

Лекция №11

Органы кроветворения (гемопоза) и иммуногенеза.

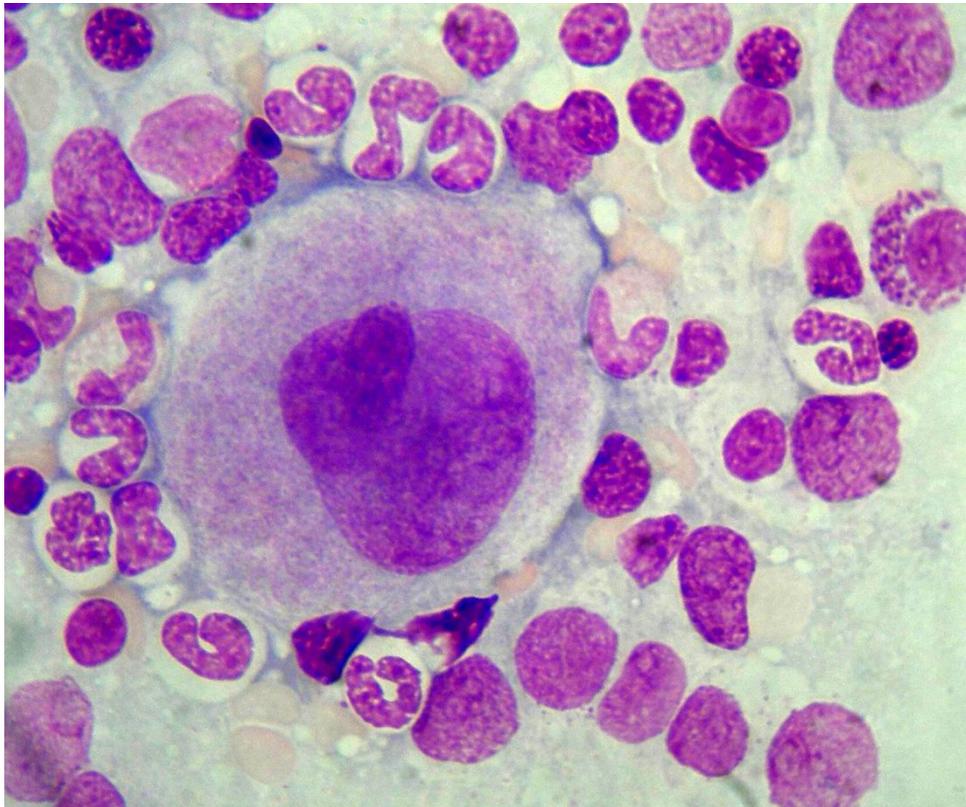
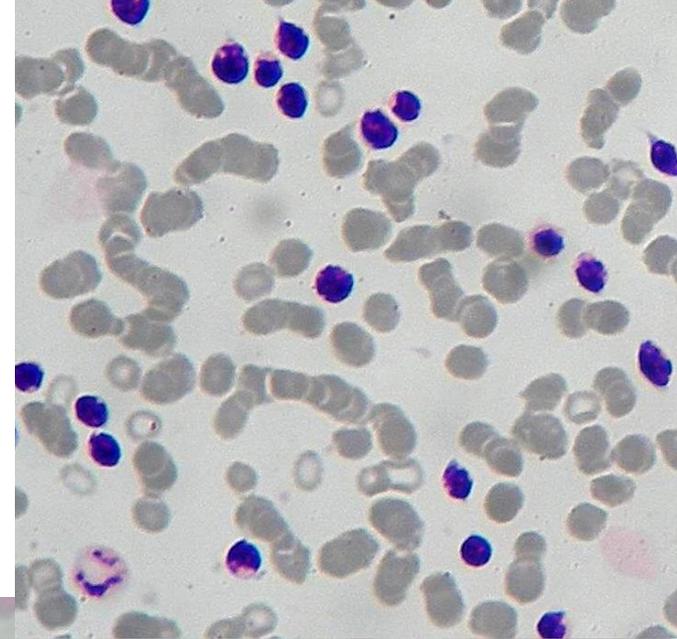
Миелоидное и лимфоидное кроветворение. Органы кроветворения развитие и строение. Постэмбриональный гемопоз.

Органы иммунной защиты – центральные и периферические.

Эффекторные, вспомогательные и регуляторные клетки иммунной защиты.

Антигензависимый и антигеннезависимый лимфопоз. Понятия о гуморальном и клеточном иммунитете.

**статистика заболеваний
крововетворных органов:
их опухолевые поражения входят в
число 5 самых распространенных
опухолей, а у детей до 5 лет жизни
составляют до 30% всех опухолей.**



Первичные иммунодефицитные состояния относятся к группе тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты. Развиваются в раннем детском возрасте и проявляются повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям.

Описано более 100 форм первичных ИДС.

Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний.

Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам, отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными ИДС, вызванная инфекционными и другими осложнениями.

