

Podstawy immunologii przewodu pokarmowego

KRZYSZTOF ROMAŃSKI

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Romański K.

Principles of gastrointestinal immunology

Summary

Beside the variety of environmental and neurohormonal factors regulating the gastrointestinal function, microbes and parasites can also modulate this function. Their influences can be harmful, thus the gastrointestinal tract is equipped with numerous specific or unspecific defense mechanisms. While the gastric acid secretion in the stomach, gastrointestinal mucosal continuity, or some adaptation mechanisms are unspecific ones, the immunological gastrointestinal system comprises a cluster of specific defense mechanisms. The identification, binding and neutralization of the aforementioned antigens serves as its principal role. The immunological system is well developed in the gastrointestinal tract and might be understood as the main barrier protecting the organism against the infectious factors. The gastrointestinal immunological system is localized mainly in subepithelial space, where the lymphocytes and a substantial amount of immunoglobulin A are present. Secretory immunoglobulin A also occurs in the intestinal lumen and is able to block the adhesion of antigen proteins to intestinal epithelium. However, the portion of antigens passing the gut epithelium migrating into the subepithelial space where it is neutralized, at least in part, can spread over the body in at least three different pathways: to Peyer patches and then toward the mesenteric lymph nodes and finally to a lymph, directly to the lymphatic vessels of intestinal villus or to the mesenteric veins. In addition, the antigens evoke various immunological reactions. Gastrointestinal immunological processes can be amplified (sensitization) or hampered (tolerance). The nervous system can also participate in immunological reactions linked with the gastrointestinal tract. Thus, in the gastrointestinal tract and also in the nervous system exist clear relationships between their basic functions and immunological processes.

Keywords: gastrointestinal tract, immunology

Jelito, nie licząc skóry, stanowi największy narząd układu pokarmowego, zatem liczne procesy w nim zachodzące mają istotne znaczenie dla funkcjonowania całego organizmu. Mimo że jelito nie komunikuje się bezpośrednio z otoczeniem, podlega jego wpływom w sposób pośredni, zwłaszcza poprzez napływającą z żołądka treść pokarmową. Dlatego błędy żywieniowe odbijają się niekorzystnie na jego funkcji. Dotyczy to, z jednej strony, nieprawidłowej objętości i składu chemicznego pokarmu, którego składniki mogą być także alergenami, a z drugiej – drobnoustrojów, które mogą przedostawać się przez barierę żołądkową. W normalnych warunkach większość drobnoustrojów, a także i pasożytów lub ich jaj, ulega zabiciu przez sok żołądkowy i jest trawiona w dwunastnicy. Dlatego początkowy odcinek jelita jest niemal sterylny. W dalszych odcinkach jelita cienkiego liczba bakterii znacznie wzrasta, osiągając apogeum w jelicie biodrowym; w jelicie grubym znajduje się już ogromna liczba rozmaitych drobnoustrojów, w szczególności bakterii i pierwotniaków. Są to organizmy *in principio* saprofityczne (fizjologiczne) (10, 25), a także kome-

salowe (komensaliczne), czyli dla organizmu obojętne (11, 21). Liczba bakterii w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego utrzymuje się we względnie stałych granicach, co jest uzależnione zwłaszcza od diety i motoryki przewodu pokarmowego (20, 25). Jednakże w pewnych, niekorzystnych warunkach ich profil może się zmieniać w niepożądanym dla gospodarza kierunku (4). Dlatego w jelicie występuje oddzielny układ immunologiczny, który przede wszystkim ma zapobiegać infekcjom. Jest on w jelicie na tyle rozbudowany, że uważa się go za największą część układu immunologicznego w organizmie (27). Pojawiają się już jego opisy także w języku polskim (15, 29). Nie wykazuje on reakcji na substancje nieszkodliwe, antygeny pokarmowe czy też antygeny bakterii występujących w przewodzie pokarmowym w warunkach fizjologicznych (7). Zaburzenia funkcji układu immunologicznego jelita mogą znacznie ułatwiać powstawanie zaburzeń w całym organizmie i nasilać oddziaływanie antygenów, w tym także alergenów, gdyż alergie stanowią integralną część zaburzeń dotyczących układu immunologicznego.

