

Органы кроветворения и иммунной защиты

Эмбриональный гемоцитопоз



ЭТАПЫ

Первичный

(в желточном мешке)

Промежуточный

(гепатоспленотимический)

Окончательный



Островок

кроветворения

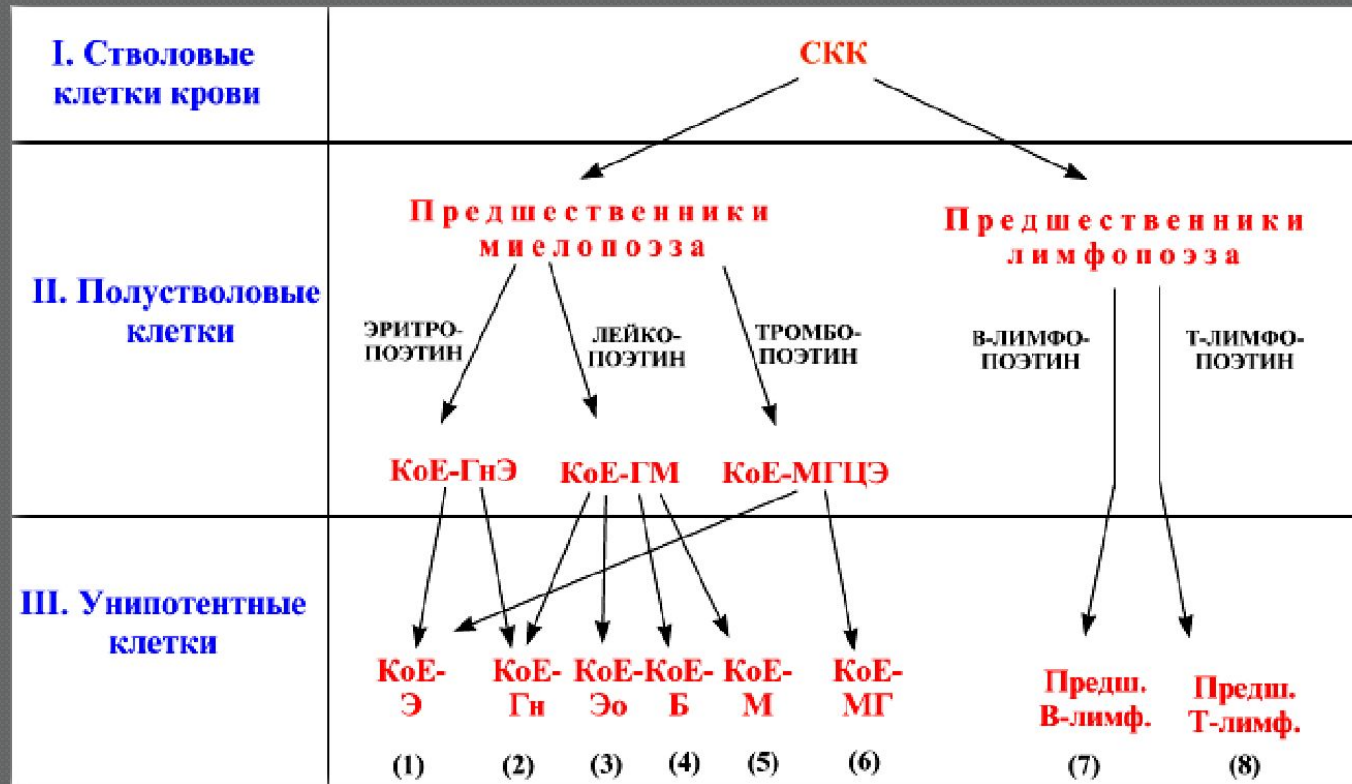
Особенности первичного гемопоэза

- интраваскулярное
- Мегалобластическое

Особенности промежуточного гемопоэза

- экстраваскулярное

Общие свойства клеток I-III классов



Полипотентны

Коммитированы
Олигопотентны
Чувствительны к регуляторам гемопоэза

- Эритропоэтин
- Лейкопоэтин
- Тромбопоэтин

Унипотентны

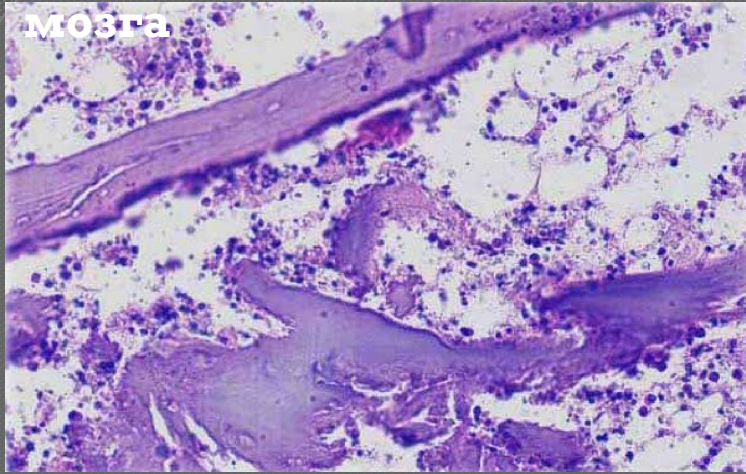
- Большая часть – в красном костном мозге
- + Есть небольшой рециркуляторный пул
- Все похожи на малые лимфоциты – дифференцировка на уровне генома
- Все способны к самоподдержанию
- Способны образовывать колонии (КОЕ)
- ГОМОБЛАСТИЧЕСКИЙ тип кроветворения – в норме
- ГЕТЕРОБЛАСТИЧЕСКИЙ тип кроветворения – при экстремальных

Общие признаки структурной организации органов кроветворения

- Источник развития – мезенхима. Исключение - тимус - развивается из эпителия 3-4-ых жаберных карманов
- Строма образована ретикулярной тканью (ретикулярный эпителий в тимусе)
- Специфически организованной микроциркуляторное русло (гемо – в красном костном мозге и селезенке, лимфо – в лимфатических узлах)
- Наличие очагов гемоцитопоэза и иммуноцитогенеза
- Наличие капсулы
- Иерархическая организация
- Центральные органы – красный костный мозг, вилочковая железа
- Периферические органы
- 1. Собственно лимфоидные органы (по ходу лимфатических сосудов - лимфатические узлы).
- 2. Гемолимфоидные органы (по ходу кровеносных сосудов - селезенка, гемолимфатические узлы).
- 3. Лимфоэпителиальные органы (лимфоидные скопления под эпителием слизистых оболочек пищеварительной, дыхательной, мочеполовой системы).

