

# Лекция №11

**Органы кроветворения (гемопоза) и иммуногенеза.**

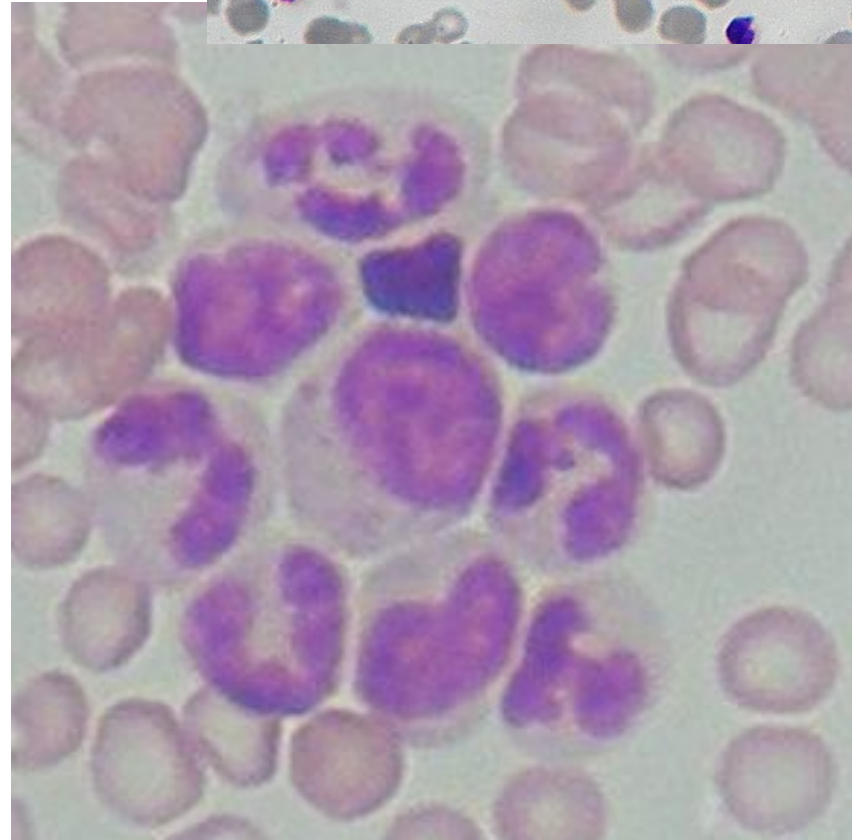
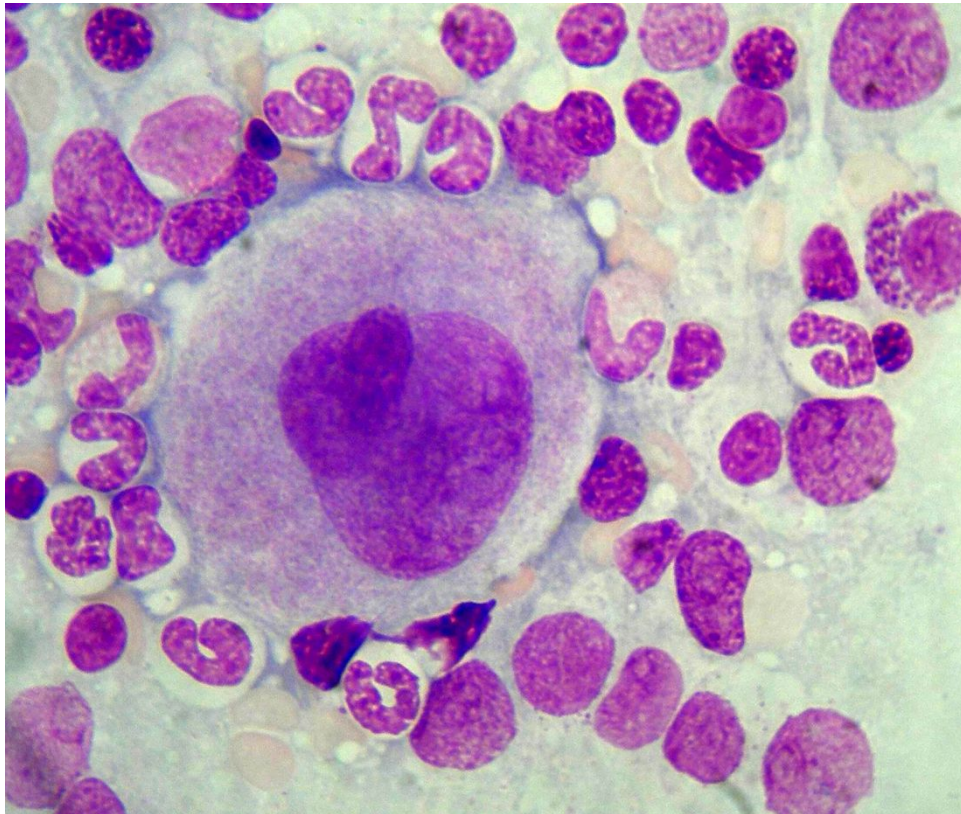
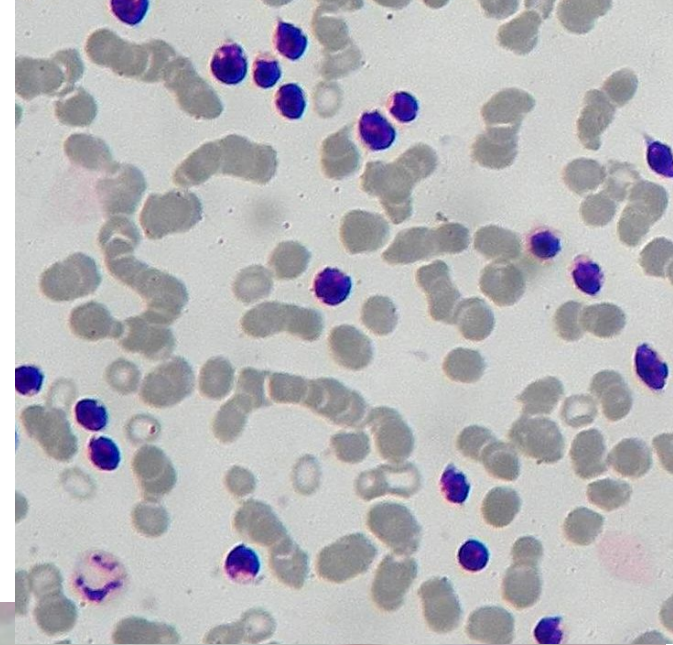
**Миелоидное и лимфоидное кроветворение. Органы кроветворения развитие и строение. Постэмбриональный гемопоз.**