Bariera mechaniczna w jelicie

Aby układ immunologiczny mógł w jelicie skutecznie funkcjonować, niezbędne jest istnienie bariery mechanicznej zapobiegającej m.in. wnikaniu bakterii do wnętrza organizmu, a tym samym „ucieczce” antygenów bakteryjnych przed ekspresją wobec układu immunologicznego jelita. Podstawową strukturę bariery mechanicznej stanowi nabłonek jelitowy określany jako fizyczna bariera nabłonkowa (22). Należy do niej także warstwa śluzu, zwłaszcza w jelicie grubym, złuszczenie się nabłonka jelitowego oraz perystaltyka jelit. Mechanizmy te zaliczane są do tzw. odporności wrodzonej (7). Bariera nabłonkowa w omawianym zakresie (ochrona przeciwbakteryjna) może być uznana za szczelną, choć nie jest ona całkowicie nieprzepuszczalna. Po urodzeniu nabłonek jelitowy jest znacznie bardziej przepuszczalny dla dużych cząsteczek (białek) niż w wieku późniejszym. Enterocyty są złączone tzw. szczytowymi kompleksami złączeniowymi, w skład których wchodzi tzw. ciasne złącza oraz złącza przylegające (15). Ciasne złącza są przepuszczalne jedynie dla niedużych cząsteczek nie przekraczających 5-6 Å w obrębie kosmków jelitowych i 50-60 Å w obrębie krypt jelitowych (16). Dotyczy to substancji hydrofilowych, gdyż przepuszczalność nabłonka jelitowego dla substancji hydrofobowych jest większa. Pomimo stałej wymiany (odnowy) enterocytów ograniczona przepuszczalność nabłonka jelitowego jest utrzymywana na względnie stałym poziomie, aczkolwiek podlega ona wpływom mechanizmów regulujących (16, 24). Patogenne bakterie i substancje toksyczne mogą uszkadzać struktury nabłonka jelitowego i zwiększać jego przepuszczalność w taki sposób, że do krwi mogą tą drogą wnikać nawet całe bakterie (sepsa). Dochodzi wtedy równocześnie do zaburzeń transportu jelitowego i upośledzenia innych funkcji nabłonka (8, 15, 19, 29).

Adaptacja przewodu pokarmowego do zmienionych warunków

Rodzaj pokarmu u większości gatunków ssaków jest bardzo zróżnicowany, co rzutuje na warunki w świetle przewodu pokarmowego. Zatem adaptacja przewodu pokarmowego do rodzaju i objętości pobieranego pokarmu, a także innych czynników (5) zachodzi w sposób ciągły i jej intensywność zależy od stopnia zmieniających się warunków w jego świetle. Odpowiedzią na zmianę warunków lokalnych może być okresowa zmiana czynności przewodu pokarmowego, zwłaszcza wydzielania, motoryki czy wchłaniania. Zmianom tym mogą również towarzyszyć przejściowe zmiany strukturalne, obejmujące najczęściej błonę śluzową (5) lecz w pewnych warunkach także warstwę mięśniową (6). Dla uproszczenia i lepszego zrozumienia tego złożonego w sumie zjawiska wyróżnia się zasadniczo 2 typy odpowiedzi adaptacyjnej jelita, a ściślej – jego błony śluzowej (6). Typ I, zwany fizjo-

logicznym lub rzeczywistym rodzajem adaptacji, obejmuje procesy odwracalnej hiper- lub hipoplazji skutkującej zmianami wielkości kosmków jelitowych. Typ II zwany jest patologicznym, występuje w przebiegu różnych schorzeń lub po urazach i ma charakter zanikania, skracania lub znacznego przerostu kosmków jelita. Jednakże, w pewnych sytuacjach, np. żywieniowych, adaptacja może przebiegać bez zmian w strukturze błony śluzowej. Wówczas zmienia się głównie, na ogół nasila, czynność enterocytów. Opisane klasyczne mechanizmy adaptacyjne wiążą się zwykle ze zmianami dynamiki migracji komórek, a więc także z szybkością przebiegu poznawanych coraz lepiej procesów odnowy enterocytów (1, 24, 29).