Срез красного костного

мозга



красный костный мозг

Гемопоэтические
клетки

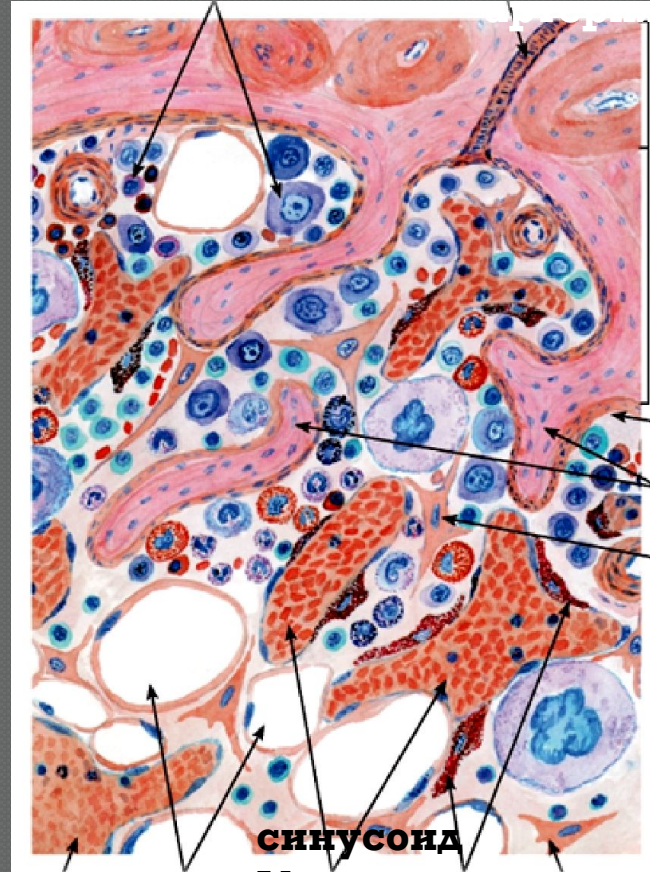
Костномозгова
я

Морфо-функциональные компоненты

Гемопоэтический – гемопоэтические
стволовые клетки, кроветворные
клетки миелоцитарного и
лимфоцитарного рядов

Стромальный – ретикулярные клетки,
адвентициальные клетки, адипоциты,
макрофаги, клетки эндоста,
остеокласты, мезенхимные стволовые
клетки (дают начало остеобластам,
хондробластам, фибробластам,
адипоцитам)

Сосудистый – капилляры
соматического типа и синусоидные
капилляры
? Эндотелиальные клетки-
предшественники



Кость-
компактно
е
вещество
Кость-
губчатое
веществ
о

Эндос
т
Костные
трабекулы

Ретикулярны
е
клетки

Жиры
е
клетки

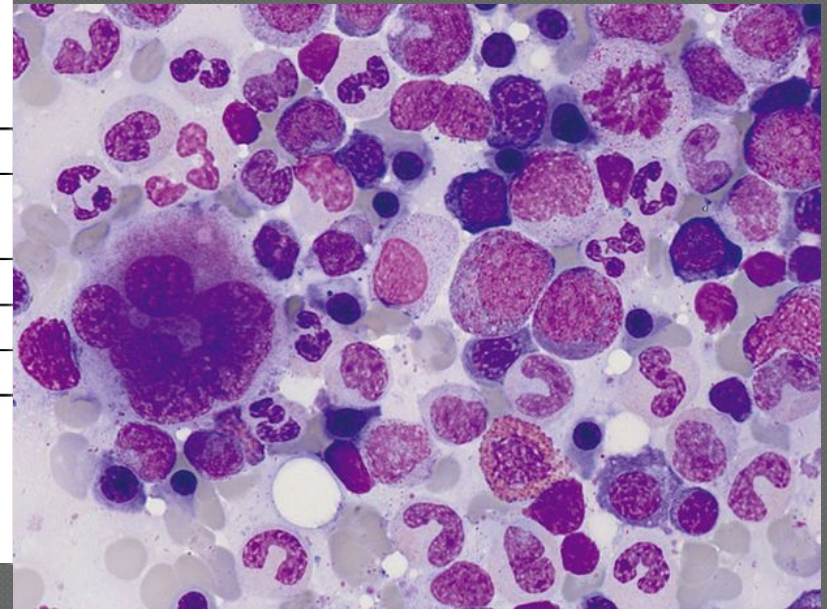
синусои
ды

Макрофаг
и

миелограмма

Гемопоэтических клеток – 65-80%

Показатель	Среднее значение, %	Пределы колебаний в норме, %
1	2	3
Ретикулярные клетки	0,9	0,1—1,6
Бласты	0,6	0,1—1,1
Миелобласты	1,0	0,2—1,7
Нейтрофильные гранулоциты:		
промиелоциты	2,5	1,0—4,1
миелоциты	9,6	7,0—12,2
метамиелоциты	11,5	8,0—15,0
палочкоядерные	18,2	12,8—23,7
сегментоядерные	18,6	13,1—24,1
Все нейтрофильные элементы	60,8	52,7—68,9
Эозинофильные гранулоциты (всех генераций)	3,2	0,5—5,8
Базофильные гранулоциты	0,2	0—0,5
Эритробласты	0,6	0,2—1,1
Пронормоциты	0,6	0,1—1,2
Нормоциты:		
базофильные	3,0	1,4—4,6
полихроматофильные	12,9	8,9—16,9
оксифильные	3,2	0,8—5,6



Мазок красного костного мозга

Иммунная защита

Главная **функция** иммунной защиты состоит в реализации генетической программы индивидуального развития организма от рождения до смерти в условиях чужеродного окружения

Основные исполнители иммунной защиты – ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ – Т- и В-лимфоциты, НК (натуральные киллеры), антиген-презентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки)

Пути решения:

1. Защита от «не-своего» - вирусы, бактерии, трансплантаты
2. Защита от «своего» – измененные, стареющие клетки
3. Регуляция роста и развития

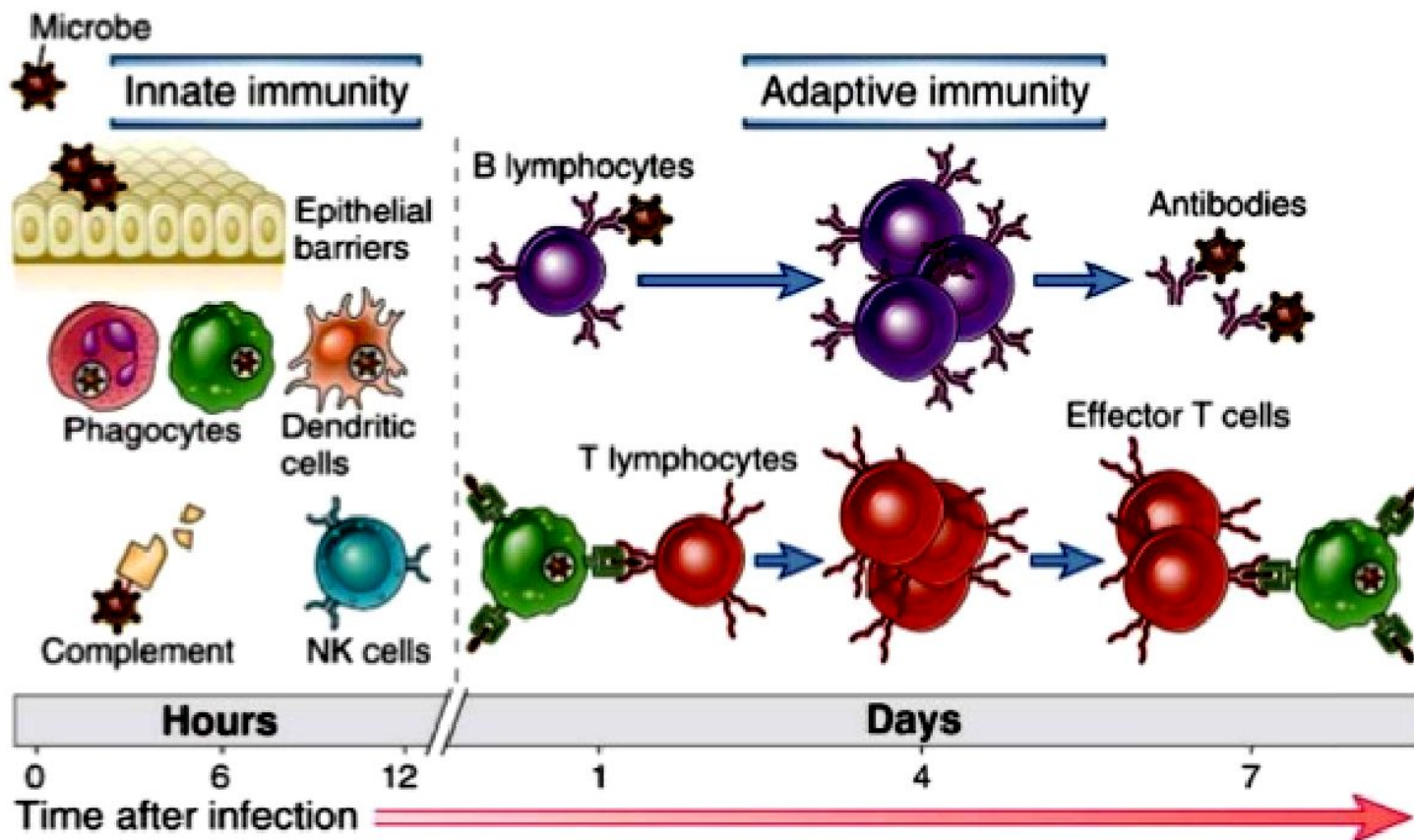
ТИПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Клеточный – Т-лимфоциты

