

# УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Иванова В. Ф., Костюкевич С. В.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

## ULTRASTRUCTURE OF PLASMA CELLS IN MUCOUS MEMBRANE OF DIGESTION ORGANS IN PATHOLOGY

Ivanova V.F. Kostyukovich S.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Иванова В. Ф.** — сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории

**Костюкевич С. В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии

**Иванова**

**Валентина Федоровна**

Ivanova Valentina F.

vi1202@mail.ru

### Резюме

В работе с помощью электронного микроскопа JEM-100S изучены реактивные изменения в плазматических клетках слизистых оболочек органов пищеварения (антральный отдел желудка, двенадцатиперстная, ободочная и ампула прямой кишки) 30 больных с различной патологией (гастродуоденит, синдром раздраженной кишки, болезнь Крона). На ультраструктурном уровне проведен подсчет количества плазматических клеток в ободочной кишке 6 больных с синдромом раздраженной кишки и у 3 пациентов без признаков патологии во всех отделах толстой кишки (контроль).

В результате проведенного исследования впервые показаны: ультраструктурные изменения в плазматитах в период их функциональной активности, связанной с выработкой иммуноглобулинов (антител) в ответ на воздействие антигенов; два способа отделения иммуноглобулиновых комплексов от плазматических клеток; строение иммуноглобулиновых комплексов свободно расположенных в рыхлой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки. У всех обследованных больных наблюдалось увеличение содержания активно функционирующих плазматитов. Получены достоверные данные об увеличении количества плазматитов в слизистой оболочке ободочной кишки при синдроме раздраженной кишки.

**Ключевые слова:** плазматические клетки, гастроэнтерология, ультраструктура.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 101–106

### Summary

By the JEM-100S electron microscope, reactive changes in the plasma cells of the mucous membranes digestive organs (antrum stomach, duodenum, colon and ampulla of the rectum) were studied 30 patients with various pathologies (gastro-duodenitis, irritable bowel syndrome, Crohn's disease). At the ultrastructural level, the number of plasma cells in the colon of 6 patients with irritable bowel syndrome was counted and in 3 patients without signs of pathology in all parts of the colon (control).

As a result of the study, the following are shown for the first time: ultrastructural changes in plasmacyttes during their functional activity associated with the production of immunoglobulins (antibodies) in response to the effect of antigens; Two ways to separation immunoglobulin complexes from plasma cells; The structure of immunoglobulin complexes freely located in the loose connective tissue of the proper mucous plate. All the patients examined had an increase in the content of active plasmacyttes. The reliable data on an increase in the amount of plasmacytes in the colon mucosa with irritable bowel syndrome have been obtained.

**Key words:** plasma cells, gastroenterology, ultrastructure.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 101–106

Интерес к плазматическим клеткам возрос после установления их роли в иммуногенезе как источнике образования иммуноглобулинов (антител). Наличие лимфоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки подтверждает участие иммунной системы в развитии воспалительных реакций в ней и, по мнению ряда авторов, служит одним из показателей неблагоприятного течения заболевания [1, 2, 3].

Органы пищеварения подвергаются прямому воздействию различных антигенов (бактерии, вирусы, пищевые антигены и др.). Для защиты в организме имеется иммунная система общего (селезенка, лимфатические узлы, миндалины и др.) и местного назначения в виде иммунокомпетентных клеток, в число которых входят плазматциты [4, 5]. Они образуются из В-лимфоцитов и располагаются в органах иммунной системы и значительная их часть распределена в рыхлой соединительной ткани слизистых оболочек органов различных систем организма [6, 7].

Основой гуморального иммунитета является дифференцировка В-лимфоцитов в секретирующие антитела плазматические клетки. По этому вопросу в последнее время (15–20 лет) опубликовано большое количество работ, посвященных определению роли плазматических клеток для диагностики заболевания и тяжести их течения в органах пищеварительной системы при различных клинических проявлениях [8, 16]. В органах пищеварения выявлены три популяции плазматических клеток у здоровых и больных пациентов. У здоровых – 72 %

плазматцитов вырабатывают только IgA, у 18 % – двойное содержание IgA/IgG или IgG [9].