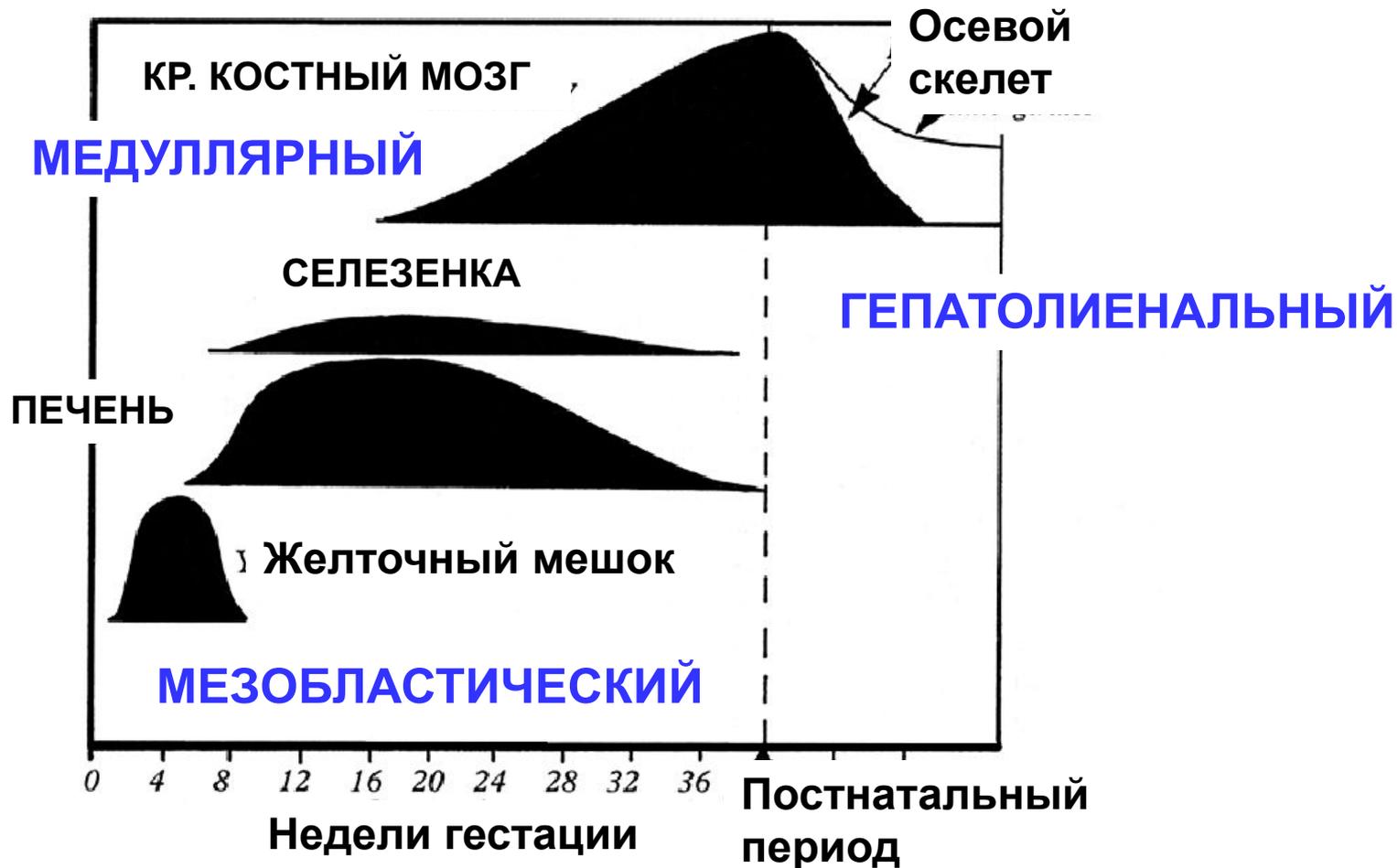
Неспецифические факторы защиты

Противоинфекционную защиту осуществляют:

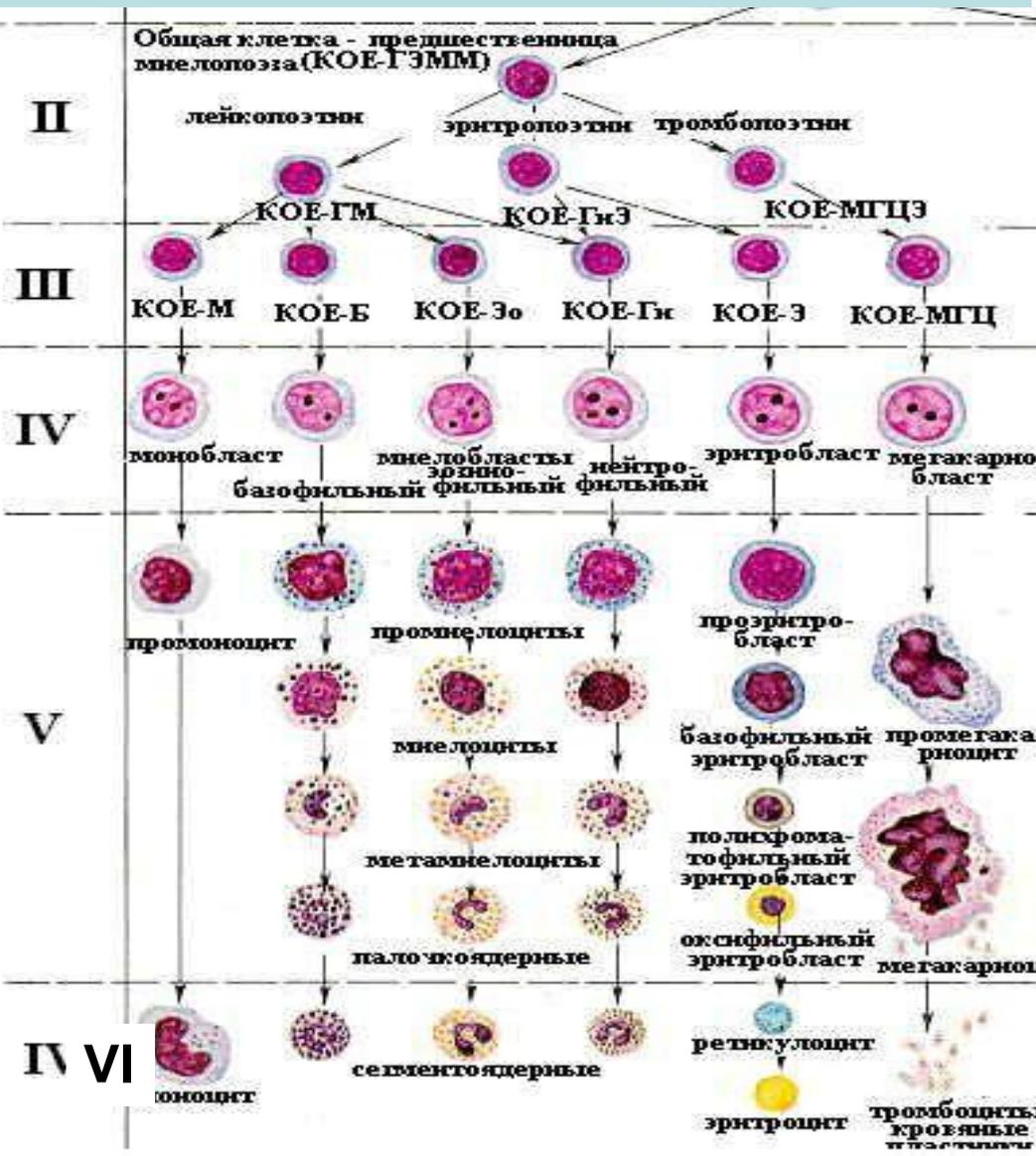
- 1) кожа и слизистые оболочки;
- 2) **лимфатические узлы**;
- 3) лизоцим и другие ферменты полости рта и ЖКТ;
- 4) нормальная микрофлора;
- 5) **воспаление**;
- 6) **фагоцитирующие клетки**;
- 7) **естественные киллеры**;
- 8) система комплемента;
- 9) интерфероны.

Общие закономерности строения и классификация органов кроветворения и иммуногенеза.

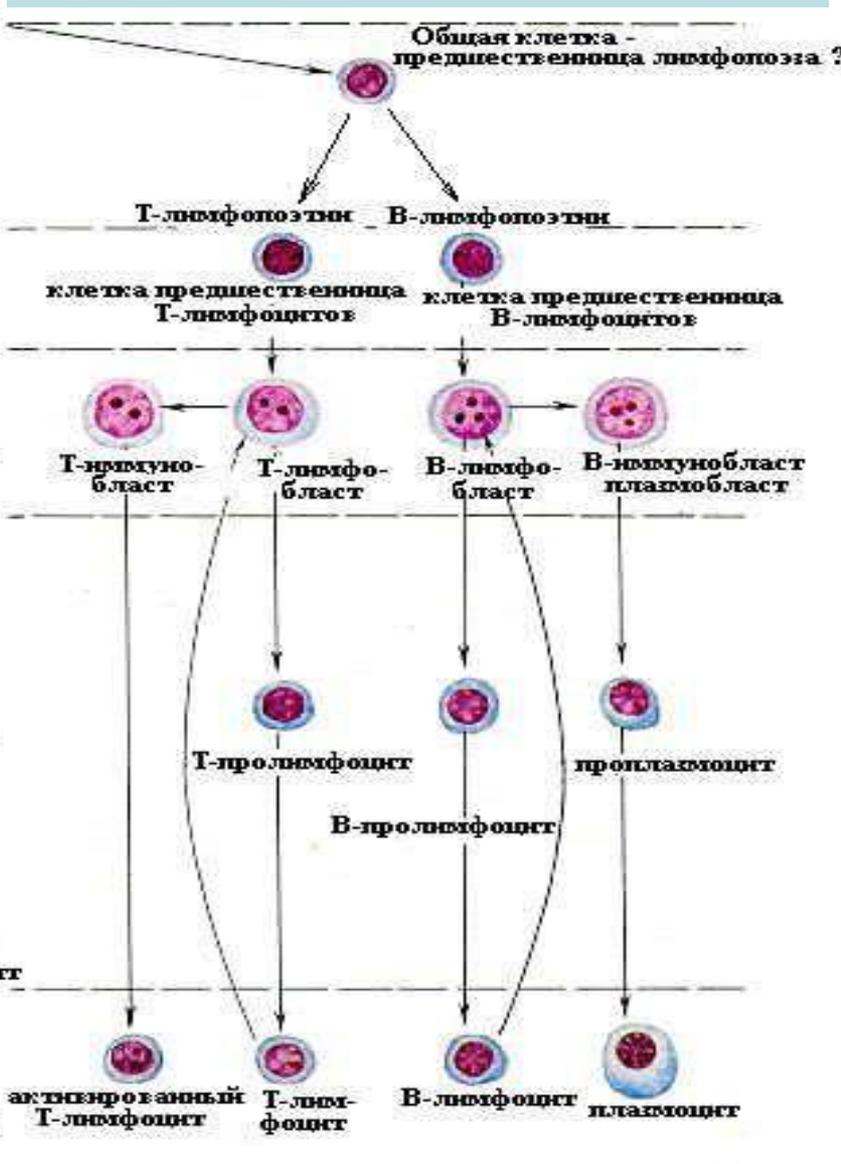
1. 3 этапа становления системы гемопозеза:
2. Двойственность названия: неоднородность системы кроветворения (8 дифферонов и 2 отдела).