Гуморальный – В-лимфоциты

Виды иммунитета

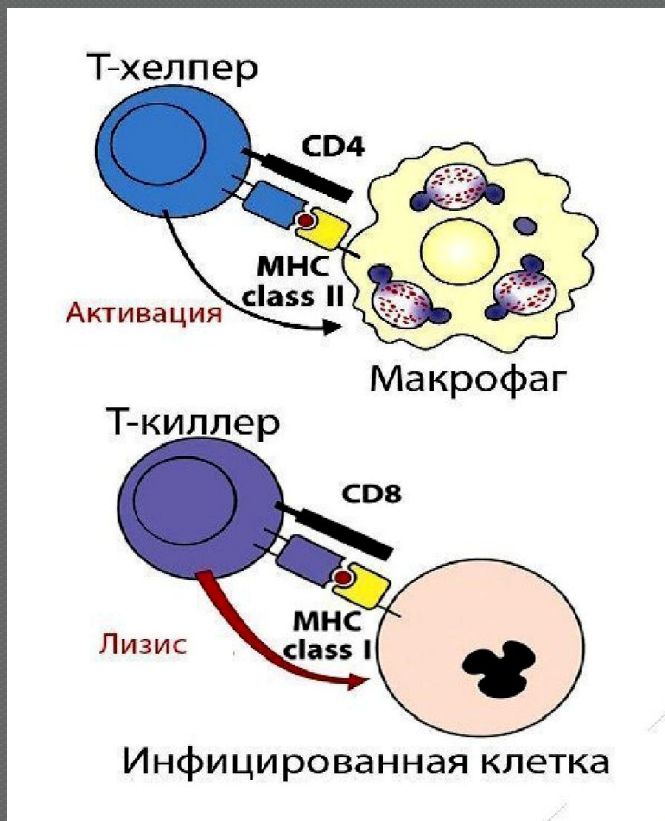
Врожденный
Приобретенный



Иммунный ответ

ФАЗЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

1. Фаза распознавания антигена (рецепторы Т- и В-лимфоцитов)
2. Эффекторная фаза –

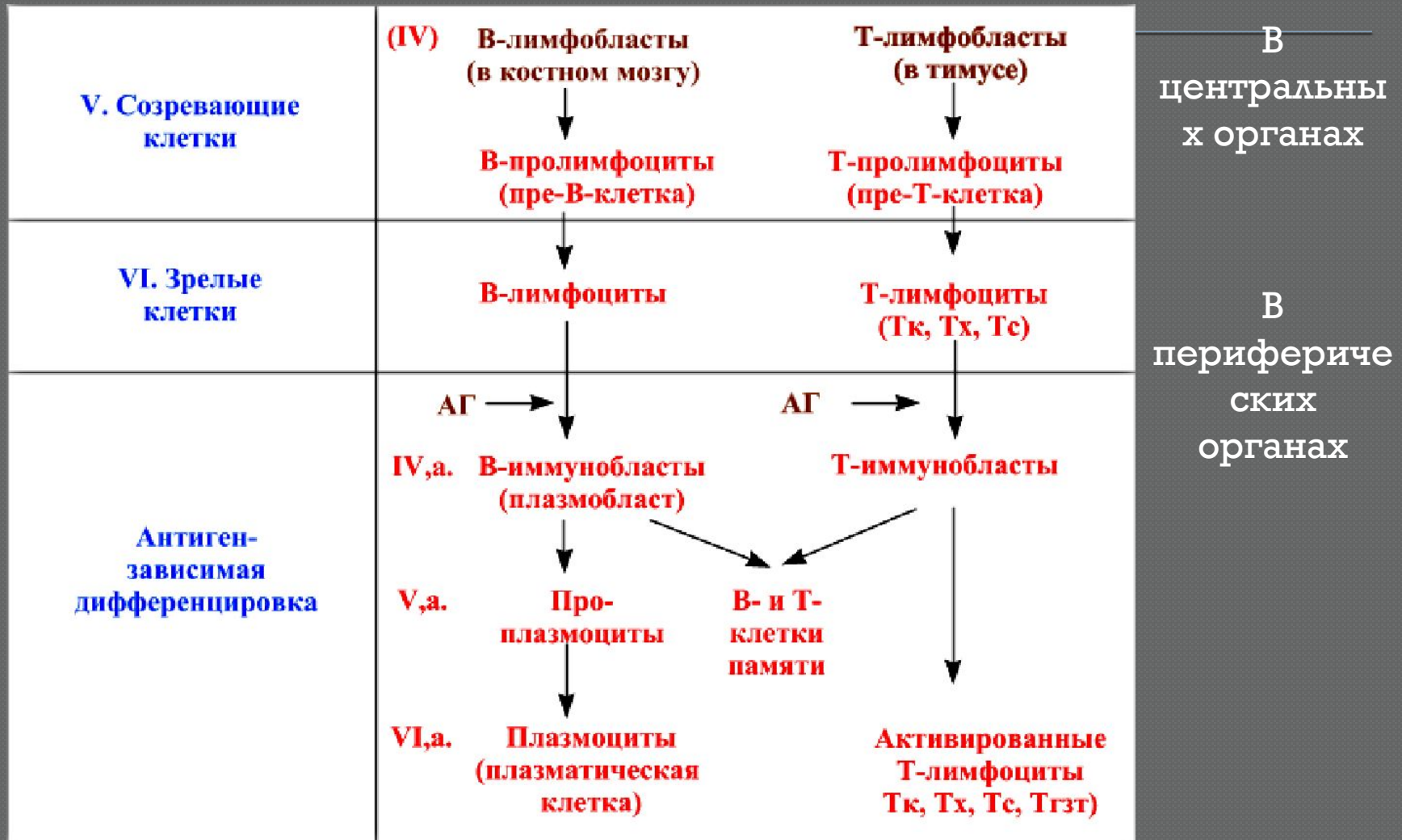


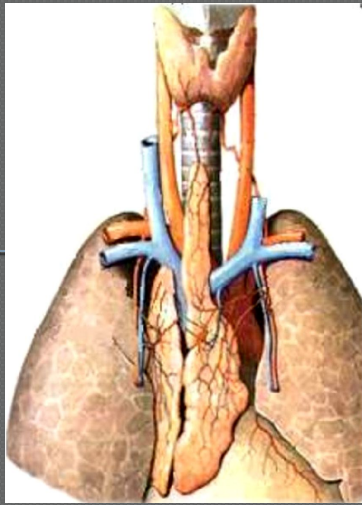
Антиген — вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации

Экзогенные антигены – CD4-Т-хелперы (представляются после фагоцитоза антиген-презентирующими клетками в комплексе с молекулой МНС класса II)

Эндогенные антигены – CD8-Т-цитотоксические (в комплексе с молекулой МНС класса I)

Этапы лимфопоэза





Видочковая железа (тимус)

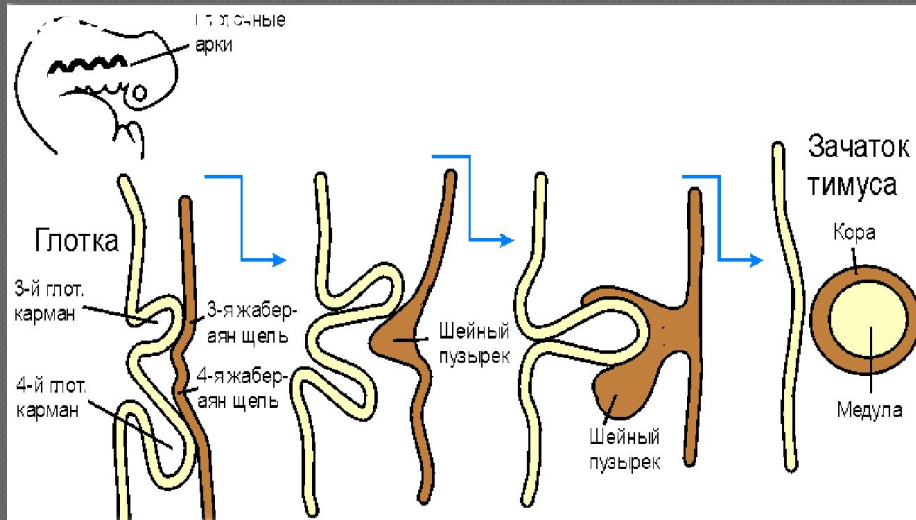
Пролиферация и Антиген-независимая дифференцировка Т-лимфоцитов из мигрирующих костномозговых предшественников.

Развитие происходит без участия чужеродных антигенов

Формируется основа толерантности к собственным антигенам

Созревшие клетки выселяются в Т-зависимые зоны периферических органов иммунной системы

Эмбриональное



1
месяц

8-11
неделя

4-7 неделя – формирование парных эпителиальных закладок, их инкапсулирование и васкуляризация

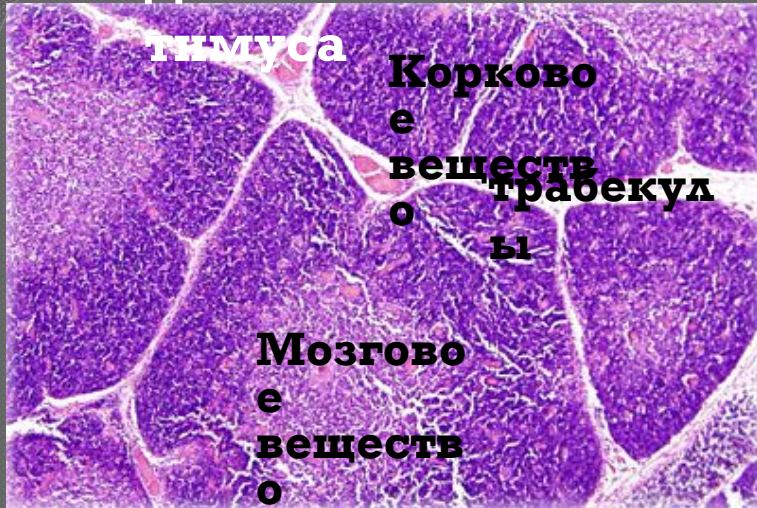
8-11 неделя - Вращание в зачаток тимуса мезенхимы и кровеносных сосудов, разделение на дольки

3 месяц – заселение зачатка предшественниками Т-лимфоцитов из желточного мешка и печени

3-6 месяц – созревание стромы и появление прекиллеров, секретирующих лимфокины

6 месяцев – завершение формирования, зрелые Т-лимфоциты

Дольки тимуса



Строение тимуса

Строма дольки –

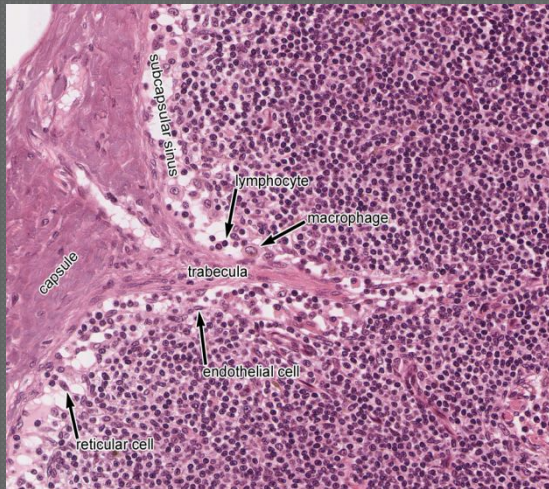
1. корковые и мозговые ретикулоэпителиоциты, связанные межклеточными мостиками и формирующие трехмерную сеть.

Экспрессируют молекулы МНС класса II

Типы ретикулярных эпителиоцитов

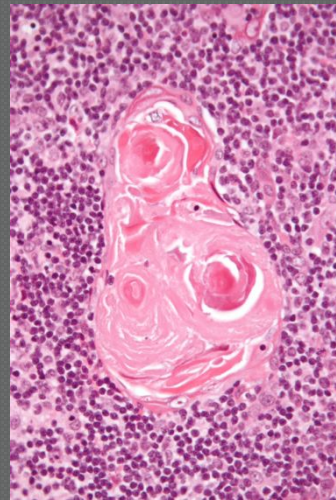
- Периваскулярные- формируют гемато-тимический барьер
- Подкапсульные, питающие (клетки-няньки)
- Секреторные клетки коркового и мозгового вещества (α -тимозин, тимусный сывороточный фактор, тимопоэтины)
- Мозговые слоистые тельца Гассала
- Клетки кортико-медуллярной зоны – презентируют собственные антигены, участвуют в селекции