При клинических и экспериментально вызванных патологических состояниях в органах пищеварения в основном отмечают увеличение в слизистой оболочке количества лимфоцитов и особенно плазматцитов, а также увеличение содержания антител, выделяемых данными клетками [10, 11, 12]. Исследования, посвященные изучению субмикроскопического строения плазматцитов в период их функциональной активности, нашли отражение в немногочисленных исследованиях, выполненных на экспериментальных животных [10, 11] и полученных при клиническом обследовании больных [1, 2, 3, 7]. В них, помимо увеличения количества плазматцитов, описаны увеличение в цитоплазме гранулярной цитоплазматической сети, вырабатывающей иммуноглобулины, и нарушения характерные для деструктивных и метаболитических изменений. О нахождении плазматцитов в различном функциональном состоянии говорится в основном на основании выявления среди них светлых и темных клеток [7, 13]. Изменения же субмикроскопического строения плазматцитов в слизистых оболочках органов пищеварения при переходе их из состояния покоя к активной выработке и выведению иммуноглобулинов в опубликованных исследованиях не нашли отражения.

**Цель работы** – изучение субмикроскопического строения плазматцитов слизистой оболочки органов пищеварения при различных видах патологии.

## Материал и методы исследования

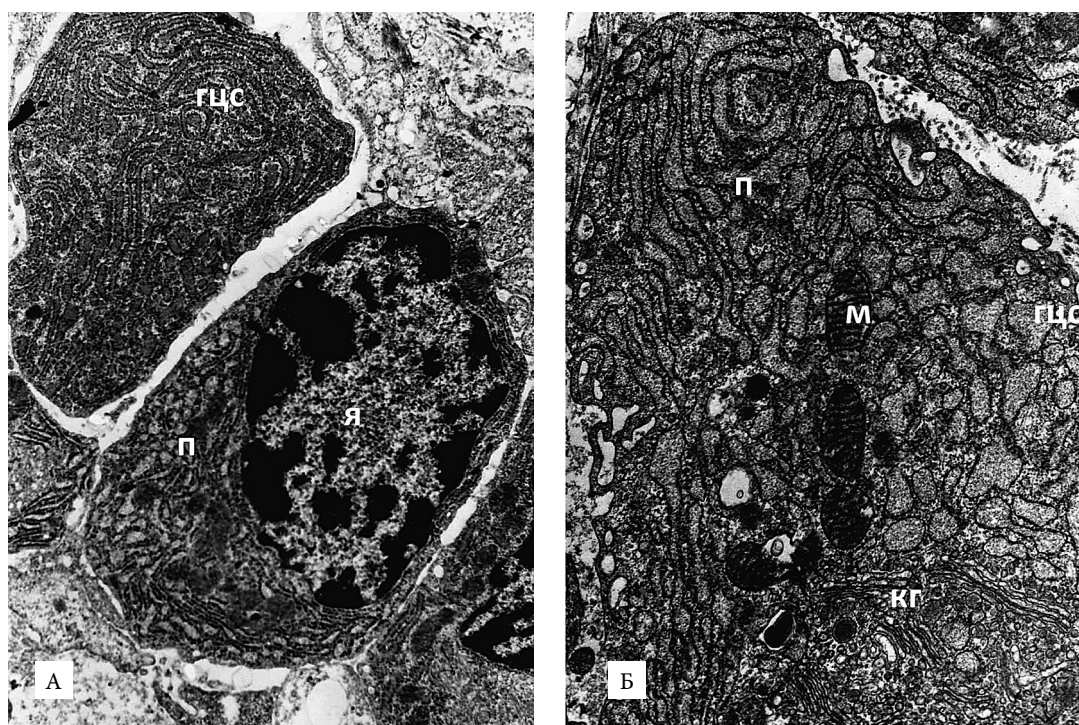
Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из различных отделов органов пищеварения (желудок, двенадцатиперстная, ободочная и прямая кишка) от больных (возраст от 25 до 62 лет) с диагнозами: гастродуоденит, синдром раздраженной кишки (СРК), болезнь Крона. Всего обследовано 30 больных. Клинический диагноз поставлен на основании клинико-анамнестических данных, а также результатов лабораторного и инструментального (фиброгастроскопия, колоноскопия) исследований. Материал биопсий фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида с последующей дофиксацией в 1 % растворе четырехоксида осмия и заливали в аралдит М. Ультратонкие срезы, полученные с помощью ультратома LKB-III (Швеция), контрастировали насыщенным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM – 100S (Япония). Определение количества