**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.

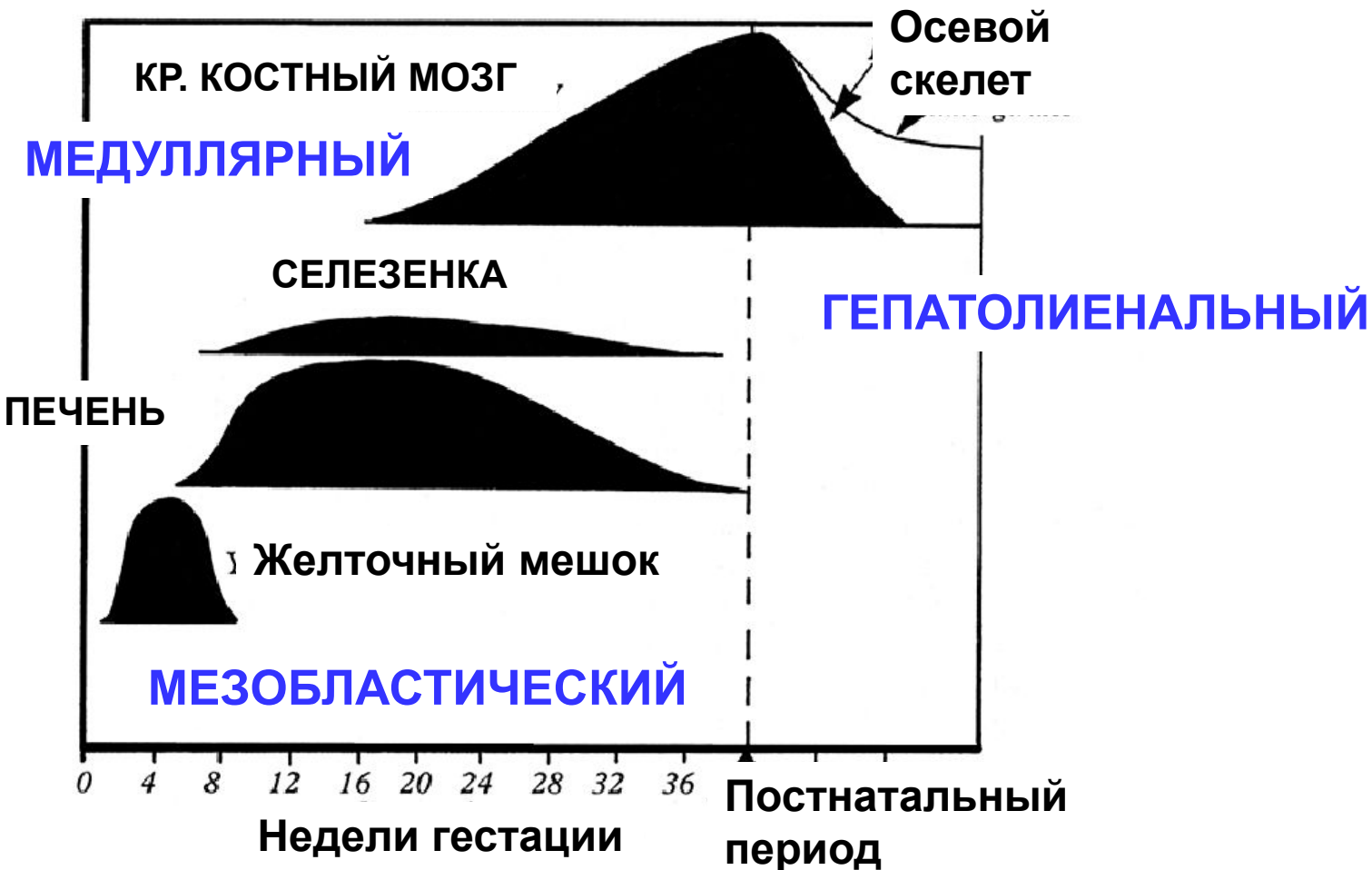
## **Неспецифические факторы защиты**

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.