Immunologia jelita

Częsta zmiana warunków środowiska lokalnego w jelicie powodowana czynnikami żywieniowymi, a także zmieniającym się cyklicznie stopniem nasilenia aktywności ruchowej powoduje, że błona śluzowa jelita styka się, choć w różnym stopniu z różnego rodzaju antygenami, czyli drobnoustrojami i innymi ciałami traktowanymi przez jelito jako obce. Zatem stykanie się błony śluzowej z różnego rodzaju antygenami traktowane jest jako zjawisko naturalne, czyli fizjologiczne (12), o ile jest utrzymywane w pewnych granicach. Wzrost ilości bakterii w jelicie cienkim (21) lub infekcja i nadmierne namnażanie się drobnoustrojów chorobotwórczych czy inwazja pasożytnicza stanowią przykłady przekroczenia tych granic. W tych warunkach jest zrozumiałe, że antybakteryjna, niespecyficzna bariera żołądkowa oraz inne mechanizmy obronne przewodu pokarmowego (13) w wielu przypadkach mogą nie wystarczyć do skutecznej ochrony jelita i całego organizmu przed zakażeniem i muszą istnieć bardziej wyspecjalizowane mechanizmy obronne. Wraz z rozwojem immunologii i pojawianiem się coraz bardziej dokładnych instrumentów badawczych, rozwinęła się także immunologia przewodu pokarmowego, a zwłaszcza jelita, tak w medycynie człowieka (12), jak i zwierząt (13, 26).

Układ immunologiczny w jelicie

Jelito dzięki kosmkom i mikrokosmkom posiada bardzo dużą powierzchnię. Z uwagi na obecność licznych bakterii błona śluzowa jelita jest stale narażona na stykanie się z bakteriami. Zatem rozmiar tego zjawiska jest bardzo duży, z czego wynikają dla jelitowego układu immunologicznego trudne i specyficzne zadania. Stąd i struktura układu immunologicznego jelita różni się zasadniczo od struktury ogólnoustrojowego układu immunologicznego (18). Jest on zlokalizowany głównie w obrębie błony śluzowej jelita, podobnie jak analogiczne układy immunologiczne obecne w obrębie błony śluzowej narządu oddechowego lub moczopłciowego. Biorąc pod uwagę rozległość powierzchni jelita, liczbę drobnoustrojów, z jakimi styka się błona śluzowa, a także stwierdzony fakt, że licz-