плазматических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки ободочной кишки было проведено с помощью электронного микроскопа в 6-и биопсиях, полученных от пациентов с синдромом раздраженной кишки. Контролем служили биопсии из того же отдела толстой кишки 3-х пациентов с неподтвержденным диагнозом патологии в толстой кишке при колоноскопии и ультратруктурном исследовании слизистой оболочки. Подсчет плазматических клеток производили на квадрат сетки, на которую помещаются ультратонкие срезы (площадь квадрата 0,27 мкм<sup>2</sup>, определена в световом микроскопе) при увеличении микроскопа 7000. У больных с СРК подсчет плазматцитов проводили в 136, а в контроле – в 74 полях зрения электронного микроскопа. Статистическая обработка количественных показателей проводилась с учетом значимости различий по критерию Стьюдента при  $P \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

У всех обследованных больных в слизистой оболочке органов пищеварения наблюдается отек, который имеет место в эпителии и собственной пластинке. В эпителии, помимо выраженного в различной степени отека наблюдаются дистрофические и деструктивные изменения, в его экзокринных и эндокринных клетках. В одних участках отек

эпителия слабо выражен и представлен небольшими расширениями межклеточных промежутков в его базальной части, в других – он более выражен, и эпителиоциты разведены между собой на значительном расстоянии друг от друга. Связь между ними сохраняется за счет контакта узких выростов из боковых поверхностей цитоплазмы



**Рисунок 1.**  
Слизистая оболочка антрального отдела желудка больных с гастродуоденитом (а, б). П – плазмоцит, Я – ядро, ГЦС – гранулярная цитоплазматическая сеть, М – митохондрия, КГ – комплекс Гольджи.  
Ув.: а – 14000, б – 20000.

эпителиоцитов. Межклеточные контакты (десмосомы и плотные соединения) в апикальной части эпителиоцитов в большинстве случаев без видимых нарушений. В собственной пластинке слизистой оболочки отек рыхлой соединительной ткани сопровождается увеличением в ней количества лимфоцитов и особенно плазматических клеток, а также изменением структуры эндотелия кровеносных капилляров. В большинстве эндотелиоцитов цитоплазма содержит многочисленные пиноцитозные пузырьки, что свидетельствует о повышении транспорта жидкости через эндотелий.

Плазматические клетки распределяются в собственной пластинке неравномерно, чаще всего они локализованы группами по 3–7 клеток в поле зрения электронного микроскопа и различаются строением. При подсчете числа плазматических клеток в слизистой оболочке ободочной кишки у больных с СРК на один квадрат сетки приходится  $3,4 \pm 1,3$  плазматита, в контроле –  $0,3 \pm 0,1$ . Плазматиты в собственной пластинке слизистой оболочки у всех обследованных больных различаются строением. Среди них можно встретить клетки, находящиеся в состоянии покоя и на различных стадиях их функциональной активности. В плазматитах, находящихся в состоянии покоя (рис. 1, а) большую часть цитоплазмы занимает ядро округлой формы с ровными или слегка волнистыми контурами. Гетерохроматин в виде крупных скоплений прилежит к внутренней ядерной мембране. Цитоплазма содержит