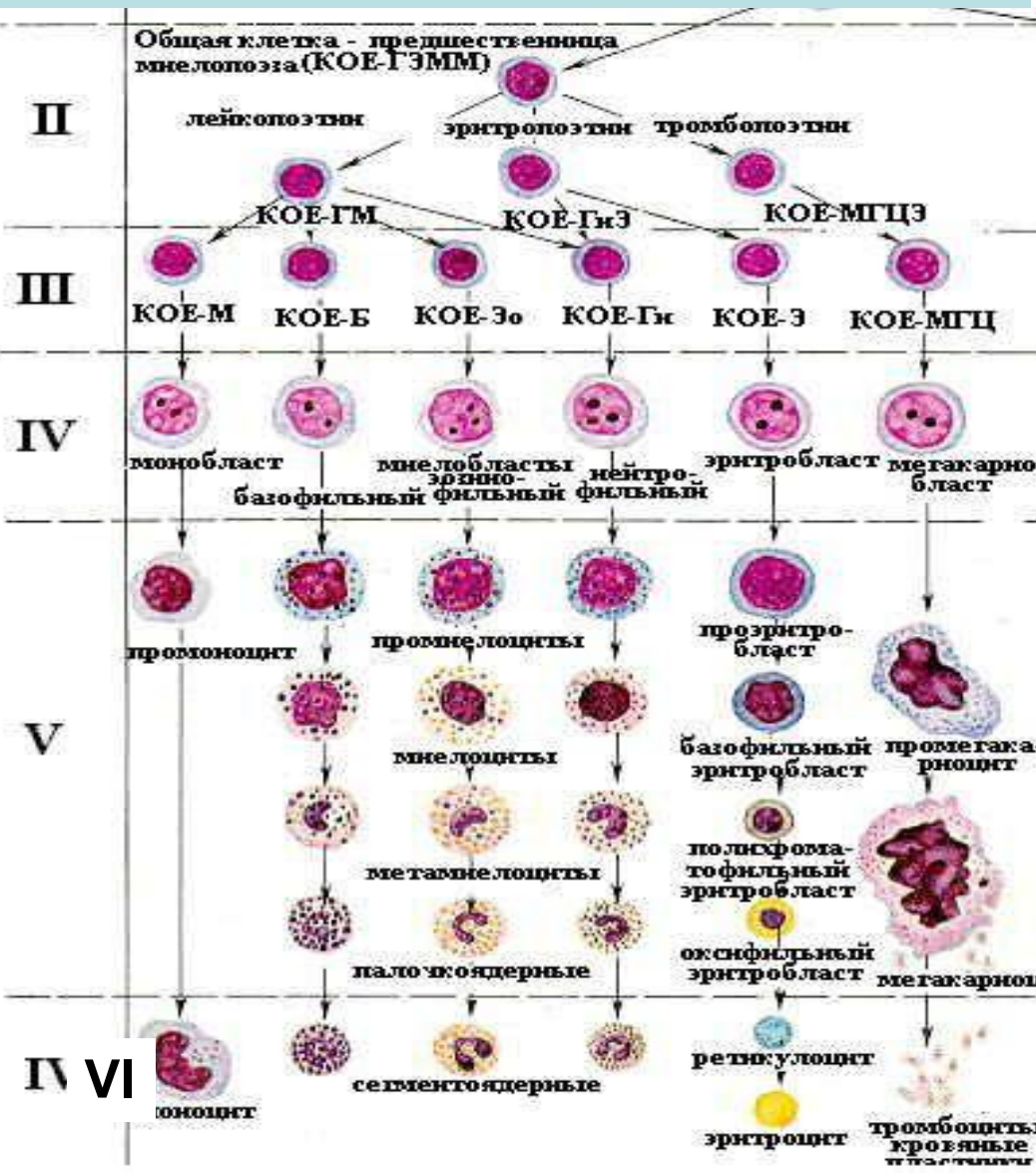
# Общие закономерности строения и классификация органов кроветворения и иммуногенеза.