Миелоидный отдел



Лимфоидный отдел



NB! По мере созревания кроветворной системы происходит специализация органов:

- 1. Печень, в которой впервые появляются очаги лейкоцито- и тромбоцитопоэза, утрачивает гемопоэтическую функцию.**
- 2. В селезенке к 8 месяцам внутриутробного развития практически прекращается миелопоэз и она становится преимущественно органом лимфопоэза.**
- 3. Формируются другие органы, предназначенные для образования и дифференцировки лимфоцитов: вилочковая железа (тимус), лимфатические узлы, миндалины, другие лимфоидные структуры слизистых оболочек.**

Единственным универсальным органом кроветворения остается красный костный мозг, в котором содержатся стволовые клетки крови, происходят процессы полного или частичного образования всех клеток крови.

Поэтому понятие об органах кроветворения шире, чем об органах иммуногенеза, которые составляют специализированную часть кроветворной системы.

Для обозначения органов иммуногенеза используются другие термины: «лимфоидные органы», «иммунные органы».

Часто встречается термин «лимфоидная ткань», который может быть принят условно, так как в данном случае речь идет не об истинных тканевых образованиях, а о структурах, которые могут состоять и из разных истинных тканей, как это наблюдается в тимусе.

Лимфоидная ткань -
специализированная ткань,
обеспечивающая

- концентрацию антигенов;
- контакт клеток с антигенами;
- транспорт гуморальных веществ.

Строение лимфоидной ткани:

- ✓ **рыхлая лимфоидная ткань**
(представлена ретикулярными волокнами, ретикулярными клетками и фиксированными макрофагами);
- ✓ **плотная лимфоидная ткань**
(представлена лимфоцитами, плазматическими клетками и свободными макрофагами).

Типы лимфоидной ткани:

- **Диффузная** – инфильтрация кожи и СЛИЗИСТЫХ
- **Неинкапсулированная** – скопление лимфоидной ткани в виде отдельных узелков в подслизистой пищеварительного и дыхательного трактов
- **Инкапсулированная** – лимфоидные органы (селезенка, лимфатические узлы)

Общие закономерности строения и классификации органов кроветворения и иммуногенеза :

- 1. Раннее и интенсивное формирование в эмбриогенезе и ранняя инволюция.**
- 2. Формирование из мезенхимы (NB! тимус – ретикулоэпителиальное происхождение).**
- 3. Общие закономерности строения стромы и наличие специализированных клеток микроокружения.**
- 4. Расположение на путях транспорта крови и лимфы - путях циркуляции антигенов.**
- 5. Наличие особенностей в структуре кровеносных сосудов: капилляры с прерывистой эндотелиальной выстилкой (синусоидные) или, напротив, существование гистогематических барьеров, наличие особых венозных сосудов.**
- 6. Интенсивные процессы клеточного обновления.**

Классификация

Органы		Ткани	Клетки
<i>Центральные</i>	<i>Периферические</i>		
тимус КОСТНЫЙ МОЗГ	селезенка лимфоузлы лимфоидные скопления в тканях (миндалины, лимфодные фолликулы (одиночные и пейеровы бляшки), МАЛТ).	лимфоидная ткань	Антигенпредставляющие Лимфоциты Медиаторные
антигеннезависимая дифференцировка лимфоцитов	антигензависимая дифференцировка лимфоцитов		

Особенности центральных органов иммунной системы

- Расположены в зонах организма, защищенных от внешних воздействий (костный мозг – в костномозговых полостях, тимус в грудной полости)
- Костный мозг и тимус являются местом дифференцировки лимфоцитов
- В центральных органах иммунной системы лимфоидная ткань находится в своеобразной среде микроокружения (в костном мозге – это миелоидная ткань, в тимусе – эпителиальная ткань)

Особенности периферических органов иммунной системы

- Расположены на путях возможного внедрения в организм чужеродных антигенов
- Последовательное усложнение их строения в зависимости от величины и продолжительности антигенного воздействия.

основные элементы органов системы иммуногенеза: строма, паренхима, сосудистые и нервные образования.

NB! особенность кроветворных органов заключается в том, что стромальные элементы в них неоднородны. Для избежания путаницы можно воспользоваться следующим подразделением структур:

1.Стромальные структуры: **опорные; структуры микроокружения.**

2.Паренхима, представленная гемопоэтическими клетками.

3.Сосудистые образования.