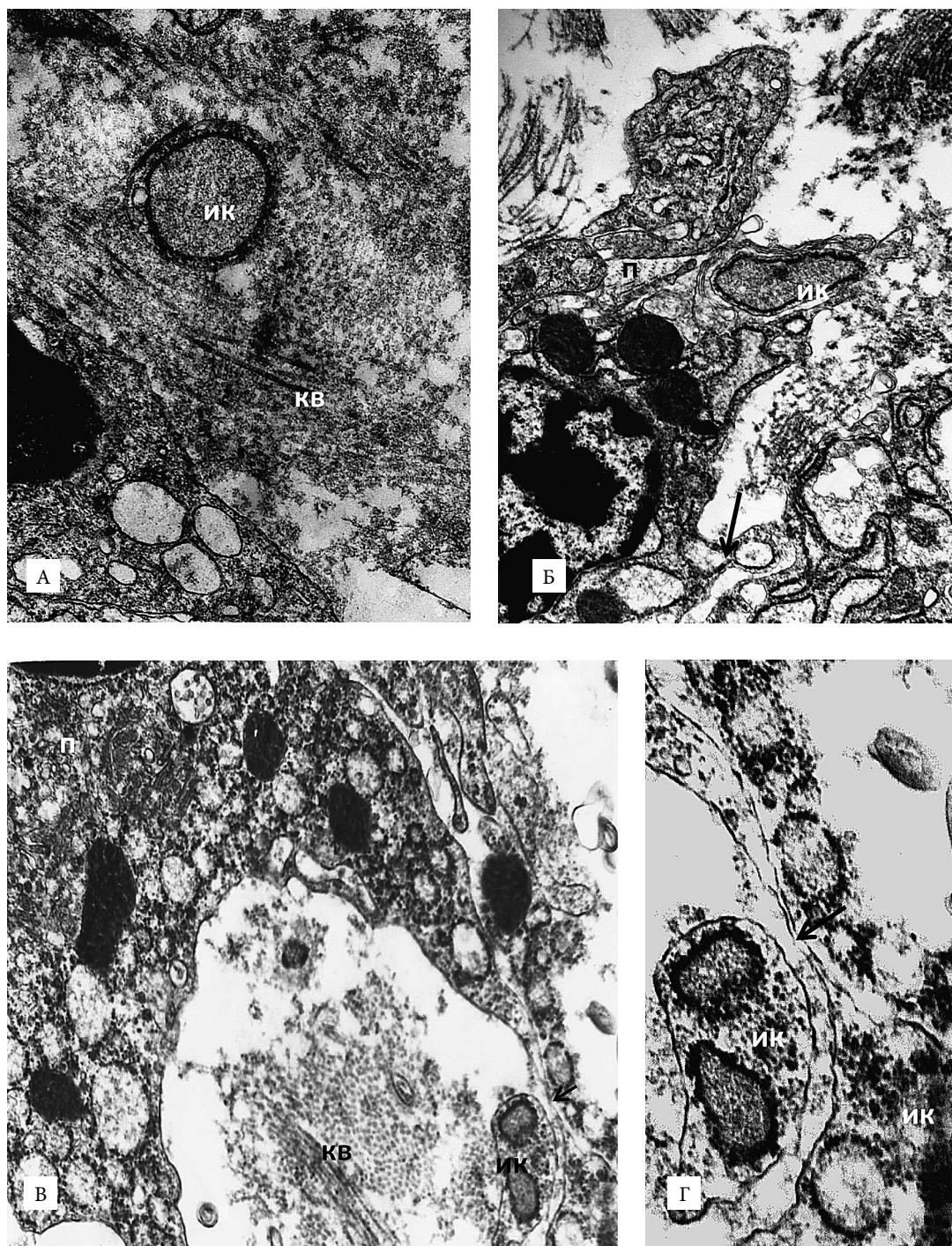
многочисленные узкие каналцы гранулярной цитоплазматической сети, заполненной мелко зернистым веществом (иммуноглобулин) умеренной электронной плотности. Комплекс Гольджи слабо развит и занимает небольшие участки цитоплазмы вблизи ядра. Митохондрии овальной формы с параллельно расположенными кристами также располагаются вблизи ядра.

При вступлении плазматитов в состояние активного функционирования (начальная стадия), выраженные субмикроскопические изменения наблюдаются в цитоплазме (рис. 1, б). Клетки резко увеличиваются в размере. На их поверхности появляются различной величины выросты и впячивания цитоплазмы. В каналах гранулярной цитоплазматической сети появляются вакуолярные расширения, которые заполнены иммуноглобулином. Комплекс Гольджи занимает значительные участки цитоплазмы. В строении ядер выраженных изменений не наблюдается.

