиальных клеток. МЭП — мезенхимально-эпителиальный переход, ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход (Sipos F. и соавт.) [43].

татом связывания TLR с их лигандами является регуляция эффективности представления антигенов Т-клеткам. В собственной пластинке антигенпредставляющими клетками являются макрофаги и дендритные клетки [22]. Интестинальные ФБ/миофибробласты человека также экспрессируют TLR [35] и способны функционировать как антигенпредставляющие клетки при стимуляции ИФН- γ и другими провоспалительными цитокинами [42]. Это говорит о том, что стромальные клетки вследствие своей локализации, многочисленности и экспрессии TLR могут играть важную и до сих пор не оцененную роль не только во врожденном, но и в адаптивном иммунитете слизистой оболочки пищеварительного тракта.

В зависимости от микроокружения, связанного с цитокинами, хемокинами, ростовыми факторами и патоген-ассоциированными молекулами, стромальные клетки могут функционировать как в иммуностимулирующем, так и в иммуносупрессивном (толерогенном) режиме [40]. Индукция толерантности к безвредным кишечным антигенам чрезвычайно важна для организации иммунологического процесса. Т-клеточный ответ во время индукции толерантности находится под контролем взаимодействий с антигенпредставляющими клетками [17]. Интестинальные ФБ/миофибробласты, как и стромальные элементы иной локализации, способны подавлять реакции CD3/CD28/CD4-активированных Т-клеток [37]. Иммуносупрессия может быть связана с контактными межклеточными взаимодействиями или/и продукцией растворимых факторов. В иммуносупрессии, обусловленной клеточными контактами, участвуют ингибиторные B7-лиганды PD-L1 и PD-L2 и их гомологичный Т-клеточный рецептор, генетически запрограммированный на клеточную смерть (апоптоз). Недавно было показано, что дополнительно к низкоуровневой экспрессии CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) интестинальные миофибробласты экспрессируют PD-L1 и PD-L2, и эти обе молекулы участвуют в контактном иммуносупрессивном эффекте миофибробластов, подавляющем пролиферацию CD4⁺-Т-клеток [37]. Другой механизм, при помощи которого стромальные клетки ингибируют иммунные реакции, связан с продукцией растворимых ингибиторных молекул. При активации ФБ/миофибробласты продуцируют TGF- β , IL-10, простагландин E₂ и индоламин 2,3-диоксигеназу [27, 31, 32]. Эти факторы участвуют в блокирующем эффекте стромальных клеток против CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, естественных киллеров, В-клеток, макрофагов и дендритных клеток.

Регуляторные Т-клетки (Treg) также играют активную роль в поддержании иммунологической толерантности

пищеварительного тракта. Интестинальные стромальные клетки могут участвовать в индукции и поддержании Трег [36]. Антигенпрезентирующая функция стромальных клеток требует стимуляции низкими дозировками эндогенного ИФН- γ . Низкий уровень ИФН- γ необходим для экспрессии МНС-II в культурах интестинальных ФБ/миофибробластов. Напротив, повышенный и/или хронический уровень угнетает антигенпредставляющую функцию стромальных элементов, повышая экспрессию иммуносупрессивных молекул [41]. Полагают, что участие стромальных клеток в иммуносупрессии зависит от микроокружающей среды, которая создается цитокинами (в частности, ИФН- γ), хемокинами, ростовыми факторами и TLR-лигандами.