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

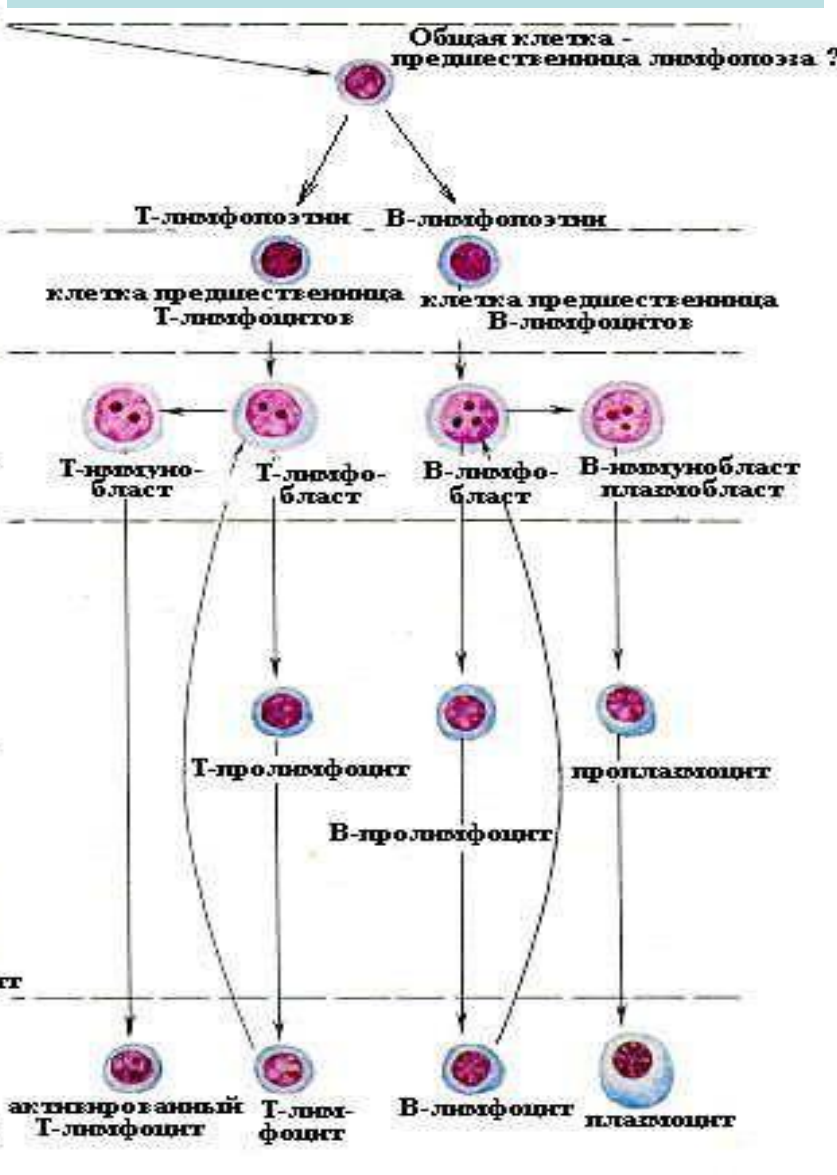




# Миелоидный отдел



# 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.

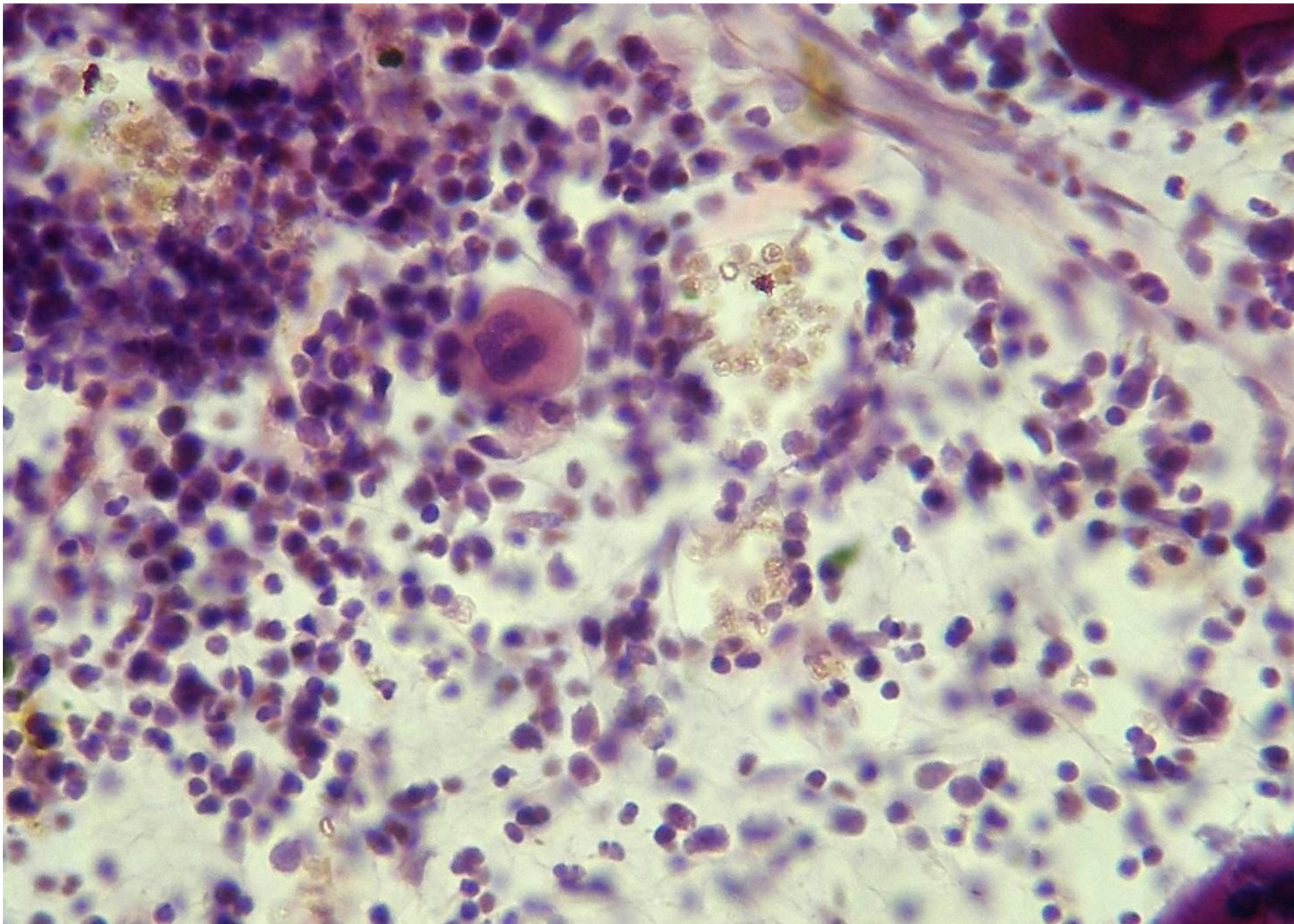
4.Нервный аппарат.

Для практических целей наибольшее значение имеют первые три типа структур.