2. Макрофаги и дендритные клетки



Корковое
вещество

Мозгово
е



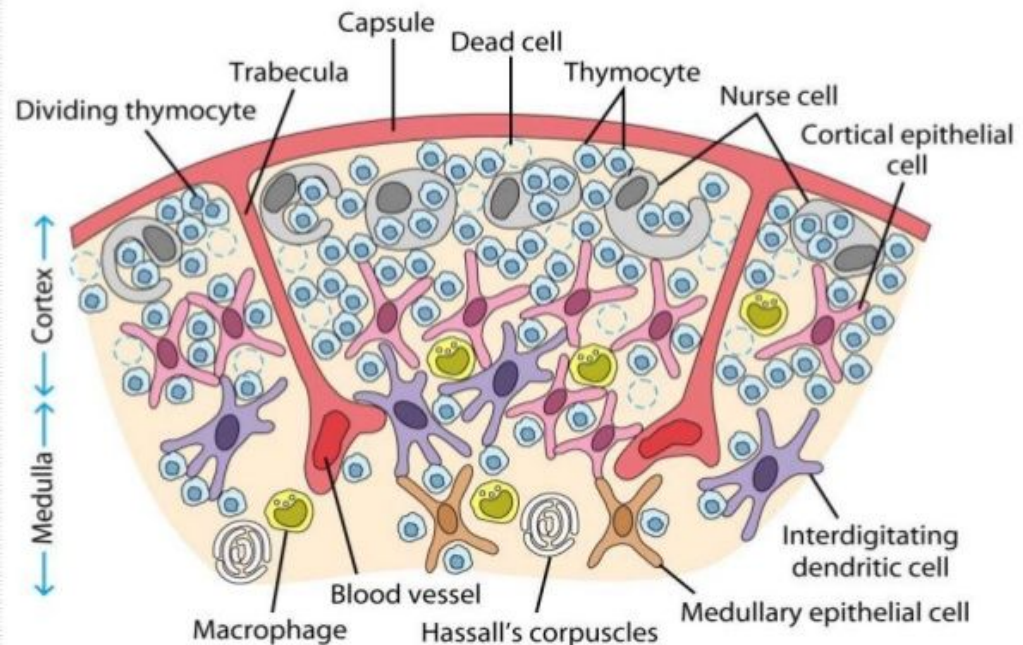
Клетки тимуса и их взаимодействие

Т-тимфоциты разной степени зрелости (тимоциты)

Эпителиоциты

- Субкапсулярные – секретируют тимические факторы, участвуют в создании тимогематического барьера
- Кортикального вещества (клетки-няньки) – обеспечивают дифференцировку Т-лимфоцитов
- Мозгового вещества (тельца Гассала) – секретируют тимические гормоны

Макрофаги



**Субкапсулярные тимоциты – двойные негативные клетки – TCR-, CD3-, CD4-, CD8-.
В глубоких слоях коры – двойные позитивные клетки – TCR+, CD3+, CD4+, CD8+.
В мозговом веществе селекция по МНС
Негативная селекция
Позитивная селекция - 95-99%
Одиночные позитивные тимоциты –
МНС I – CD8- супрессоры
МНС II – CD4- хелперы**

Экспрессия на мембранах антиген-распознающих рецепторов (Т-клеточный рецептор, ТКР)

Перестройка (реаранжировка) генов, кодирующих синтез ТКР для обеспечения их разнообразия по специфичности к антигенам

**Положительная селекция (отбор клеток, распознающих молекулы главного комплекса гистосовместимости, ГКГ 1 – киллеры, ГКГ2 - хелперы)
Уничтожение клеток, не способных взаимодействовать с ГКГ**

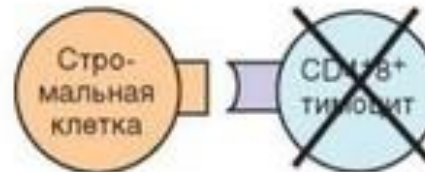
Отрицательная селекция (отбраковка аутореактивных клеток)

Приобретение способности осуществлять цитотоксический, хелперный и супрессорный эффект

Экспрессия рецепторов миграции и «хоминга», позволяющих узнавать эндотелий посткапиллярных венул периферических органов и проникать в них

СЕЛЕКЦИЯ ЛИМФОЦТОВ

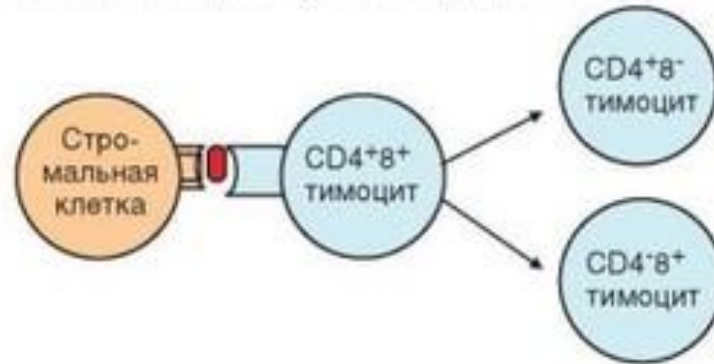
Отсутствие распознавания или распознавание со слабым средством — апоптоз по умолчанию



Распознавание с высоким средством — отрицательная селекция



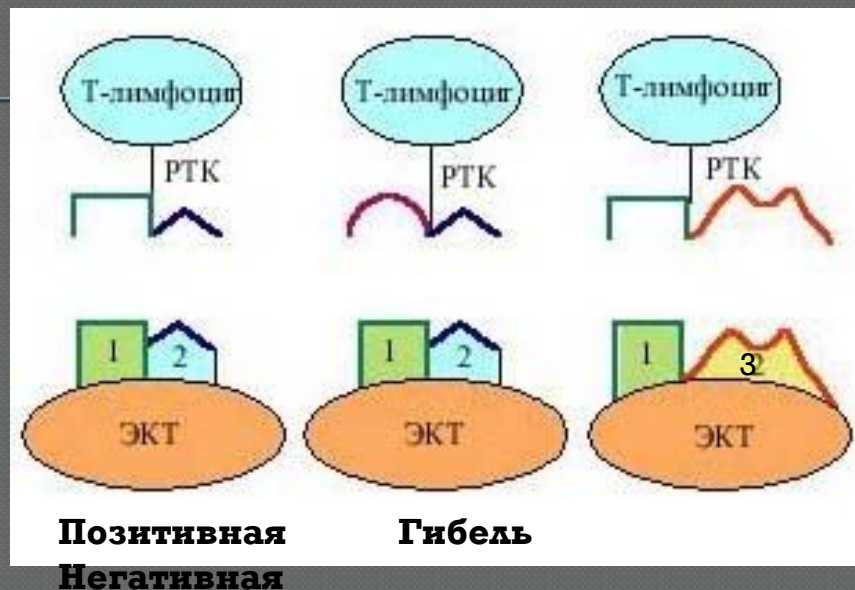
Распознавание с промежуточным средством — положительная селекция



Селекция тимоцитов

В тимусе происходят процессы:

- пролиферации, (ежедневно образуется 5×10^8 лимфоцитов)
- изменения поверхностного фенотипа (CD3, TCR),
- перестройки (реаранжировки) генов для приобретения Т-лимфоцитами широкого “репертуара” специфичностей рецепторов,
- позитивной и негативной селекции (выживают и отправляются в системный кровоток 1-5% клеток)
- функционального созревания (CD4, CD8)
- Фломирование рецепторов хоминга