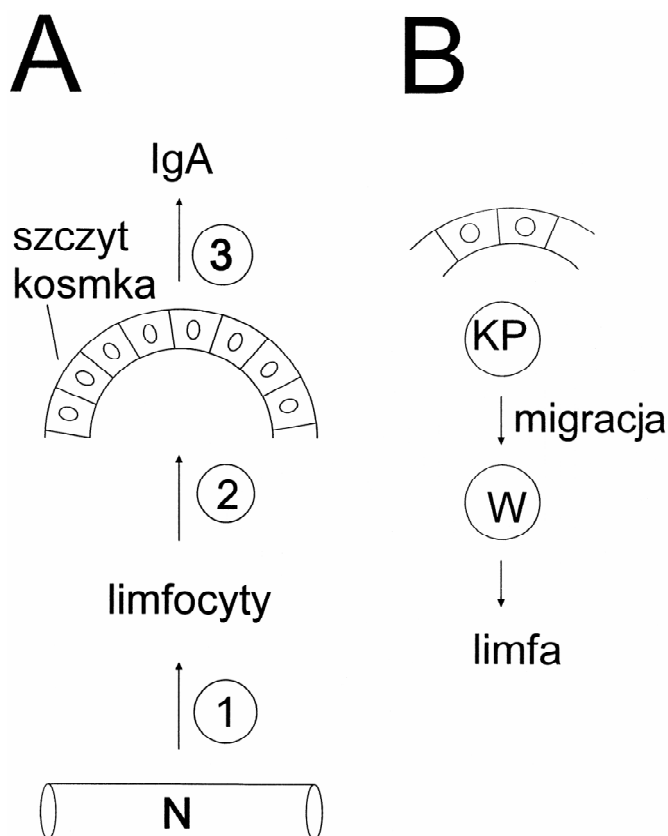
ba limfocytów oraz ilości wydzielanej w obrębie przewodu pokarmowego immunoglobuliny A (IgA) są większe niż we wszystkich pozostałych narządach limfoidalnych organizmu, można uznać, że układ immunologiczny jelita pełni najważniejszą w całym ustroju rolę obronną przeciwko inwazji drobnoustrojów patogennych (18). Ponadto wiadomo, że drobnoustroje patogenne mogą wnikać do wnętrza organizmu głównie przez błonę śluzową przewodu pokarmowego. Wynika z tego naturalna potrzeba istnienia sprawnego systemu zapobiegania tego rodzaju zjawiskom. Układ immunologiczny pełni w przewodzie pokarmowym dwa główne zadania. Pierwszym jest odróżnianie potencjalnie patogennych antygenów od niepatogennych i od komensalicznej flory i fauny przewodu pokarmowego oraz od antygenów pokarmowych. Drugim podstawowym zadaniem jest neutralizacja antygenów uznanych za szkodliwe lub potencjalnie szkodliwe czy niepotrzebne. Funkcjonowanie układu immunologicznego jelita jest w dużym stopniu uzależnione od antygenów docierających do jelita z początkowych odcinków przewodu pokarmowego. Wspomniane antygeny mogą stymulować lub hamować procesy immunologiczne w jelicie, ale także i w całym organizmie (2, 18).

Mechanizmy immunologiczne w jelicie

Można wyróżnić sekrecyjne i komórkowe mechanizmy immunologiczne w jelicie (4). Do mechanizmów sekrecyjnych należy głównie wydzielanie IgA (patrz niżej). Jednakże pewne znaczenie posiadają także IgM, IgG i IgE. IgM posiada zbliżone właściwości do IgA i podlega również procesowi sekrecyjnemu. IgG nie jest raczej wydzielana w obrębie nabłonka jelitowego, zatem jej obecność w świetle jelita wskazuje raczej na bezpośrednie pochodzenie z krwi. IgE jest typowym przeciwciałem obecnym w obrębie błony śluzowej narządu oddechowego i przewodu pokarmowego. Wydaje się, że węzły chłonne krezkowe stanowią główne jej źródło. Jak wiadomo, limfocyty T odpowiadają za mechanizmy odporności komórkowej i ich funkcja w jelicie polega na udziale w regulacji wytwarzania przeciwciał i migracji limfocytów. Ponadto uczestniczą w reakcjach cytotoksycznych, a więc – być może – także w rozpoznawaniu rodzaju antygeny.

Funkcjonowanie układu immunologicznego w jelicie

Nie są dobrze poznane szczegółowe mechanizmy rozróżniania antygenów przez układ immunologiczny przewodu pokarmowego. Podobnie niezbyt wiele wiadomo o funkcjonowaniu układu immunologicznego w innych narządach (18). Poznano natomiast przynajmniej niektóre sposoby neutralizacji antygenów. Stwierdzono, iż jelitowa IgA wykazuje zdolność zapobiegania adhezji antygenów do nabłonka jelita (18). Wytwarzana przez limfocyty B, a raczej przez komórki plazmatyczne jelitowa IgA różni się od większości cząsteczek IgA w surowicy i nazywana jest sekrecyjną IgA (12, 26). Wydzielana jest intensywnie złasz-