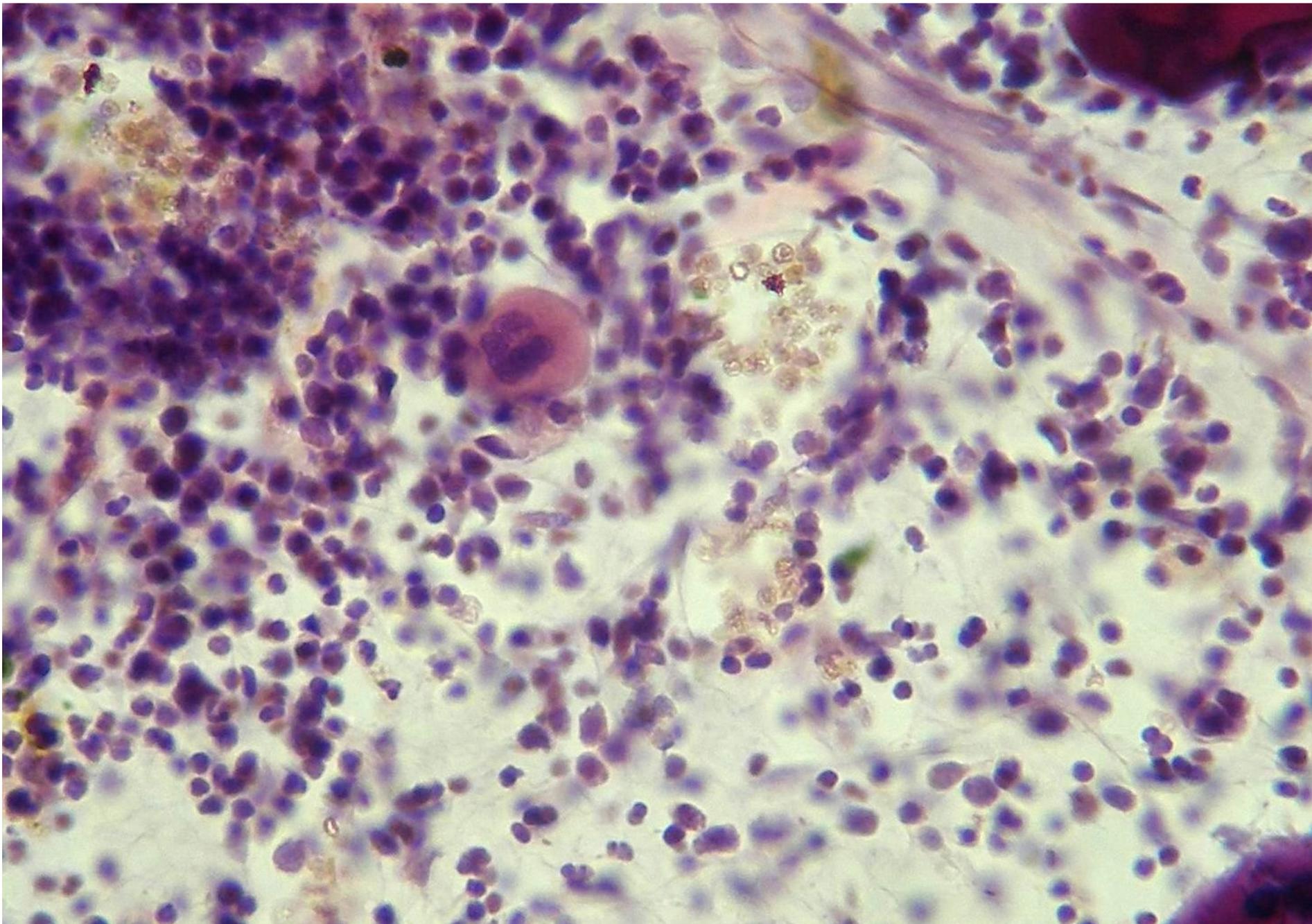
4.Нервный аппарат.

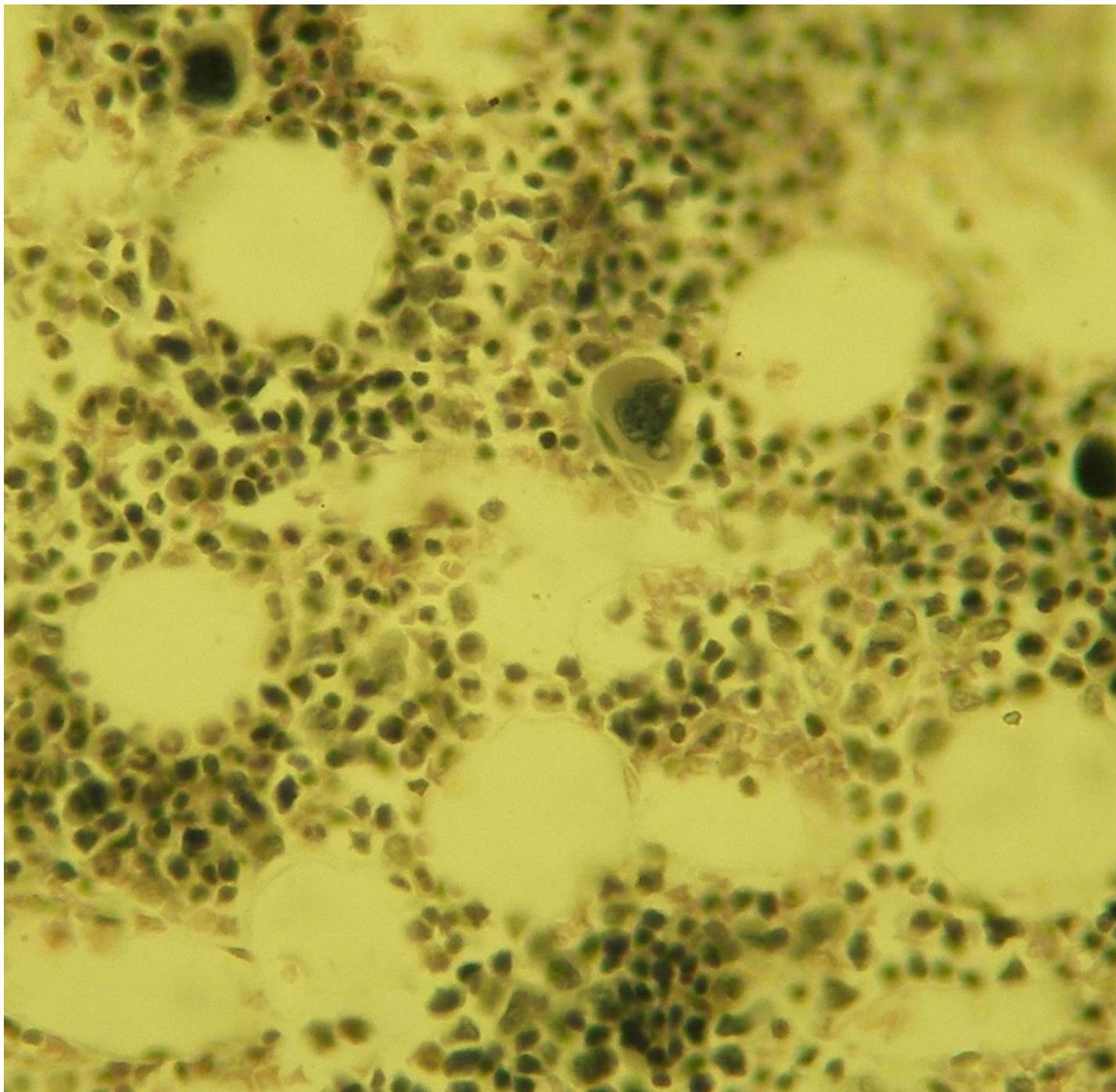
Для практических целей наибольшее значение имеют первые три типа структур.

Морфологические особенности Организации паренхимы красного костного мозга

NB! имеется четкая островковая организация гемопоэтических клеток в связи с определенными элементами микроокружения.