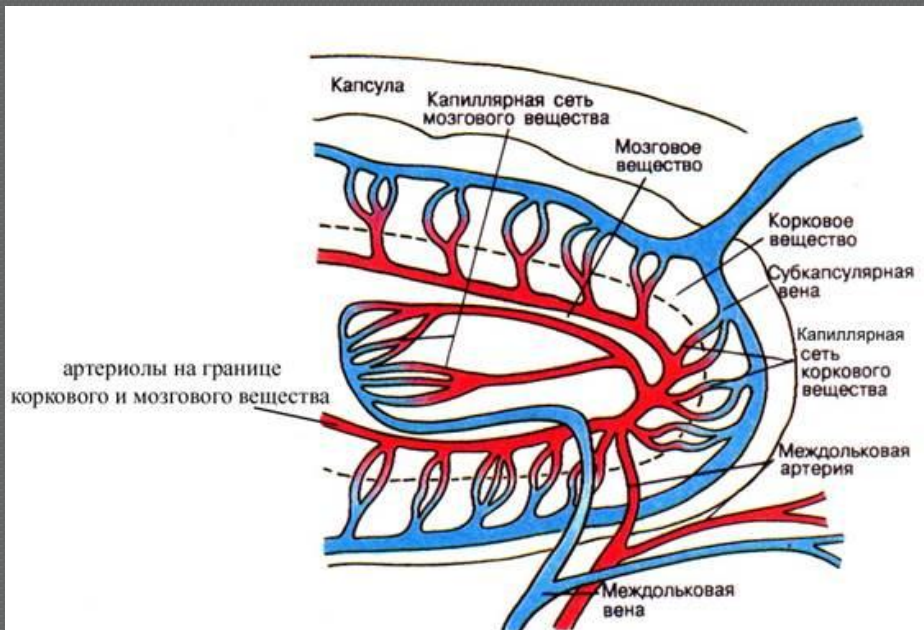


1-антигены тканевой совместимости (МНС, НЛА)

2-пептидные фрагменты чужеродных антигенов в комплексе с МНС

3- аутоантигены в комплексе с МНС
ЭКТ- эпителиальные клетки тимуса
РТК – рецептор Т-клеток

Кровоснабжение тимуса и гемато-тимический барьер



ГЕМАТО_ТИМИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Располагается в корковом веществе
Обеспечивает продвижение тимоцитов и препятствует проникновению антигенов в корковое вещество

1. Эндотелий посткапиллярных венул
2. Макрофаги периваскулярного пространства
3. Эпителиальные клетки тимуса и их базальная мембрана

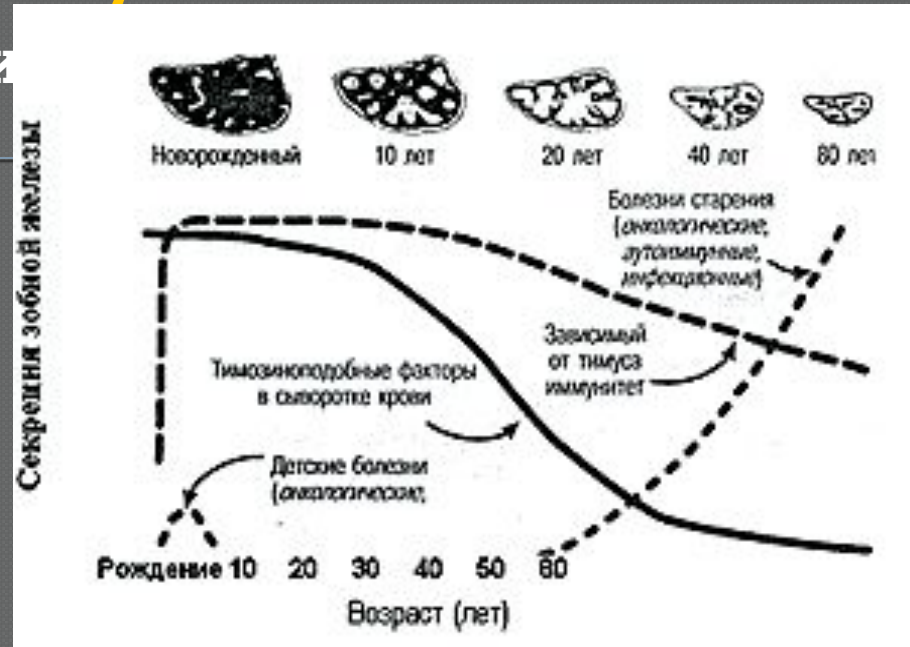
Ультраструктура гемато-тимического барьера

Эндокринная функция тимуса

- **Тимозины** – стимулируют развитие лимфоцитов, усиливают трансплантационный иммунитет, обладают противоопухолевыми свойствами
- **Тимулины** – стимулируют развитие и созревание Т-лимфоцитов
- **Тимопоэтины** - тимозиноподобные эффекты + подавляют нейро-мышечную передачу и вызывают атрофию мышц
- Инсулиноподобный фактор роста (соматомедин, посредник соматотропного гормона)
- Кальцитонин
- Фактор роста нервов
- Фактор, тормозящий развитие коры надпочечников (тимико-лимфатический статус)

Инволюция тимуса

ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ



АКЦИДЕНТАЛЬНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ

(стресс, инфекции, травмы)

Признаки –

- миграция лимфоцитов из тимуса в кровотоки
- массовая гибель лимфоцитов и фагоцитоз
- (даже нормальных тимоцитов)
- разрастание эпителиальной основы тимуса
- усиление синтеза тимозина
- стирание границы между корковой и мозговой частью долек

Лимфатический узел

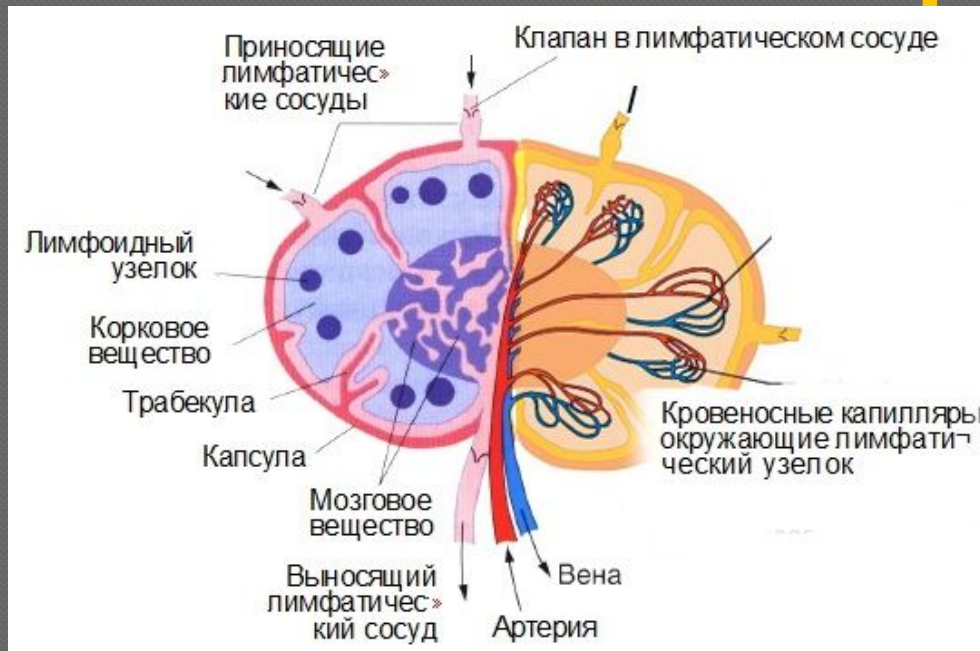
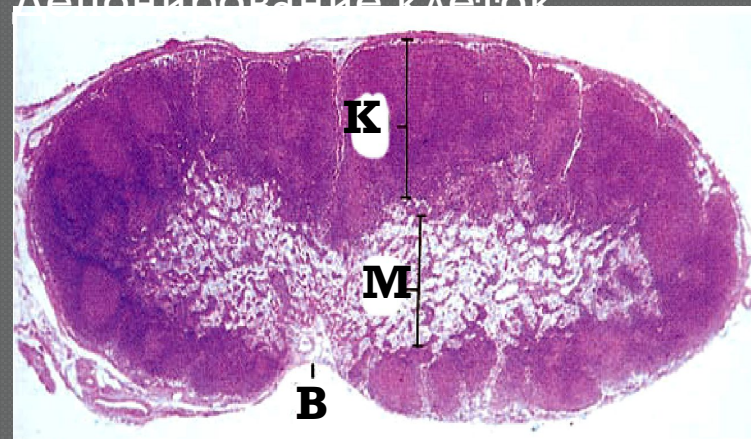


Схема строения лимфатического узла

СИНУСЫ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

1. Краевой синус - между капсулой и лимфатическими узелками.
2. промежуточные или вокруг-узелковые синусы - между трабекулой и лимфатическим узелком.
3. мозговые синусы - между мягкотными тяжами.
4. центральный синус, с которого лимфа выносятся выносящими лимфатическими сосудами.