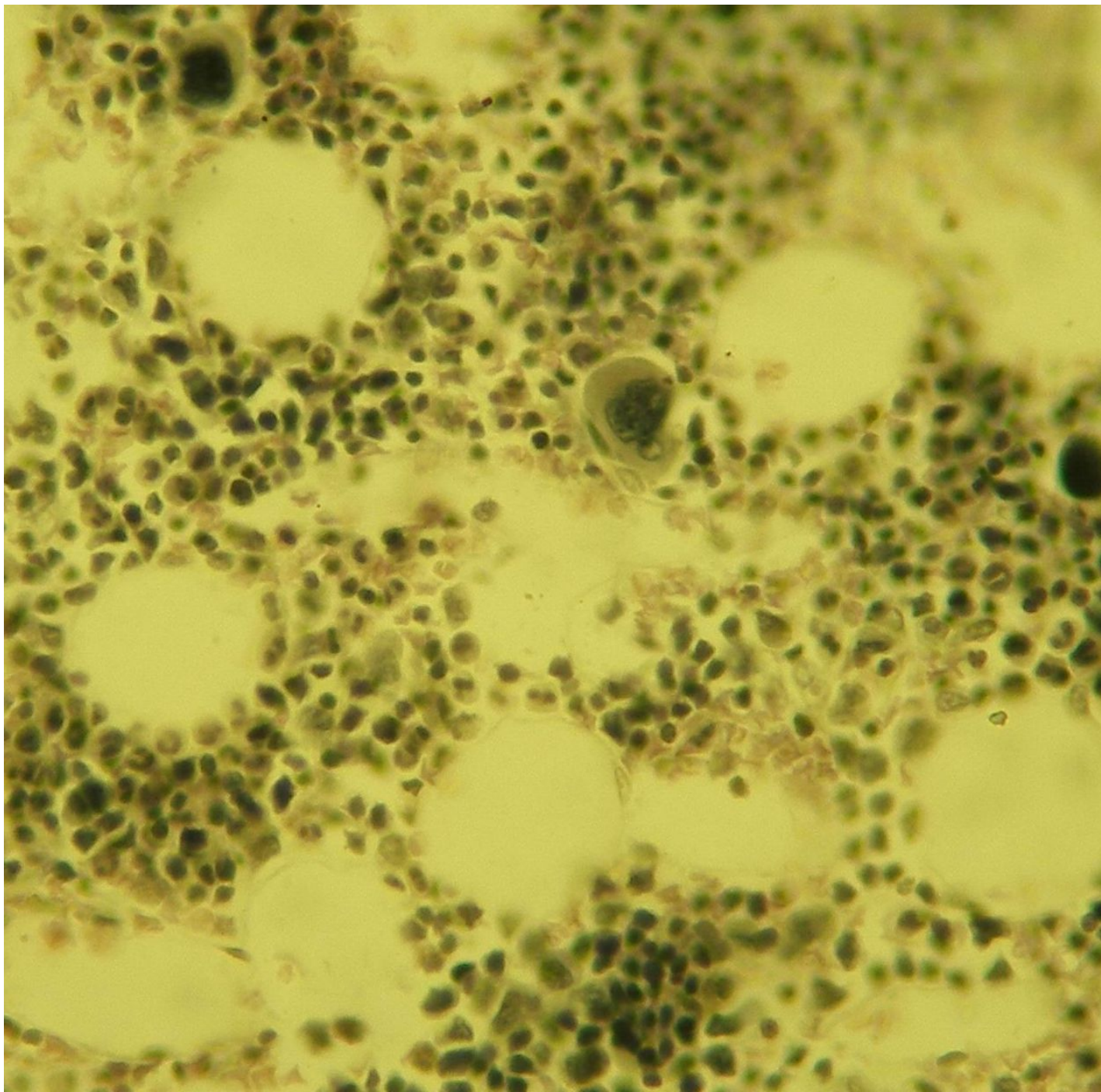
# **Морфологические особенности Организации паренхимы красного костного мозга**

**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 а 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 Т-клеткам и во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов. Молекулы ГКГС классов I и II распознаются поверхностноклеточными дифференцировочными молекулами CD и участвуют в реакциях клеточной цитотоксичности, осуществляемой цитотоксическими Т-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 Т-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)  $\alpha$  и  $\beta$  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.