- Эритропоэз, ассоциируется с макрофагами – донорами железа.**
- Гранулоциты связаны адгезивными факторами (фибронектином, ламинином) с ретикулярной стромой.**
- Эндотелий синусоидов составляет микроокружение для мегакариоцитарных элементов.**





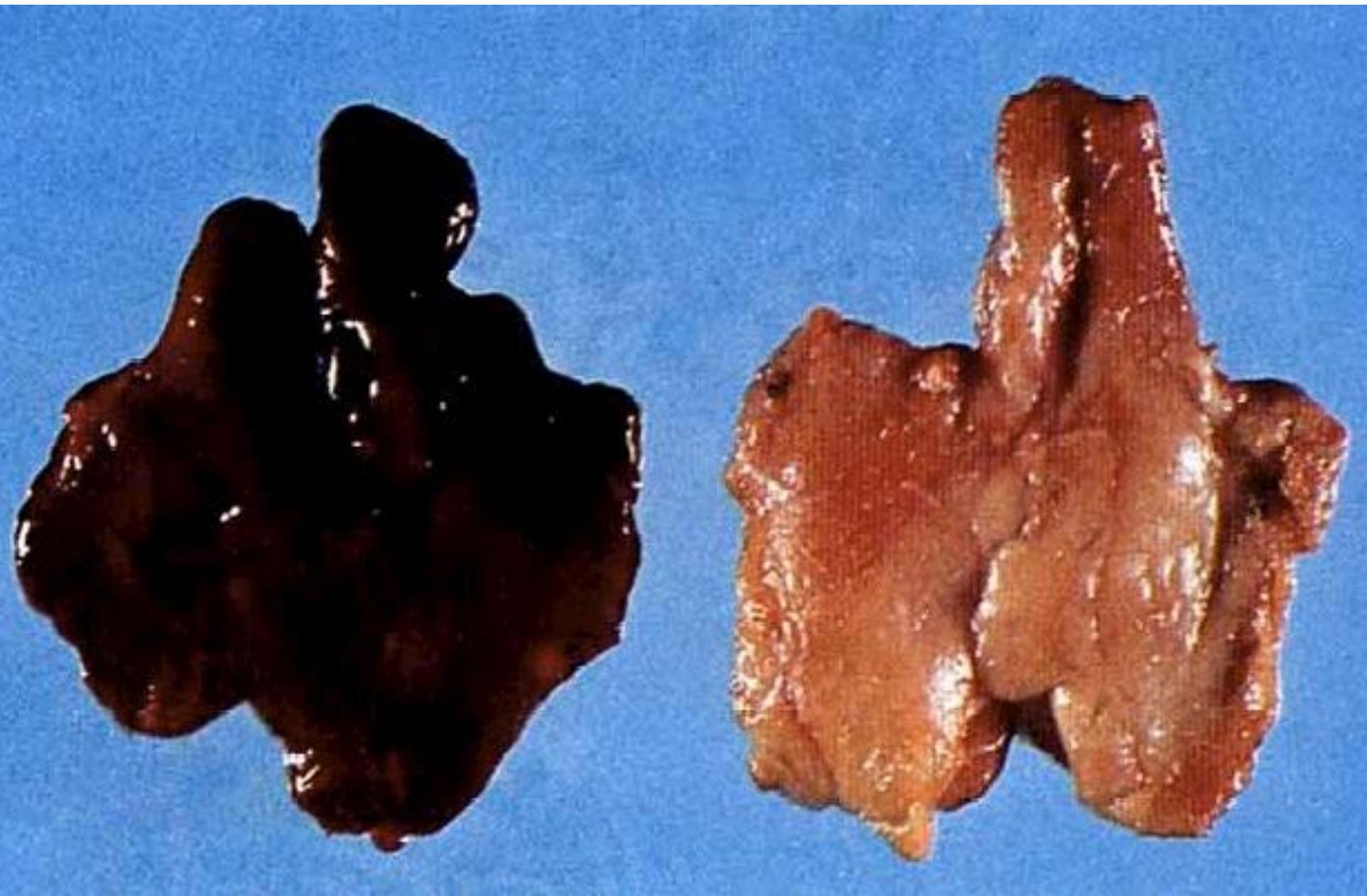
Роль костного мозга в кроветворении может быть суммирована следующим:

1) это единственный в норме орган миелопоэза;

2) лимфопоэтическая функция связана с формированием предшественников В-лимфоцитов, составляющих $3/4$ всех имеющихся в костном мозге лимфоцитов; поэтому костный мозг считается одним из аналогов сумки Фабрициуса у птиц, являющейся центральным органом В-лимфопоэза;

3) как орган иммунной системы костный мозг участвует и в образовании про-Т - лимфоцитов, которые выселяются в другой центральный орган кроветворения (тимус) в эмбриональном периоде.

Вилочковая железа



Вилочковая железа

Стволовая гемопоэтическая клетка в тимусе дифференцируется под влиянием тимического микроокружения в Т-лимфоцит.

Цель дифференцировки:

- обучить распознаванию чужеродного материала, попавшего в организм, и его разрушению (т. е. осуществлению киллинг-эффекта);
- создать толерантность по отношению к собственным антигенам.

Тимус играет главную роль в этих процессах, так как здесь происходит антигеннезависимая дифференцировка Т-клеток и создание чрезвычайно разнообразного набора антигенраспознающих Т-клеточных рецепторов.

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Синтез главных молекул гистосовместимости (ГКГС) контролирует комплекс генов ГКГС. Гены ГКГС расположены в коротком плече хромосомы 6, характеризуются выраженным полиморфизмом и имеют большое количество аллелей. Спектр молекул ГКГС уникален для каждого организма и определяет его биологическую индивидуальность.

КЛАССИФИКАЦИЯ

HLA-молекулы, кодируемые генами ГКГС, подразделяют на два класса: молекулы ГКГС **класса I** (HLA-A, HLA-B и HLA-C) и молекулы ГКГС **класса II** (HLA-D, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR).

ЭКСПРЕССИЯ

Молекулы ГКГС классов I и II — **гликопротеины плазматической мембраны** — экспрессированы на всех антигенпредставляющих клетках и являются мишенями иммунного ответа. **Антиген класса I (ГКГС I) представлены на поверхности практически всех клеток.** Антиген класса II (ГКГС II) экспрессированы преимущественно на мембране иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты. **Неиммунокомпетентные соматические клетки в нормальных условиях не экспрессируют молекулу антиген класса II.**

СТРУКТУРА

Каждый антиген классов I и II содержит нековалентно связанные полипептидные цепи a и b. Цепи на 90% состоят из белка и на 10% из углеводов.

ФУНКЦИЯ

Молекулы ГКГС классов I и II контролируют иммунный ответ. Молекулы ГКГС класса II участвуют в представлении антигенов T-клеткам и во взаимодействии T- и B-лимфоцитов. Молекулы ГКГС классов I и II распознаются поверхностноклеточными дифференцировочными молекулами CD и участвуют в реакциях клеточной цитотоксичности, осуществляемой цитотоксическими T-лимфоцитами (T_C).

CD8. Молекулы МНС класса I взаимодействуют с молекулой CD8, экспрессируемой на мембране предшественника T_C .

CD4. Молекулы МНС класса II взаимодействуют с молекулой CD4, экспрессируемой на мембране T-хелпера (T_H), что вызывает выделение лимфокинов, стимулирующих пролиферацию и созревание предшественников T_C .

1. Антигеннезависимая дифференцировка

Стволовая гемопоэтическая клетка попадает в корковую зону тимуса и превращается в ранний предшественник Т-лимфоцита. Фенотип этой клетки : **TcR -альфа, бета +, CD3+ CD4-, CD8-**, т. е. характеризуется наличием Т-клеточного распознающего рецептора, в составе которого имеются альфа- и бета-цепи, CD3 структура, но отсутствуют молекулы CD4 и CD8.