По ходу лимфатических сосудов
Антиген-зависимая пролиферация (клонирование) зрелых Т- и В-лимфоцитов, способных ответить на данный антиген.
Формирование клеток памяти
Депонирование клеток



Корковое и мозговое вещество



Строма узла – капсула из плотной неоформленной сдт и отходящих от капсулы трабекулами-перегородками из рыхлой сдт.
Паренхима - ретикулярная ткань, пронизанная кровеносными синусами, и несущая на своих петлях лимфоциты

Фолликулы – первичные (с равномерной структурой), вторичные (со светлым центром и темной периферией)

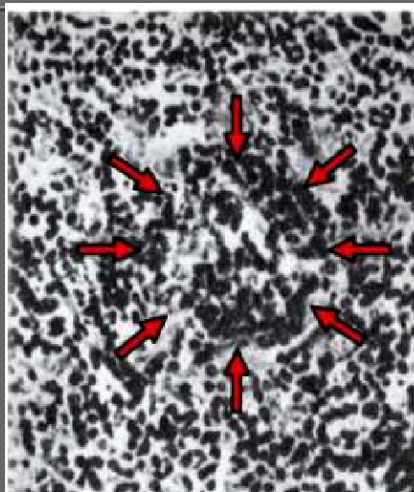
Корковое вещество – фолликулярные дендритные клетки, макрофаги и В-лимфоциты на стадиях созревания и дифференцировки, Т-хелперы

Паракортикальная зона – интердигитирующие клетки, макрофаги и различные популяции Т-лимфоцитов

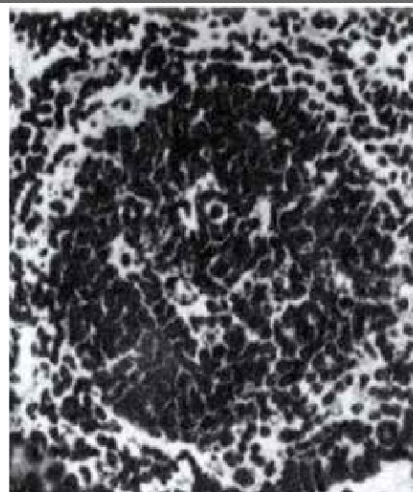
Мозговое вещество – активированные В-лимфоциты, плазмобласты и плазмоциты

Стадии изменения лимфоидных узелков (фолликулов)

начальная стадия



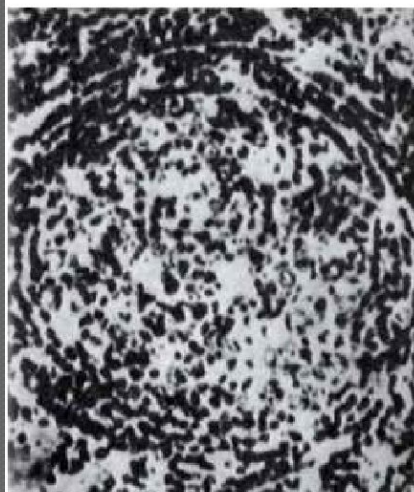
а



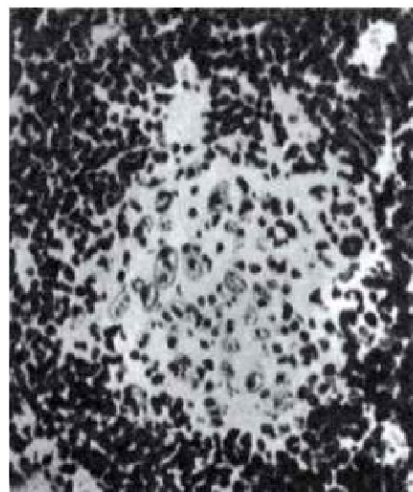
б

образование центра размножения

формирование темной зоны, состоящей из малых лимфоцитов, вокруг светлого центра



в



г

светлый (реактивный) центр, состоящий из ретикулярных клеток и макрофагов

селезенка

Функции селезенки:

1. Участие в лимфоцитопозе (Т- и В-лимфоцитопоз).
2. Депо крови (в основном для эритроцитов).
3. Элиминация поврежденных, стареющих эритроцитов
4. Поставщик железа для синтеза гемоглобина, глобина - для билирубина.
5. Очистка проходящий через орган крови от антигенов.
6. В эмбриональном периоде - миелопоз.

Строение селезенки

фиброзная
оболочка
Кисточковые
артерии
венозные
синусы



трабекула
селезенки

лимфоидные
фолликулы—
белая пульпа

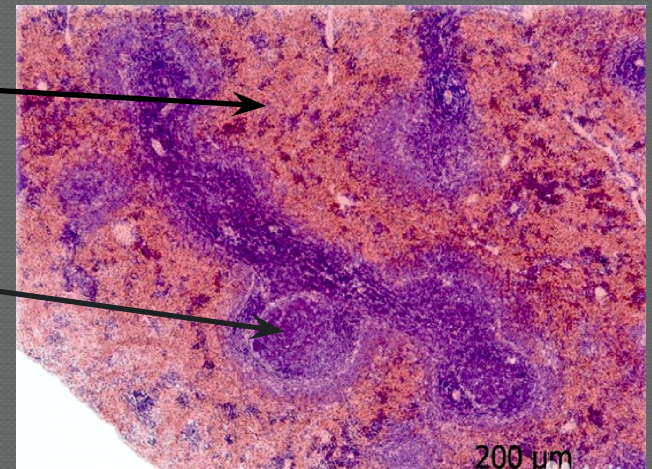
красная
пульпа

Строма - фиброзно-эластическая капсула с небольшим количеством миоцитов, снаружи покрыта мезотелием, и отходящие от капсулы трабекулы.