Кроме описанных плазматитов, у всех обследованных больных большую их часть составляют элементы, находящиеся в состоянии активного образования иммуноглобулина (антител) и выведения его в межклеточную среду (рис. 2) На срезах можно проследить различные стадии выведения иммуноглобулина из плазматитов, который в вакуолях гранулярной цитоплазматической сети располагается неравномерно. Его гранулы могут плотно прилежать друг к другу, или же они лежат рыхло, и между ними видны просветленные участки. От плазматических клеток отделяются и свободно располагаются в межклеточной среде рыхлой соединительной ткани различной величины участки цитоплазмы – иммуноглобулиновые комплексы, состоящие из вакуолей гранулярной цитоплазматической сети, заполненных иммуноглобулином. Одни иммуноглобулиновые комплексы окружены узким участком цитоплазмы и плазматической мембраной, вакуоли гранулярной цитоплазматической сети в них содержат большое количество иммуноглобулина, а с ее мембраной связаны многочисленные рибосомы. На рис. 2, в, г можно видеть отделение иммуноглобулинового комплекса от плазматита. Он еще связан узким перешейком с плазматической клеткой, которая

**Рисунок 2.**

Собственная пластинка слизистой оболочки желудка (а, в), двенадцатиперстной кишки (г) больных с гастродуоденитом, ободочной кишки больных с СРК (б). Ик – иммуноглобулиновый комплекс, КВ- коллагеновые волокна, стрелка – место соединения иммуноглобулинового комплекса с плазмоцитом. Остальные обозначения те же, что на рис 1. Ув.: а – 28000, б, в – 20000, г – 40000.