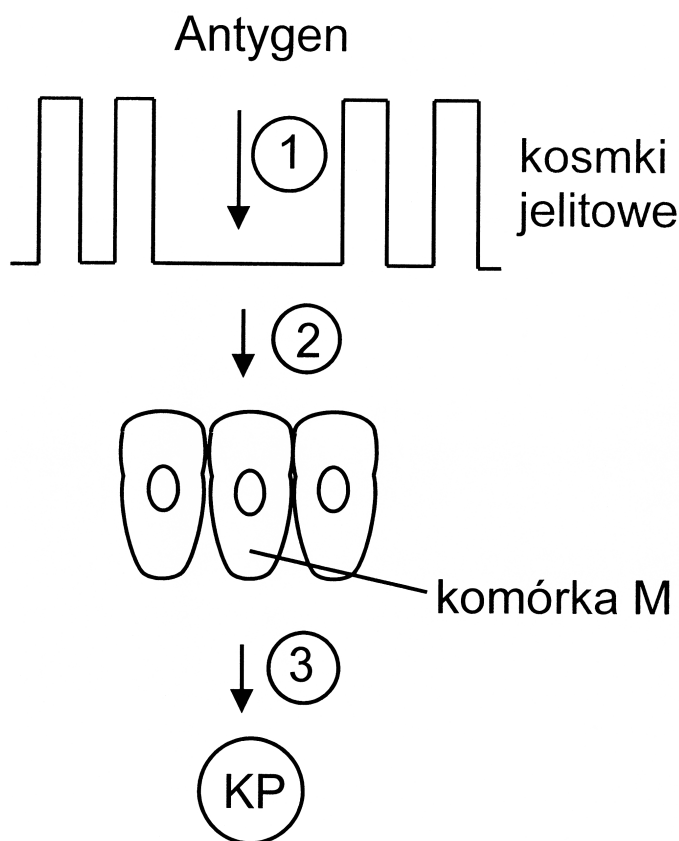


Ryc. 1. Drogi migracji limfocytów w obrębie przewodu pokarmowego (jelita). A – migracja z naczyń żylnych (1 etap migracji) do rejonu nabłonka jelitowego (etap 2) i ewentualnie dalej, do światła jelita (etap 3), gdzie mogą stanowić źródło immunoglobuliny A. B – migracja z kępek Peyera do węzłów chłonnych i w dalszej kolejności do limfy

Objaśnienia: N – naczynie krwionośne żyłne; KP – kępka Peyera; W – węzeł chłonny krezkowy. Inne objaśnienia w tekście

cza w tym odcinku, w którym jest niezbędna. Jej rola polega m.in. na neutralizacji toksyn bakteryjnych, aglutynacji mikroorganizmów i zapobieganiu ich przenikania przez nabłonek jelitowy (26, 28). Najbardziej przystosowaną do funkcjonowania w przewodzie pokarmowym zdaje się IgA2, która jest stosunkowo najbardziej oporna na czynniki działające w świetle jelita. Limfocyty B migrują z naczyń krwionośnych i limfatycznych lub z kępek Peyera w ich otoczenie lub na powierzchnię nabłonka jelitowego czy też w okolicę blaszki podstawnej (ryc. 1A). Z kolei wspomniane limfocyty, dojrzewające w kępkach Peyera i indukowane przez komórki dendrytyczne (17), mogą wędrować do węzłów chłonnych, a stamtąd do limfy i do krążenia ogólnego (ryc. 1B). Odwrotną drogę migracji wykazują antygeny. Mogą wnikać do układu immunologicznego z rejonu nabłonka jelitowego bezpośrednio poprzez przestrzeń podnabłonkową do kępek Peyera i do naczyń chłonnych (ryc. 2), mogą też wnikać w głąb kosmka jelitowego bezpośrednio do jego naczyń limfatycznych lub bezpośrednio do żył krezkowych, a następnie z krwią do wątroby (12).