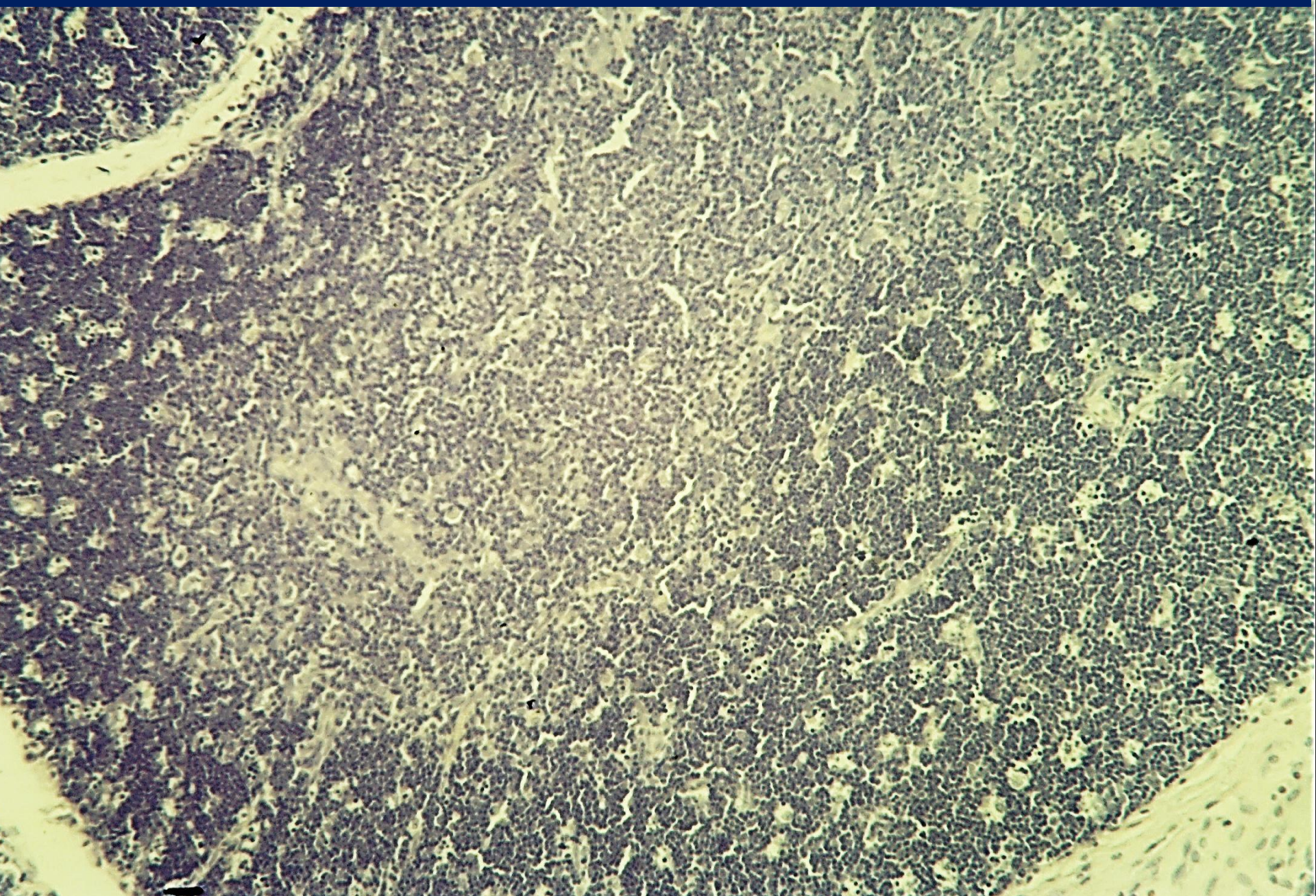
На одном Т-лимфоците только один вариант рецептора и только к одному антигену.

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.