По своему строению молекулы TcR (ТКР) напоминают иммуноглобулины (Fab-фрагмент) и состоят из альфа- и бета- цепей (TcR $\alpha\beta$ их подавляющее большинство) или гамма- и дельта- цепей (TcR $\gamma\delta$). $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ – формы TcR весьма сходны по структуре. Каждая цепь ТКР состоит из двух областей (доменов): наружный переменный (V) , второй – константный (C). Отдельные гены кодирующие всю переменную область (V) α и β цепей TcR отсутствуют. Фрагменты переменных доменов кодируются тремя группами генов обозначаемых V, D, J. В клеточном геноме гены, кодирующие V-, J- и D-сегменты переменной области, представлены в виде многочисленных вариантов. Именно различные сочетания V-, J- и D-сегментов V области, образующиеся в процессе генной перестройки, называемой реаранжировкой, обеспечивают разнообразие молекул ТКР.

NB! , ограниченное число генов (около 400) может кодировать рецепторы для почти бесконечного числа антигенов (многих миллионов). Причем различные комбинации генов V, D, J –сегментов - это только один из способов достижения многообразия антигенных рецепторов Т-лимфоцитов.

Суть позитивной и негативной селекции:

Позитивная селекция. Т-лимфоциты, ТсR которых обладает способностью распознавать молекулы ГКГС стромальных клеток тимуса, выживают, если нет – то гибнут (апоптоза).

Результат – поддержка избирательной выживаемости.

Выживают только лимфоциты способные распознавать собственные молекулы ГКГС!

Отрицательная селекция: погибают аутореактивные лимфоциты (имеющие ТсR к антигенным детерминантам собственных тканей). При контакте с эпителиоидными клетками тимуса Т-лимфоциты, реагирующие на «своё», разрушаются путем запуска апоптоза (через CD95 – Fas рецептор). **Результат** - исчезают аутореактивные клоны клеток и возникает толерантность (неотвечаемость) к «своему». В тимусе около 95 – 97% лимфоцитов погибают в результате процесса селекции.

Далее, здесь же в корковой зоне тимуса, под влиянием тимического микроокружения, гормонов тимуса и, особенно, ИЛ-7 ранний предшественник Т-лимфоцита превращается в незрелый Т-лимфоцит, фенотип которого следующий: **TcR-альфа, бета +, CD3+, CD4+, CD8+.**

Набор таких мембранных структур говорит о том, что данная клетка способна:

- 1) распознать любой антиген с помощью TcR-альфа, бета;
- 2) после распознавания передать сигнал внутрь клетки для ее активации с помощью CD3 структуры;
- 3) превратиться как в CD4+ (хелпер), так и в CD8+ (киллер) клетки при развитии эффекторного звена иммунного ответа.

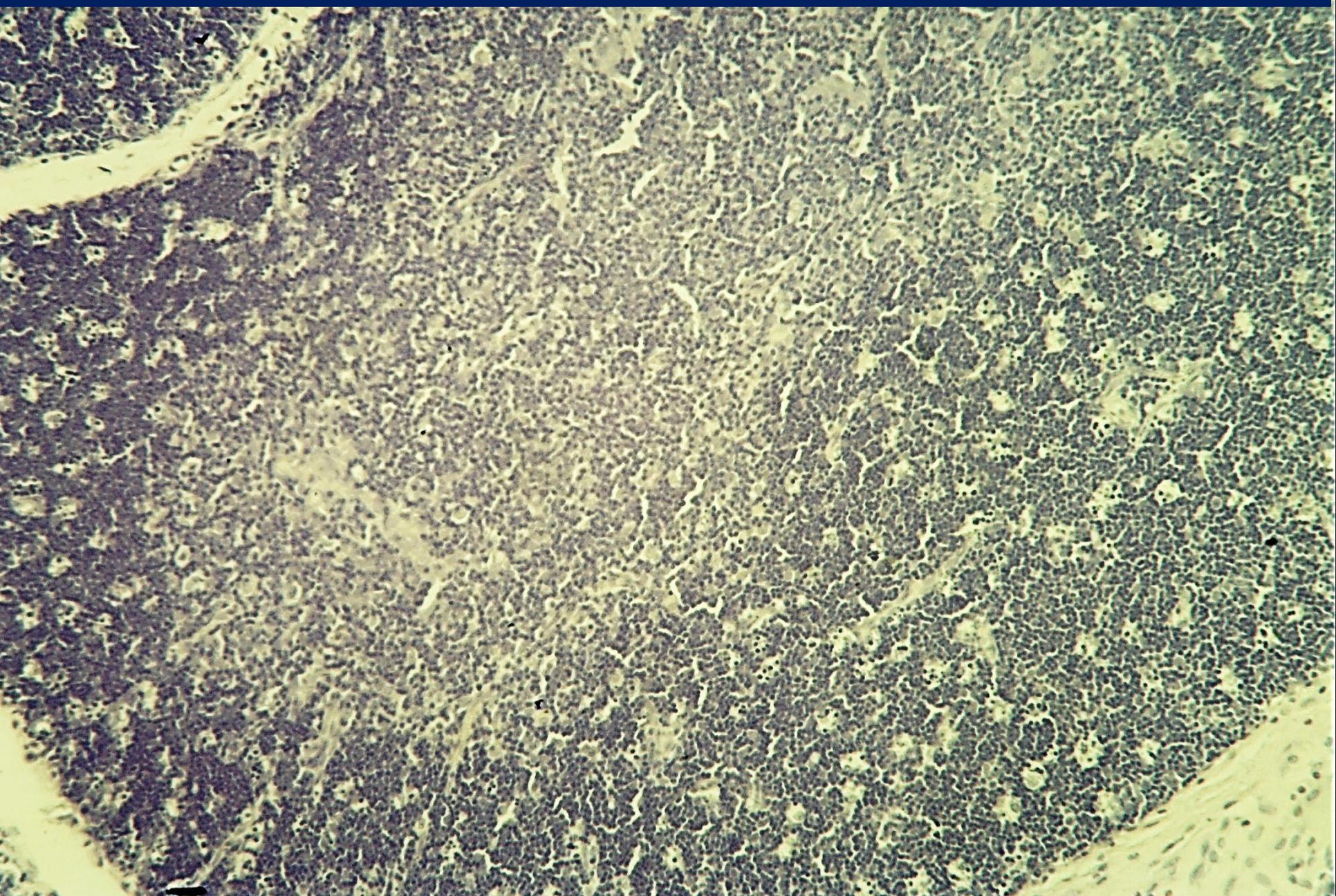
В последующем одна из молекул CD4 или CD8 утрачивается и клетки становятся зрелыми. Клетки сохранившие CD4 являются Т-хелперами (Th) и их TcR распознает ГКГС II класса, а сохранившие CD8 – цитотоксическими Т-лимфоцитами и их TcR обладает способностью распознавать ГКГС I класса.

На одном Т-лимфоците только один вариант рецептора и только к одному антигену.