Drugim mechanizmem wchłaniania antygenów celem ich neutralizacji jest ich pierwotne pochłanianie



Ryc. 2. Migracja antygeny ze światła jelita – rejon kosmków jelitowych do przestrzeni podnabłonkowej (1 etap migracji), a następnie do komórki M (etap 2) i do kępki Peyera (etap 3)
 Objaśnienia: jak w ryc. 1 i w tekście

przez wyspecjalizowane immunoepitelialne komórki nabłonka jelitowego, tzw. komórki M (błonowe). Mają one stosunkowo dużą zdolność pinocytozy, którym to sposobem mogą pochłaniać antygeny do przestrzeni podnabłonkowej, w pobliże kępek Peyera, gdzie znajduje się szereg komórek z wyspecjalizowanymi systemami degradacji antygeny, który zostaje uwalniany z komórek M (ryc. 2). Nie wyklucza to możliwości przechodzenia antygenów z komórek M do węzłów chłonnych lub limfy.

Odpowiedź immunologiczna w jelicie

Niezależnie od drogi wnikania antygeny w okolice blaszki podstawnej nabłonka jelitowego, makrofagi wchłaniają antygen drogą pinocytozy i inicjują pierwotną odpowiedź immunologiczną (13). Proces ten, opisany tutaj skrótowo, zachodzi z reguły przy współudziale komórek M. Jeżeli antygen jest typu inwazyjnego, makrofagi pochłaniają, przetwarzają i ekspozycją antygenowe determinanty odpowiednim limfocytom T i B w obrębie kępki Peyera lub trzewnego węzła chłonnego. Następnie receptory komórek T wiążą antygen i dochodzi do aktywacji tych komórek. W dalszej kolejności następuje proliferacja komórek T, wydzielanie cytokin i różnicowanie komórek T (18). Cytokiny wydzielane przez komórki T posiadają szereg możliwości oddziaływania na czynność i różnicowanie

się komórek B i na komórki ekspozycją antygen, w wyniku czego powstaje reakcja immunologiczna typu lokalnego lub ogólnego, która może być dodatkowo modyfikowana. Antygen może stymulować limfocyty B bezpośrednio lub po zajęciu specyficznych procesów w obrębie komórek prezentujących antygen. Stymulacja komórek B prowadzi do produkcji i wydzielania przeciwciał.

Modyfikacje procesu immunologicznego

Istnieją 2 przeciwstawne procesy mogące zmieniać siłę odpowiedzi immunologicznej w obrębie przewodu pokarmowego. Pierwszy, słabiej poznany, określa się mianem uczulenia (12, 18). Polega na wzmocnieniu odpowiedzi immunologicznej na antygen. Jest to zjawisko wyraźnie występujące u zwierząt młodych, gdyż siła reakcji immunologicznej maleje wraz z wiekiem. Jednakże proces ten jest obserwowany także u osobników dorosłych. Niektóre czynniki o charakterze antygenów, podawane z zewnątrz (immunizacja) indukują ten proces. Drugim procesem jest tolerancja, czyli osłabianie odpowiedzi komórkowej lub humoralnej (3, 12). Zjawisko tolerancji zachodzące w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego jest dobrze znane i zależy od szeregu czynników, jak: właściwości i dawki antygeny, istnienia wcześniejszego kontaktu z antygenem czy czasu, w którym zjawisko jest określane. Efektywność procesu może być modulowana przez lokalną lub ogólną odpowiedź w zakresie IgA, która ogranicza kontakt antygeny z układem immunologicznym. Jeżeli antygen wywołujący proces tolerancji został dostarczony drogą *per os* (co dotyczy olbrzymiej większości antygenów), to proces nazywa się tolerancją ustną (oral tolerance) i jest ona zwykle związana z wytwarzaniem limfocytów T supresorowych produkujących cytokiny (6). Tolerancja może być także wywołana antygenami działającymi bezpośrednio na ogólnoustrojowy układ immunologiczny.