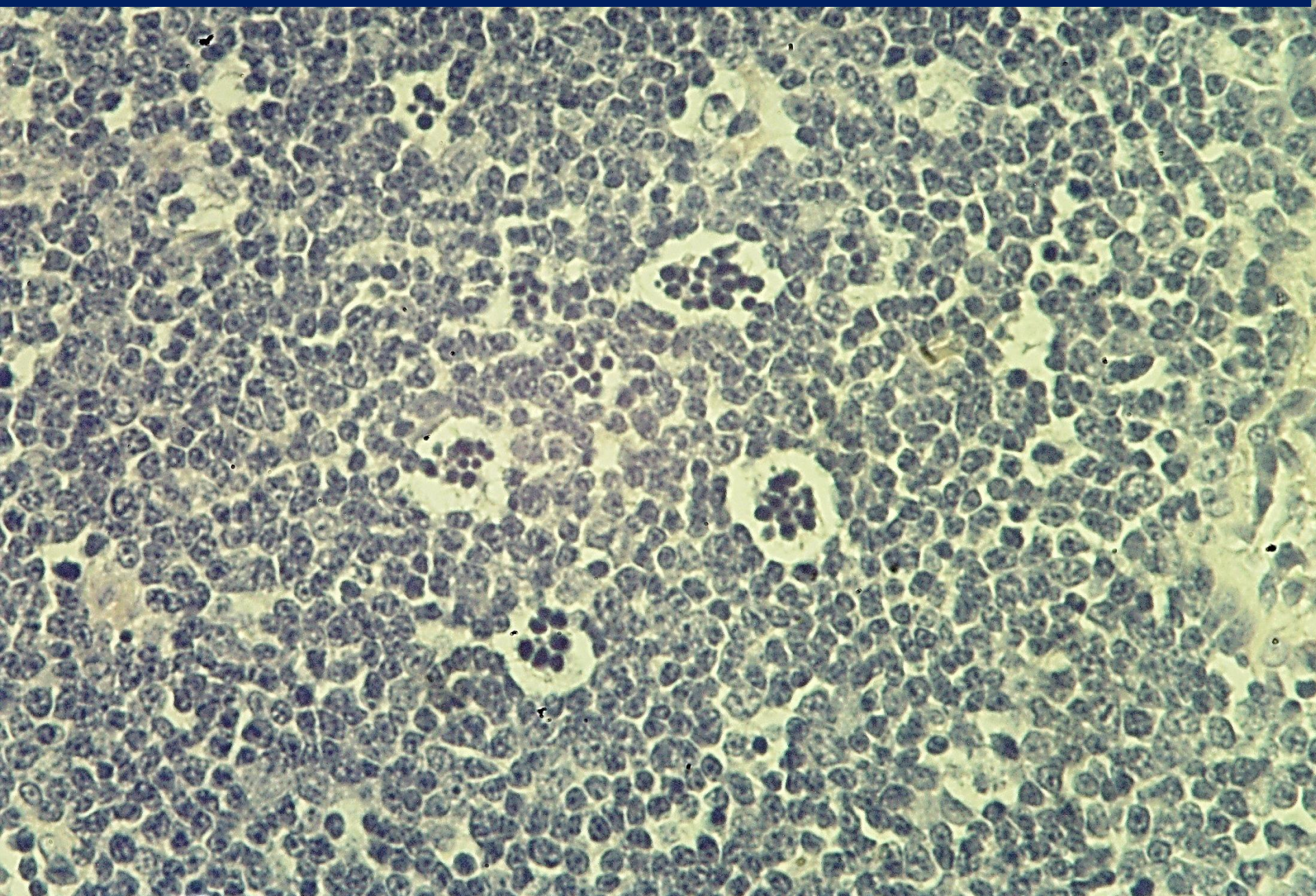


**Фотография из диссертации О.М. Шепелевой. Научные руководители  
Профессор И.И. Бобынцев, профессор А.В. Иванов**





**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:

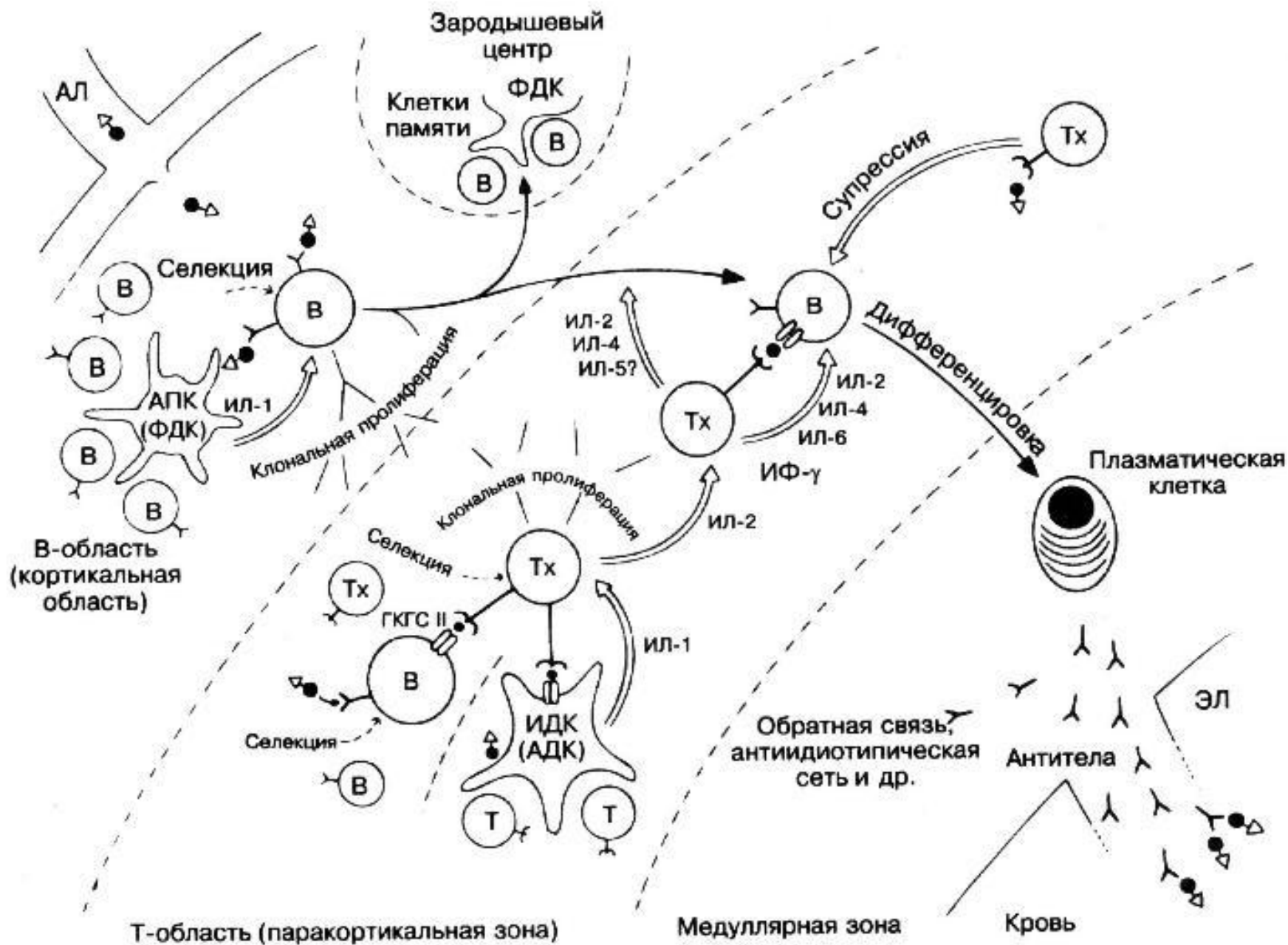
- Увеличение числа клеток, дифференцирующихся в продуцирующие АТ (Ig). По мере созревания В-клеток и их превращения в плазматиты происходит интенсивное развитие белоксинтезирующего аппарата, комплекса Гольджи и исчезновение поверхностных первичных Ig. Вместо них продуцируются уже секретируемые (т.е. 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.