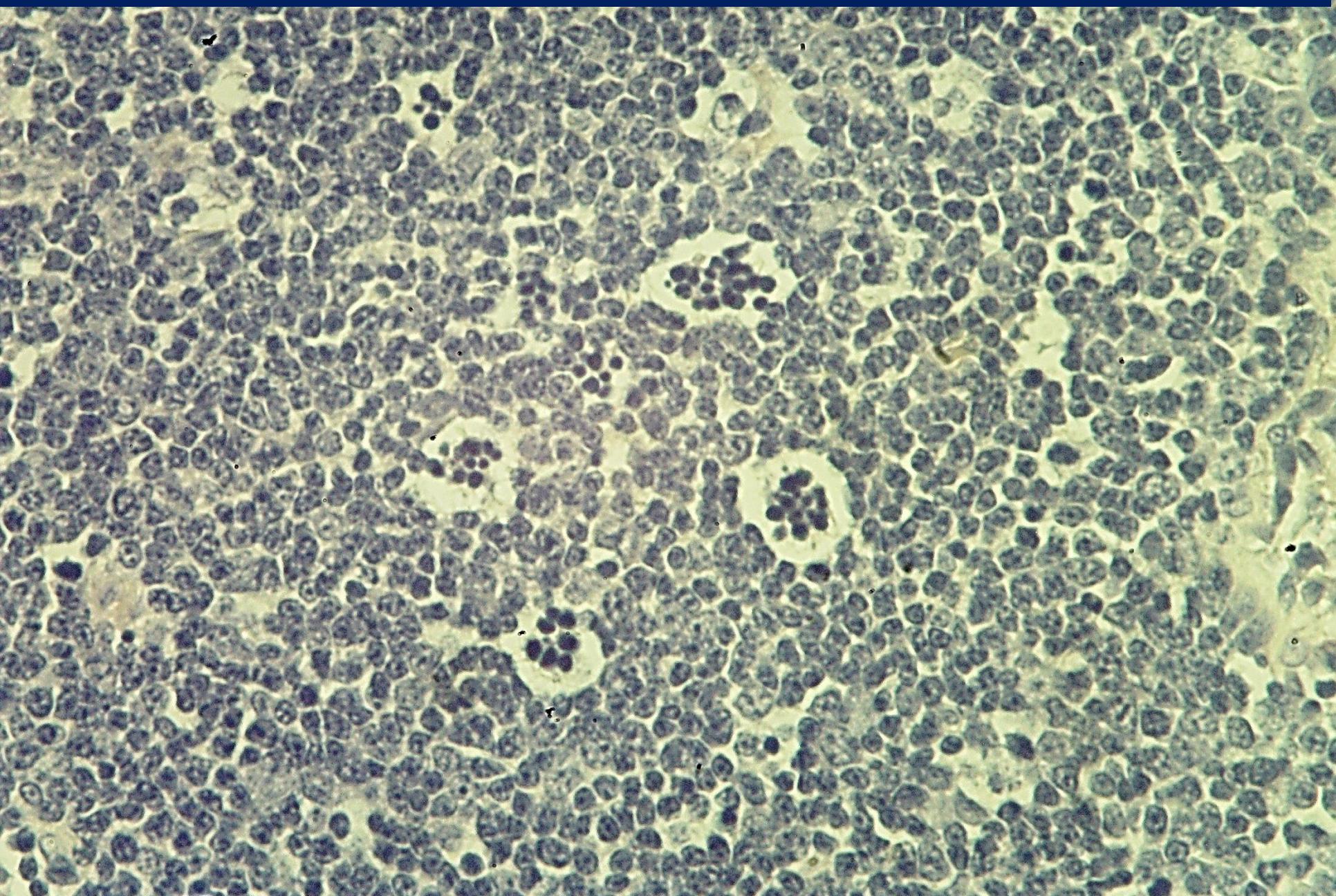
Таким образом: покидая тимус, зрелые покоящиеся Т-лимфоциты, которые находятся в G(O) стадии клеточного цикла, расселяются в Т-зоны периферических лимфоидных органов. **Такие Т-лимфоциты характеризуется следующими свойствами:**

способностью распознавать чужеродные антигены, которые презентруются ему в виде пептида с помощью молекул ГКГС класса I и класса II, и развивать эфферентную часть иммунного ответа; неспособностью распознавать большинство аутологичных антигенов, как в растворимой форме, так и в виде молекул на мембране клеток. Это главное препятствие на пути к развитию аутоиммунного ответа.

**Фотография из диссертации О.М. Шепелевой. Научные руководители
Профессор И.И. Бобынцев, профессор А.В. Иванов**



**Фотография из диссертации О.М. Шепелевой. Научные руководители
Профессор И.И. Бобынцев, профессор А.В. Иванов**



Антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов

1. Происходит под контролем локальных клеточных и гуморальных сигналов от микроокружения пре-В-лимфоцитов и не определяется контактом с Аг. На этой стадии происходит формирование отдельных пулов генов, кодирующих синтез Ig, а также экспрессия этих **генов. Но на цитолемме пре-В-клеток ещё нет поверхностных рецепторов — Ig**, их компоненты находятся в цитоплазме.
2. Образование В-лимфоцитов из пре-В-лимфоцитов сопровождается **появлением на их поверхности первичных Ig, способных взаимодействовать с Аг**. Только на этом этапе В-лимфоциты попадают в кровоток и заселяют периферические лимфоидные органы. Сформировавшиеся молодые В-клетки накапливаются в основном в селезёнке, а более зрелые — в лимфатических узлах.

Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов

Начинается с момента контакта этих клеток с Аг. В результате **происходит активация В-лимфоцитов, протекающая в два этапа: пролиферации и дифференцировки.** Пролиферация В-лимфоцитов обеспечивает два важных процесса:

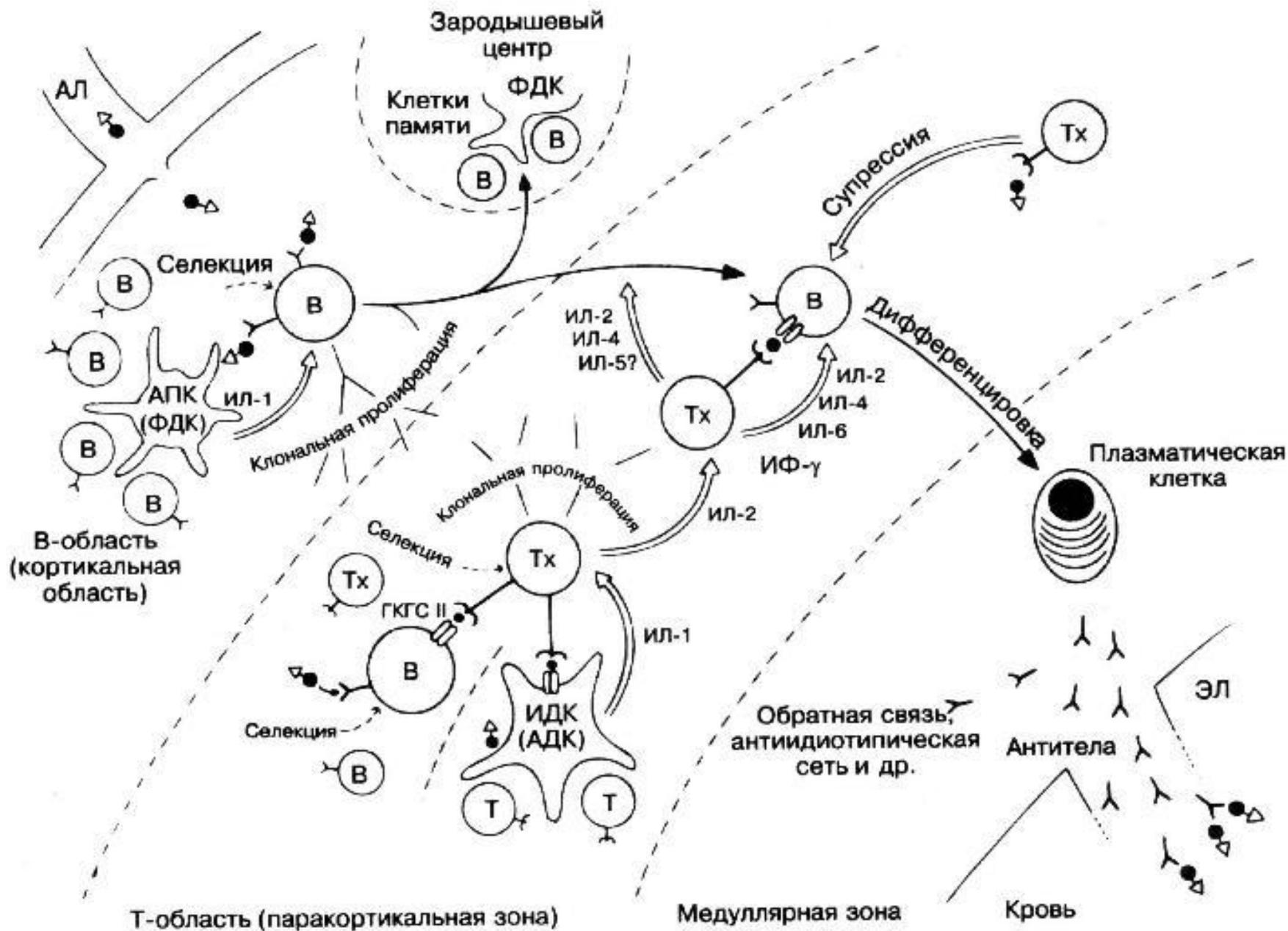
- Увеличение числа клеток, дифференцирующихся в продуцирующие АТ (Ig). По мере созревания В-клеток и их превращения в плазматиты происходит интенсивное развитие белоксинтезирующего аппарата, комплекса Гольджи и исчезновение поверхностных первичных Ig. Вместо них продуцируются уже секретируемые (т.е. выделяемые в биологические жидкости — плазму крови, лимфу, СМЖ и др.) антигенспецифические АТ. Каждая плазматическая клетка способна секретировать большое количество Ig — несколько тысяч молекул в секунду..