Rola krypt jelitowych w procesach immunologicznych

Krypty jelitowe, położone w zagłębieniach błony śluzowej pomiędzy kosmkami jelitowymi są w znacznym stopniu narażone na bezpośredni kontakt z treścią jelita cienkiego. Podczas gdy w obrębie kosmków jelitowych najważniejszą rolę w procesach immunologicznych odgrywają takie komórki, jak limfocyty $\gamma\delta$ T i NK, komórki plazmatyczne, makrofagi, neutrofile czy komórki dendrytyczne (26), krypty jelitowe zawierają m.in. komórki Panetha, tzw. komórki szczotkowe (17) oraz komórki kubkowe. Komórki Panetha wydzielają substancje antybakteryjne, jak lizozym, defensyny oraz sekrecyjną fosfolipazę A2. Ponadto wykryto defensyny w tzw. komórkach pośrednich krypt jelitowych (7, 23). Należy dodać, że enterocyty posiadają także zdolność sekrecji takich peptydów antybakteryjnych, jak defensyny i katelicyny (13). Rola komórek szczotkowych jest mało znana,

postuluje się ich udział w czynności chemorecepcyjnej (16). Pewną rolę w procesach immunologicznych odgrywają też komórki tuczne (uwalnianie mediatorów pobudzających m.in. chemotaksję komórek żernych).

Powiązanie funkcji układu immunologicznego jelita z mechanizmami regulującymi czynność przewodu pokarmowego

Ekspozycja błony śluzowej na antygeny pokarmowe zależy m.in. od czynności przewodu pokarmowego, która podlega modyfikacji przez działające mechanizmy nerwowo-humoralne. Ponadto istnieje szereg dowodów na powiązania strukturalne i czynnościowe pomiędzy układem nerwowym i hormonalnym a układem immunologicznym (16). Przykładowo, stwierdzono istnienie połączeń aksonów z komórkami immunologicznymi, a także obecność na nich receptorów hormonalnych dla takich neuromodulatorów i hormonów jak substancja P, naczynioruchowy peptyd jelitowy czy somatostatyna. Ponadto wykryto, że czynniki infekcyjne mogą powodować uwalnianie cytokin, a szczególnie interleukiny-1 z astrocytów i komórek mikrogleju. Stwierdzono również, że nerw błędny uczestniczy w powiązaniu pomiędzy czynnością układu pokarmowego, układu immunologicznego i centralnego układu nerwowego. Opisane oraz inne, stwierdzone reakcje neuroimmunologiczne (9) mogą być podstawą nowej dziedziny nauki – neuroimmunologii. Biorąc też pod uwagę rolę układu pokarmowego można już chyba mówić o neuroimmunogastroenterologii.