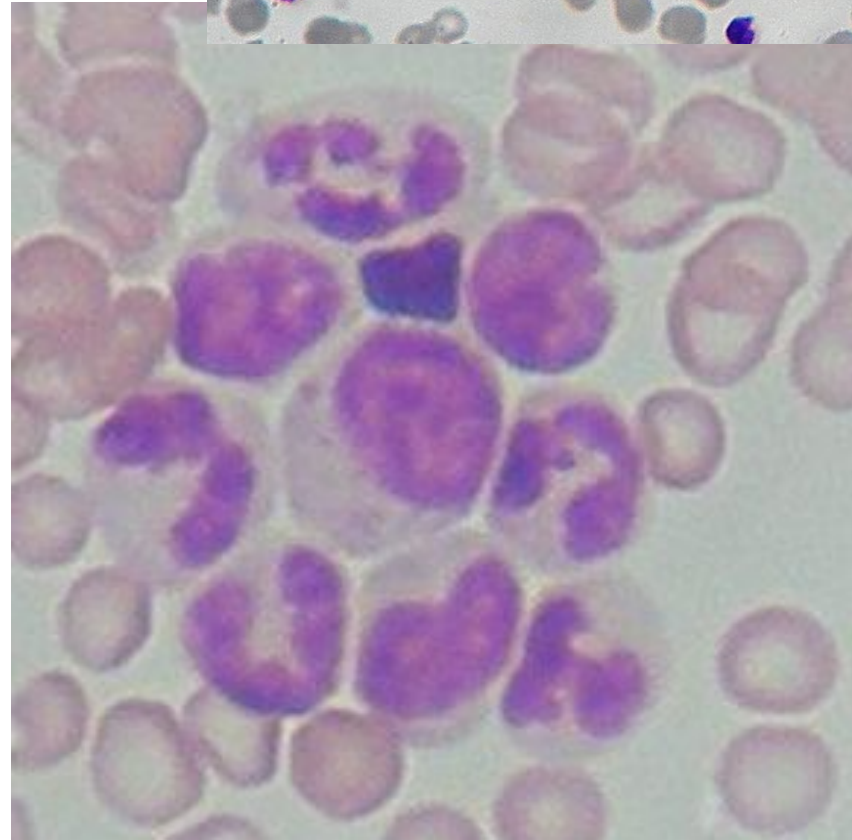
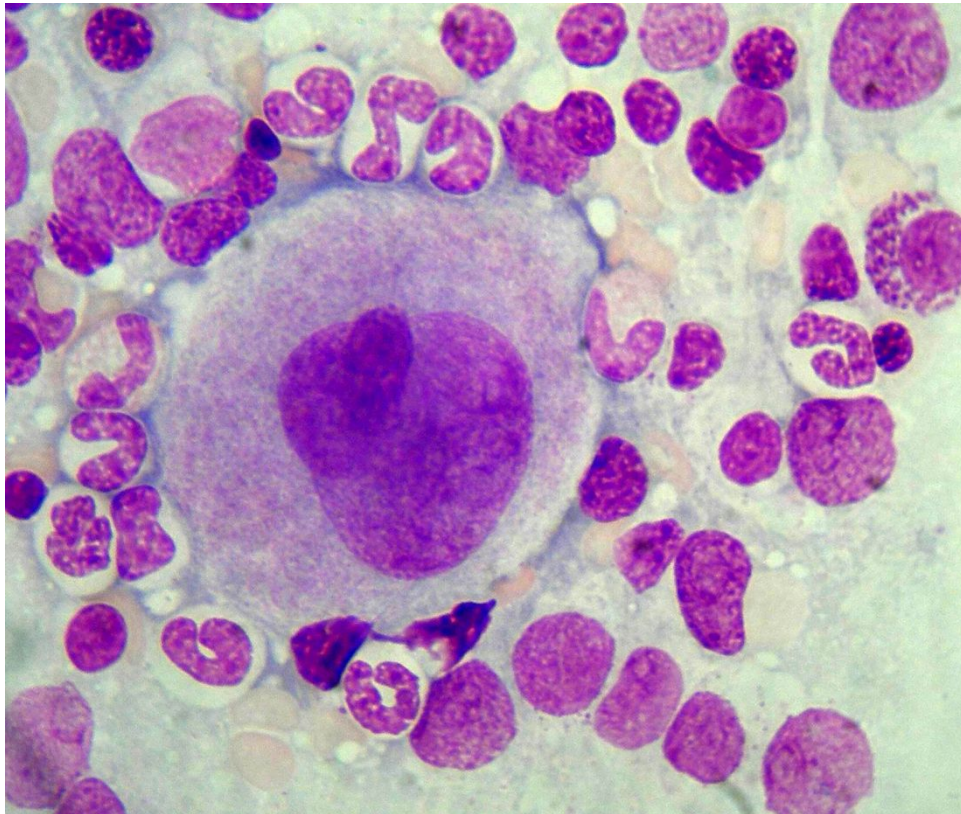
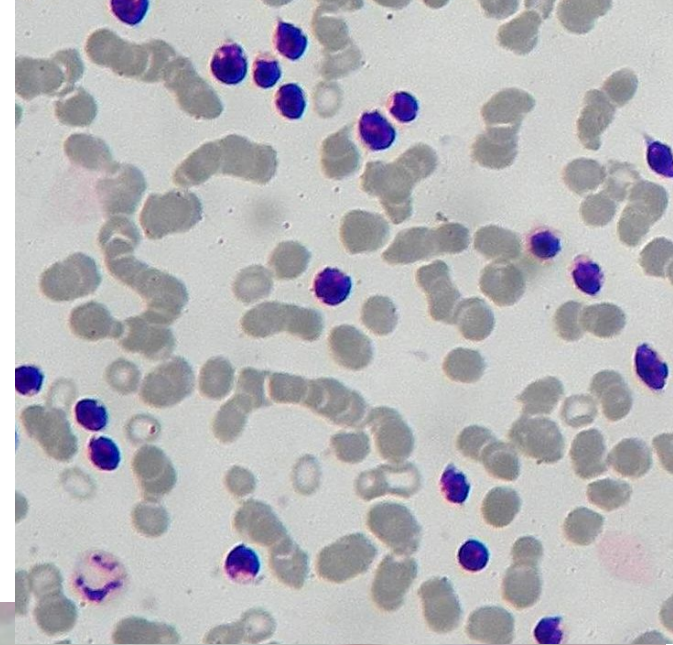
**Эти клоны В-клеток представляют собой долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты.**

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.