Интестинальные клетки стромы слизистой оболочки кишечника представляют спектр фенотипов, которые выполняют различные функции, зависящие от их локализации, происхождения и экологической обстановки. Стромальные клетки происходят из разных источников развивающегося эмбриона и взрослого организма. Интестинальные ФБ/миофибробласты и клетки мышечной пластинки слизистой оболочки вместе с эпителиальными клетками создают нишу для стволовых клеток, используя комплексные сигналы, связанные с Wnt, Vmр и Hh. Стромальные клетки собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, которые являются частью мукозальной иммунной системы, располагают рецепторами, которые используются для регуляции профессиональных иммунных клеток. Экспрессируя ряд TLR, они участвуют во врожденном иммунитете. Интестинальные клетки стромы могут оказывать иммуносупрессивное или иммуностимулирующее влияние, что связано с микроокружением. Интестинальная экология носит динамический характер и зависит от содержания цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и TLR-лигандов. Стромальные клетки играют важную роль в развитии репаративных процессов интестинальной слизистой оболочки, которые направлены на ликвидацию повреждения и возобновление ее функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 20 (3): 9—18.
2. Базо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. "Фибробласт" — специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимального происхождения. *Цитология*. 2010; 52 (2): 99—109.
3. Бобро Л.П. Фибробласты и их значение в тканевых реакциях. *Архив патологии*. 1990; 52 (12): 65—8.
4. Буверов А.О., Ивашкин В.Т. Перспективы и проблемы применения стволовых клеток в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (6): 4—11.
5. Князев О.В., Конопляников А.Г., Лазебник Л.Б., Румянцев В.Г. Перспектива использования мезенхимальных стволовых клеток у больных с патологией органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; (6): 64—78.
6. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И. и др. Успешное применение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток у больного с язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 4: 112—5.
7. Лазебник Л.Б. Биологическая терапия болезней органов пищеварения. *Терапевтический архив*. 2011; 83 (2): 5—8.
8. Лазебник Л.Б., Конопляников А.Г., Князев О.В. и др. Использование аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костно-мозгового происхождения в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2010; 82 (2): 38—43.
9. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
10. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: Известия; 2009.
11. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина; 1981.
12. Фриденштейн А.Я., Гайлахян Р.К., Лалыкина К.С. О фибробластоподобных клетках в культурах кровяных тканей морских свинок. *Цитология*. 1970; 12: 1147—55.
13. Юдинцева Н.М., Блинова М.И., Панаев Г.П. Особенности организации цитоскелета у фибробластов нормальной, рубцовой и эмбриональной кожи человека, распластавших на белках внеклеточного матрикса. *Цитология*. 2008; 50 (10): 861—7.
14. Ярыгин В.Н. Тканевые клеточные системы — основа биомедицинских клеточных технологий нового поколения: контуры идеологии. *Вестник РАМН*. 2004; 9: 12—9.
15. Beck P.L., Rosenberg I.M., Xavier R.J. et al. Transforming growth factor-beta mediates intestinal healing and susceptibility to injury in vitro and in vivo through epithelial cells. *Am. J. Pathol.* 2003; 162: 597—608.
16. Bergers G., Song S. The role of pericytes in blood — vessel formation and maintenance. *Neuro-Oncol.* 2005; 7: 452—64.
17. Brandtzaeg P. "ABC" of mucosal immunology. *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* 2009; 178: 8097—106.
18. Brittan M., Wright N.A. Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development. *Gut*. 2004; 53: 899—910.
19. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* 1991; 9: 641—50.
20. Chang H.Y., Chi Jen-Tsan, Dudoit S. et al. Diversity, topographic differentiation and position memory in human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (20): 12877—82.
21. De Wever O., Demetter P., Mareel M., Bracke M. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int. J. Cancer*. 2008; 123: 2229—38.
22. Denning T.L., Wang Y.-C., Patel S.R. et al. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 1086—94.
23. Douglass A., Wallace K., Koruth M. et al. Targeting liver myofibroblasts: a novel approach in antifibrogenic therapy. *Hepatology*. 2008; 2: 405—15.
24. Emura M., Ochiai A., Horino M. et al. Development of myofibroblasts from human bone marrow mesenchymal stem cells cocultured with human colon carcinoma cells and TGF beta 1. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 2000; 36: 77—80.
25. Fiocci C., Ina K., Danese S., Leite A. et al. Alteration of mesenchymal and endothelial cells in inflammatory bowel diseases. *Adv. Exp. Biol.* 2006; 579: 168—76.
26. Furuya S., Furuya K. Subepithelial fibroblasts in intestinal villi: roles in intercellular communication. *Int. Rev. Cytol.* 2007; 264: 165—223.
27. Haniffa M.A., Wang X.N., Holtick U. et al. Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells. *J. Immunol.* 2007; 179: 1595—604.
28. Kolodick J.E., Peters-Golden M., Laros J. et al. Prostaglandin E2 inhibits fibroblast to myofibroblast transition via E-prostanoid receptor 2 signaling and cyclic adenosine monophosphate elevation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: 537—44.
29. Krueger M., Bechman I. CNS pericytes: concepts, misconception, and a way out. *Glia*. 2010; 58: 1—10.
30. Lansoni G., Roda G., Belluzzi A. et al. Inflammatory bowel disease: moving toward a stem cell-based therapy. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (29): 4616—26.
31. Maby E.L., Hajjami H., Ame-Thomas P., Pangault C. et al. Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res.* — 2009; 69: 3228—37.
32. McRaig B.C., Hughes K., Tighe P.J., Mahida Y.R. Differential expression of TGF- β isoforms by normal and inflammatory bowel diseases intestinal myofibroblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002; 282: 172—83.
33. Medzhitov R., Janeway C.Jr. The Toll-receptor family and microbial recognition. *Trends Microbiol.* 2000; 8: 452—6.
34. Mifflin R.C., Pinchuk I.V., Saada J.I., Powell D.W. Intestinal myofibroblasts: targets for stem cell therapy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011; 300: 684—96.
35. Otte J.M., Rosenberg I.M., Podolsky D.K. Intestinal myofibroblasts in innate immune responses of the intestine. *Gastroenterology*. 2003; 124: 1866—78.
36. Pinchuk I.V., Beswick E.J., Saada J.I. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 production by intestinal myofibroblasts in response to staphylococcal enterotoxin A: relevance to staphylococcal enterotoxigenic disease. *J. Immunol.* 2007; 178: 8097—106.
37. Pinchuk I.V., Saada J.I., Beswick E.J. et al. PD-1 ligand expression by human colonic myofibroblasts/fibroblasts regulates CD4⁺ T-cell activity. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1228—37.
38. Pinchuk I.V., Mifflin R.C., Saada J.I., Powell D.W. Intestinal mesenchymal cells. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010; 12: 310—8.
39. Powell D.W., Mifflin R.C., Valentich J.D. et al. Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999; 277: 183—201.