Piśmiennictwo

1. Ahuja V., Dieckgraefe B. K., Anant S.: Molecular biology of the small intestine. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006, 22, 90-94.
2. Backert S., König W.: Interplay of bacterial toxins with host defence: molecular mechanisms of immunomodulatory signalling. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295, 519-530.
3. Bailey M., Haverson K.: The postnatal development of the mucosal immune system and mucosal tolerance in domestic animals. *Vet. Res.* 2006, 37, 443-453.
4. Chadwick R. W., George S. E., Claxton L. D.: Role of the gastrointestinal mucosa and microflora in the bioactivation of dietary and environmental mutagens or carcinogens. *Drug Metab. Rev.* 1992, 24, 425-492.
5. Dowling R. H.: Intestinal adaptation and its mechanisms, [w:] Jewell D. P., Selby W. S. (wyd.): *Topics in Gastroenterology*. Blackwell Scientific Publications 1982, 135-156.
6. Ekblad E., Ekelund M., Sundler F.: Neuronal plasticity in intestinal adaptation, [w:] Kramer H. J., Singer M. V. (wyd.): *Neurogastroenterology. From the Basics to the Clinics*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2000, 33-43.
7. Elphick D. A., Mahida Y. R.: Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut* 2005, 54, 1802-1809.
8. Fasano A., Shea-Donohue T.: Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, 2, 416-422.
9. Frieling T., Weber E., Schemann M.: Neuroimmune interactions: alarm programs as a defence mechanism, [w:] Kramer H. J., Singer M. V. (wyd.): *Neurogastroenterology. From the Basics to the Clinics*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2000, 577-588.
10. Guarner F.: Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006, suppl. 1, 5-12.
11. Haller D.: Intestinal epithelial cell signalling and host-derived negative regulators under chronic inflammation: to be or not to be activated determines the balance towards commensal bacteria. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006, 18, 184-199.
12. Hanauer S. B., Kraft S. C.: *Intestinal immunology*, [w:] Berk J. E. (wyd.): *Bockus Gastroenterology*. Saunders W. B. Company, Philadelphia 1985, 1607-1631.
13. Hirsh D. C.: *Microflora, mucosa, and immunity*, [w:] Anderson N. V. (wyd.): *Veterinary Gastroenterology*. Lea & Febiger, Philadelphia 1980, s. 199-219.
14. Lasek W.: Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi, [w:] Gołab J., Jakóbsiak M., Lasek W. (wyd.): *Immunologia*, PWN, Warszawa 2002, 288-302.
15. Laukoetter M. G., Bruewer M., Nusrat A. L.: Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006, 22, 85-89.
16. Lundgren O.: Interface between the intestinal environment and the nervous system. *Gut* 2004, 53, suppl. 2, 16-21.
17. Macpherson A. J., Geuking M. B., McCoy K. D.: Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria. *Immunology* 2005, 115, 153-162.
18. Marth T., Zeitz M.: The intestinal immune system, [w:] Blum H. E., Bode C., Bode J. C., Sartor R. B. (wyd.): *Gut and the Liver*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998, 12-27.
19. Melichar B., Dvorak J., Hyspler R., Zadák Z.: Intestinal permeability in the assessment of intestinal toxicity of cytotoxic agents. *Chemotherapy* 2005, 51, 336-338.
20. Niuwenhuijs V. B., Verheem A., van Duijvenbode-Bermer H., Visser M. R., Verhoef J., Gooszen H. G., Akkermans L. M. A.: The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann. Surg.* 1998, 228, 188-193.
21. Onderdonk A. B.: Intestinal microflora: control and overgrowth, [w:] Blum H. E., Bode C., Bode J. C., Sartor R. B. (wyd.): *Gut and the Liver*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998, 3-11.
22. Oswald I. P.: Role of intestinal epithelial cells in the innate immune defence of the pig intestine. *Vet. Res.* 2006, 37, 359-368.
23. Ouellette A. J., Selsted M. E.: Paneth cell defensins: endogenous peptide components of intestinal host defense. *FASEB J.* 1996, 10, 1280-1289.
24. Shen L., Turner J. R.: Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am. J. Physiol.* 2006, 290, G577-G582.
25. Stevens C. E., Hume I. D.: Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients. *Physiol. Rev.* 1998, 78, 393-427.
26. Stokes C., Waly N.: Mucosal defence along the gastrointestinal tract of cats and dogs. *Vet. Res.* 2006, 37, 281-293.
27. Theodorou V., Fioramonti J., Bueno L.: Integrative neuroimmunology of the digestive tract. *Vet. Res.* 1996, 27, 427-442.
28. Willard M. D., Leid R. W.: Non-uniform horizontal and vertical distributions of immunoglobulin A in canine intestines. *Am. J. Vet. Res.* 1981, 42, 1573-1579.
29. Wronowska W., Godlewska R., Jagusztyn-Krynicka E. K.: Wpływ bakteryjnych patogenów układu pokarmowego na szlaki apoptyczne komórek eukariotycznych. *Post. Bioch.* 2005, 51, 270-279.
30. Zasloff M.: Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002, 415, 389-395.

Adres autora: prof. dr hab. Krzysztof Romański, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: romanski@ozi.ar.wroc.pl