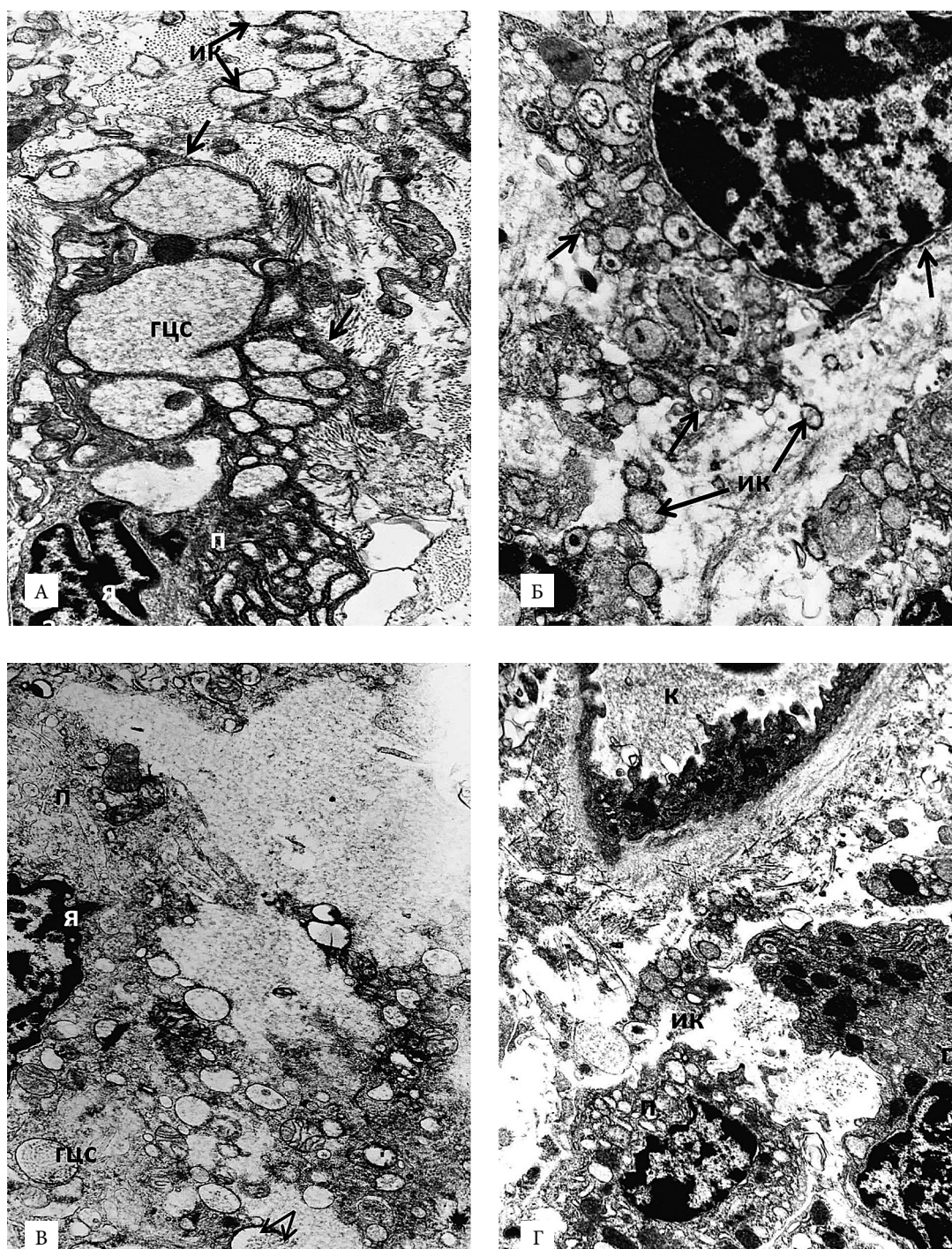


сохраняет плазматическую мембрану на всем ее протяжении. Другие иммуноглобулиновые комплексы отделяются от плазматических клеток, не сохраняя плазматической мембраны (рис. 3). Они могут быть представлены в межклеточной среде рыхлой соединительной ткани одной вакуолью гранулярной цитоплазматической сети, заполненной иммуноглобулином, с мембраной которой нередко связано уменьшенное количество рибосом, или целой их группой с обрывками цитоплазмы. В этом случае при отделении иммуноглобулинового комплекса на поверхности плазматитов остаются значительные участки цитоплазмы, лишенные плазматической мембраны (рис. 3, а-в). Митохондрии в отделяющихся

участках цитоплазмы встречаются редко. В некоторых клетках ядро после отделения большого количества иммуноглобулиновых комплексов контактирует с окружающей его межклеточной средой только ядерной оболочкой (рис. 3, б).

В ядрах плазматитов, находящихся в состоянии повышенной функциональной активности, наблюдается небольшое набухание кариоплазмы и появляются глубокие впячивания ядерной оболочки (рис. 3, а), что указывает на увеличение их поверхности и также является показателем функциональной активности клеток. В активно функционирующих плазматитах изредка встречаются фагосомы. Иногда у больных встречаются плазматические клетки (рис. 3, в), в цитоплазме





**Рисунок 3.** Собственная пластинка слизистой оболочки ободочной кишки (а, б) больных с СРК и прямой кишки (в, г) при болезни Крона. Стрелка – участки цитоплазмы, лишенные плазматической мембраны, двойная стрелка – вакуоль гранулярной цитоплазматической сети с разрушенной мембраной, остальные обозначения те же, что на рис 1, 2. Ув.: а – 20000, б – 14000, г – 11000.

которых видны значительные участки, лишенные органелл и заполненные мелко гранулированным веществом, которое по размеру гранул и их электронной плотности сходно с таковым в полостях гранулярной цитоплазматической сети. В этой же

клетке видна вакуоль, мембрана которой частично разрушена и из нее иммуноглобулин выходит в цитоплазму. Отделившиеся иммуноглобулиновые комплексы располагаются по всей собственной пластинке и вблизи капилляров (рис. 3, г).

## Обсуждение полученных данных

Исследование показало, что у всех обследованных больных с различной патологией органов пищеварения наблюдается увеличение в собственной пластинке слизистой оболочки плазматических клеток, большинство из которых находится в состоянии активного образования и выведения

в окружающую среду иммуноглобулинов. Клетки в состоянии покоя у всех обследованных больных встречаются в небольшом количестве. В результате проведенного исследования установлено, что выведение из плазматических клеток иммуноглобулинов (антител) осуществляется в результате

отделения от них участков цитоплазмы – иммуноглобулиновых комплексов, о которых без описания их строения и способа образования, упоминается в двух работах [14, 7]. При первом способе образования иммуноглобулиновых комплексов, отделяясь от плазмocyта, сохраняют на своей поверхности плазматическую мембрану и узкий ободок цитоплазмы, и имеют строение характерное для вакуолей гранулярной цитоплазматической сети на начальной стадии активного синтеза антител, а плазмocyты сохраняют целостность плазматической мембраны на всей клеточной поверхности. Отделившиеся комплексы такого строения, видимо, сохраняются в слизистой оболочке более длительное время. При втором способе их образования вакуоли гранулярной цитоплазматической сети содержат уменьшенное количество иммуноглобулина, иногда они выглядят оптически пустыми, и с их мембранами связано уменьшенное число рибосом. При этом способе от плазмocyтов отделяется большое количество иммуноглобулиновых