Процессы деления и специализации В-клетки осуществляются не только под влиянием Аг, но и при обязательном участии Т-хелперов, а также выделяемых ими и фагоцитами цитокинов — факторов роста и дифференцировки;

- Образование В-лимфоцитов иммунологической памяти.

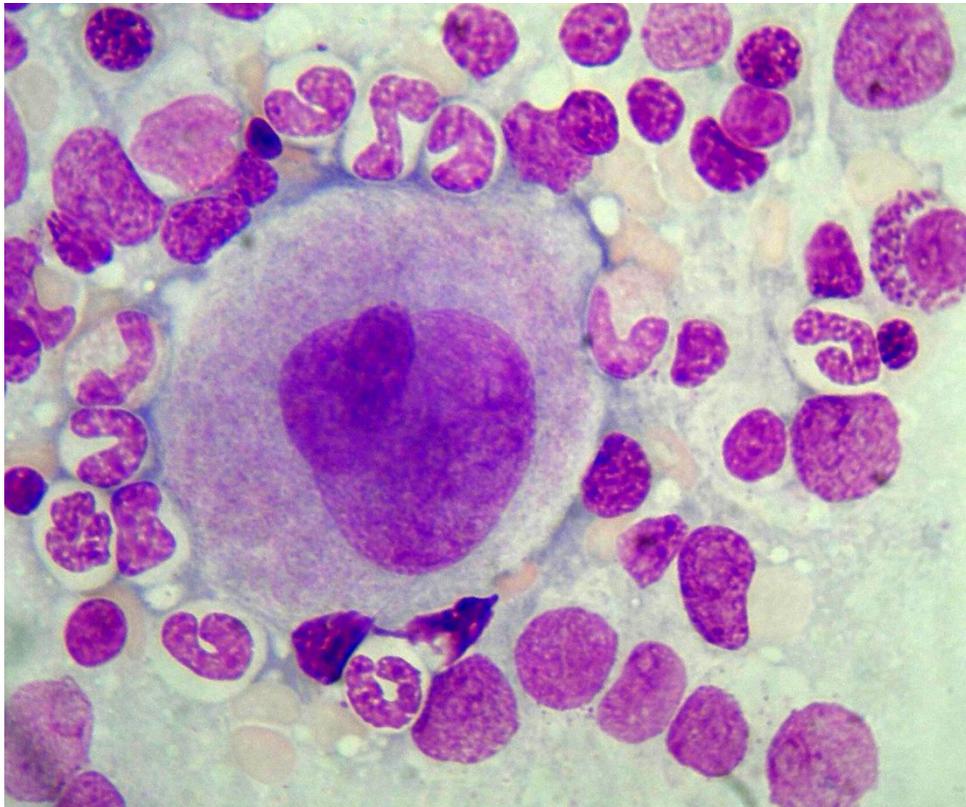
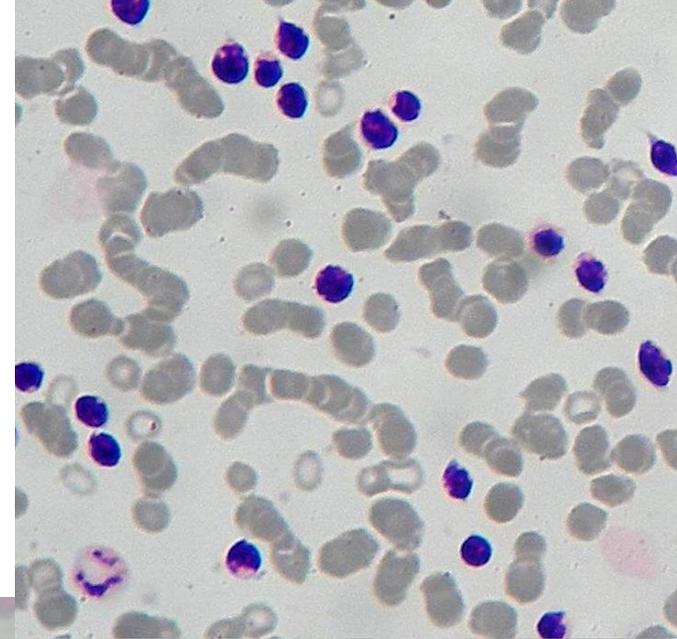
Эти клоны В-клеток представляют собой долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты.

Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об Аг. Клетки памяти активируются при повторной их стимуляции тем же самым Аг. В этом случае В-лимфоциты памяти (при обязательном участии Т-клеток-хелперов и ряда других факторов) обеспечивают быстрый синтез большого количества специфических АТ, взаимодействующих с чужеродным Аг, и развитие эффективного иммунного ответа.



**статистика заболеваний
кровообразительных органов:
их опухолевые поражения входят в
число 5 самых распространенных
опухолей, а у детей до 5 лет жизни
составляют до 30% всех опухолей.**

ВАЖНО!!!



Первичные иммунодефицитные состояния относятся к группе тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты. Развиваются в раннем детском возрасте и проявляются повышенной склонностью к инфекционным заболеваниям.

Описано более 100 форм первичных ИДС.

Частота встречаемости первичных иммунодефицитов в среднем составляет от 1:10000 человек.

Ранняя диагностика и адекватная терапия ПИДС позволяет достичь стабильного общего состояния больных при большинстве этих заболеваний.

Однако в связи с низкой настороженностью педиатров и врачей общей практики по отношению к первичным иммунодефицитам, отмечается неоправданно высокая инвалидизация и смертность пациентов с первичными ИДС, вызванная инфекционными и другими осложнениями.