комплексов без плазматической мембраны или с ее обрывками, а цитоплазма на значительной поверхности клетки остается лишенной плазматической мембраны. Оба способа выведения иммуноглобулина у всех больных имели место, определить преобладание того или другого способа отделения комплексов в зависимости от заболевания не удалось. Различия имелись только в степени развития этих процессов как при различных патологических состояниях, так и при одном и том же диагнозе, что, по-видимому, объясняется индивидуальными особенностями пациентов и тяжестью заболевания. Возможно, различия в способах образования иммуноглобулиновых комплексов определяются тем, какие плазмocyты находятся в состоянии активного синтеза и выведения антител, так как в органах пищеварения среди них выявлены по типу вырабатываемого иммуноглобулина 3 популяции [9, 16], а по продолжительности жизни – долгоживущие (клетки памяти) и короткоживущие клетки [15, 16].

## Литература

1. Михалева Л. М., Бархина Т. Г., Шаповалов В. Д., Лусс Л. В. и соавт. Ультраструктурные аспекты клеточных популяций мягких тканей десны при хроническом воспалительном процессе. *Арх. патол.*, 2001, т. 63, № 6, сс. 15–21.
2. Михалева Л. М., Шаповалов В. Д., Бархина Т. Г. Электронно-микроскопическая характеристика плазматических клеток при хроническом пародонтите. *Иммунология*, 2003, № 2, сс. 70–74.
3. Aust D. E. [Histopathology of microscopic colitis]. *Pathology*, 2012, vol. 33, Suppl. 2, pp. 221–224.
4. Быкова В. П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек. *Арх. патол.*, 1995, т. 57, № 1, сс. 11–15.
5. Гусейнова С. Т., Гусейнов Т. С., Межидов С. Н. Морфологические аспекты иммунных структур желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). *Журнал фундаментальных исследований*, 2009, № 8, сс. 54–55.
6. Аминова Г. Г. Морфологическая характеристика защитных структур слизистых оболочек. *Морфология*, 2013, т. 143, № 2, сс. 58–63.
7. Зюзя Ю. Р., Бархина Т. Г., Пархоменко Ю. Г., Черников В. П. Гистологические и ультраструктурные изменения в клетках легких при ВИЧ-инфекции в сочетании с туберкулезом. *Арх. патол.*, 2015, т. 77, № 1, сс. 23–29.
8. Garcia-Manteiga J. M., Mari S., Godejohann M., et al. Metabolomics of B to plasma cell differentiation. *J. Proteome*, 2011, vol. 10(9), pp. 4165–4170.
9. Buckner C. M., Moir S., Kardava L., Ho J. et al. CXCR4/IgG-expressing plasma cells are associated with human gastrointestinal tissue inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, vol. 133(6), pp. 1676–1685.
10. Иванова Е. А. Реакция лимфоидных образований тощей кишки у крыс при стрессорном воздействии. *Морфология*, 2011, т. 139, № 2, сс. 45–48.
11. Przybylska-Gornowicz B., Tarasiuk M., Lewczuk B. et al. The effects of low doses of two Fusarium toxins, zearalenone and deoxynivalenol on the pig jejunum. A light and electron microscopic study. *Toxins (Basel)*, 2015, vol. 7 (11), pp. 4684–4705.
12. Cupi M. L., Sarra M., Marafini I. et al. Plasma cells in the mucosa of patients with inflammatory bowel disease produce granzyme B and possess cytotoxic activities. *J. Immunol.*, 2014, vol. 192(12), pp. 6083–6091.
13. Азанчевская С. В., Новикова В. П., Иванова В. Ф. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита у детей. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии*, 2008, № 4, сс. 97–99.
14. Pengo N., Scolari M., Oliva L., et al. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14(3), pp. 298–305.
15. Pengo N., Scolari M., Oliva L. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production. *Nat. Immunol.*, 2013, vol. 14(3), pp. 298–305.
16. Radbruch A., Muehlinghaus G., Luger E. O., et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 6 (10), pp. 741–750.