Паренхима - красная пульпа и белая пульпа

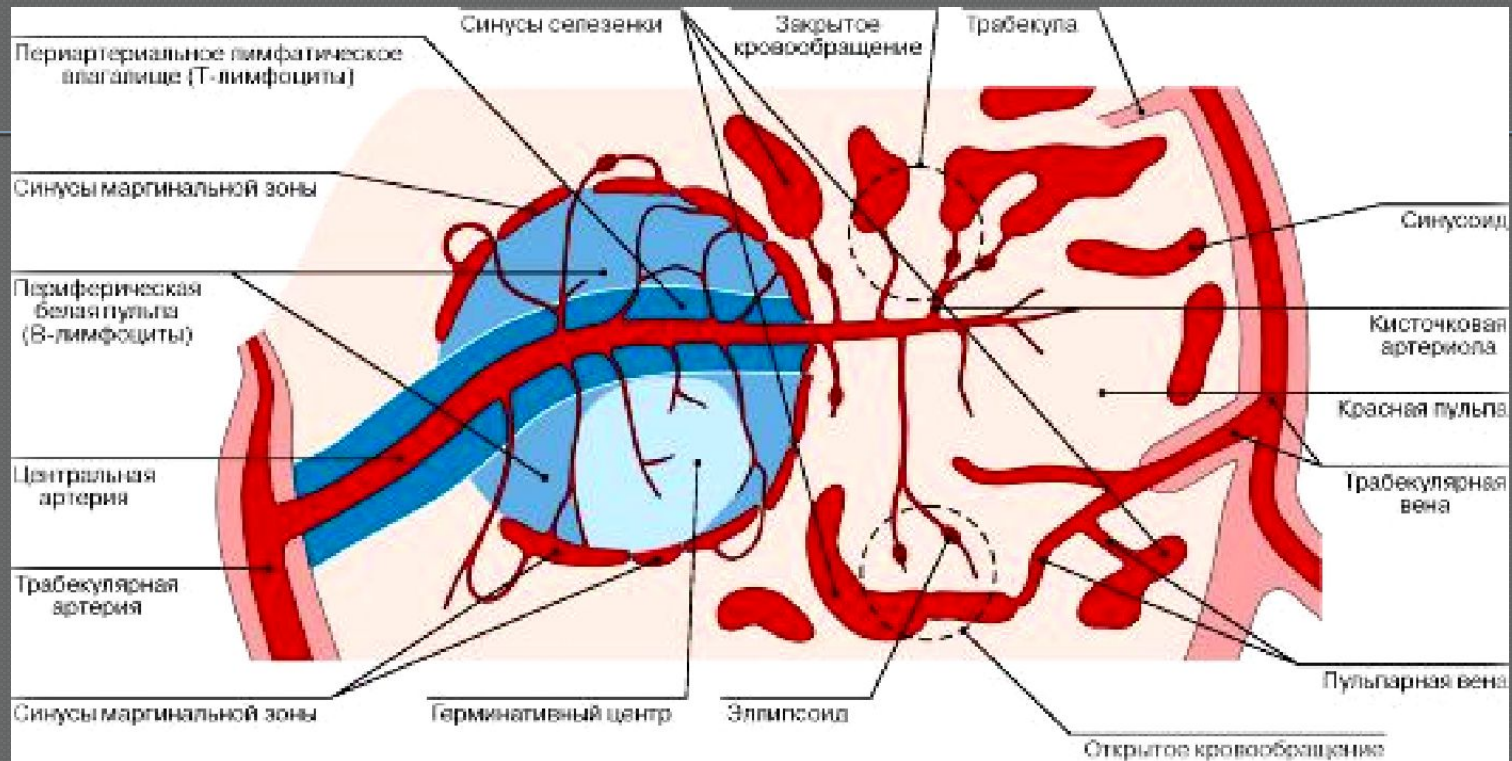
красная
пульпа

лимфоидные
фолликулы
селезенки



200 μm

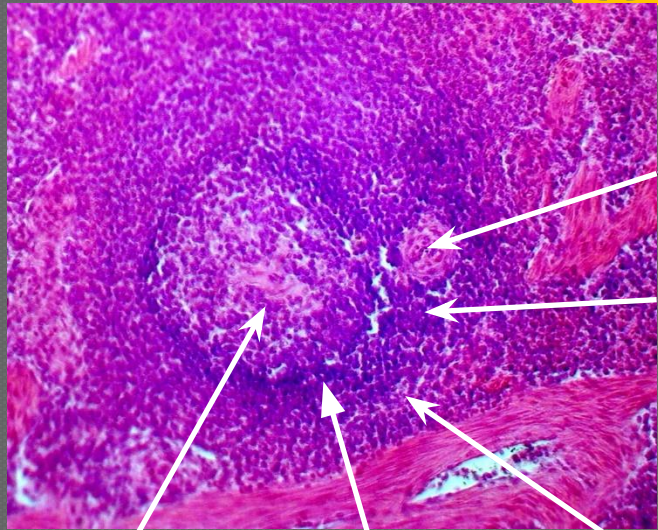
Кровоснабжение селезенки



Замкнутая система циркуляции - Трабекулярные артерии - пульпарные артерии - артериолы и капилляры фолликула - капилляры-синусоиды - венозные синусы краевой зоны - выход Т- и В-лимфоцитов из сосудистого русла

Незамкнутая система циркуляции - Артериолы фолликула - кисточковые артериолы красной пульпы – эллипсоидные макрофагально-лимфоидные муфты – ретикулярная ткань – синусоид – венное русло

Фолликул селезенки



Центральная
артерия
Периартериальная зона –

Лимфоидный узелок-центр

Краевая (маргинальная) зона

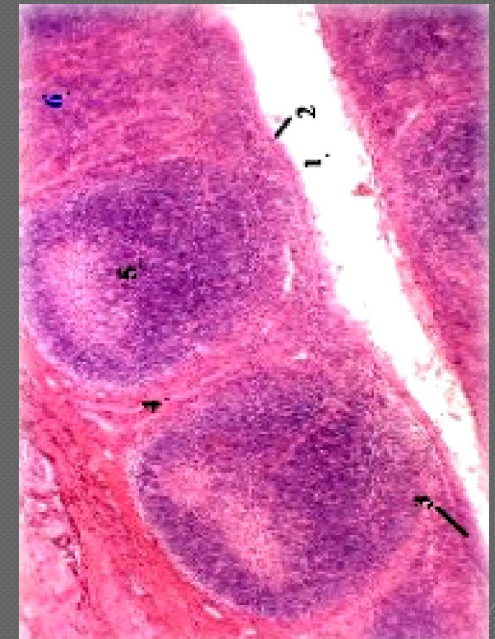
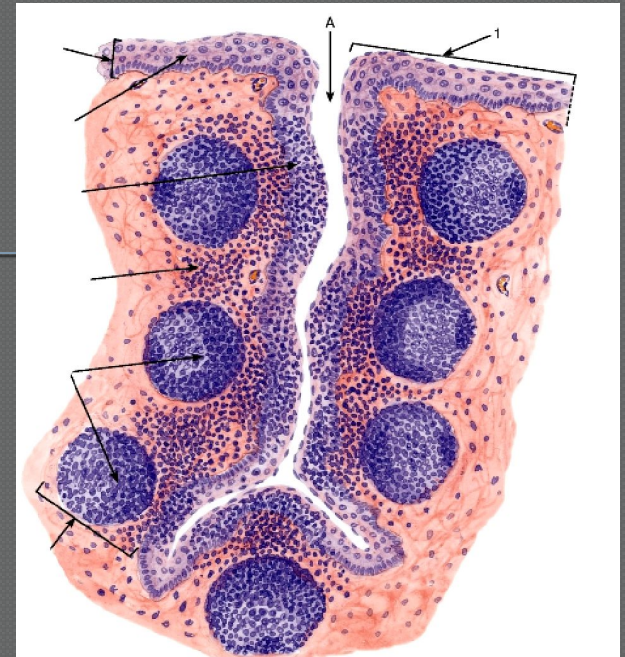
Центр размножения
Мантийная зона

1. Периартериальная зона - является тимусзависимой зоной.
2. Центр размножения - содержит молодые В-лимфоциты (В-зона).
3. Мантийная зона - содержит преимущественно В-лимфоциты.
4. Маргинальная зона - соотношение Т- и В-лимфоцитов = 1:1.

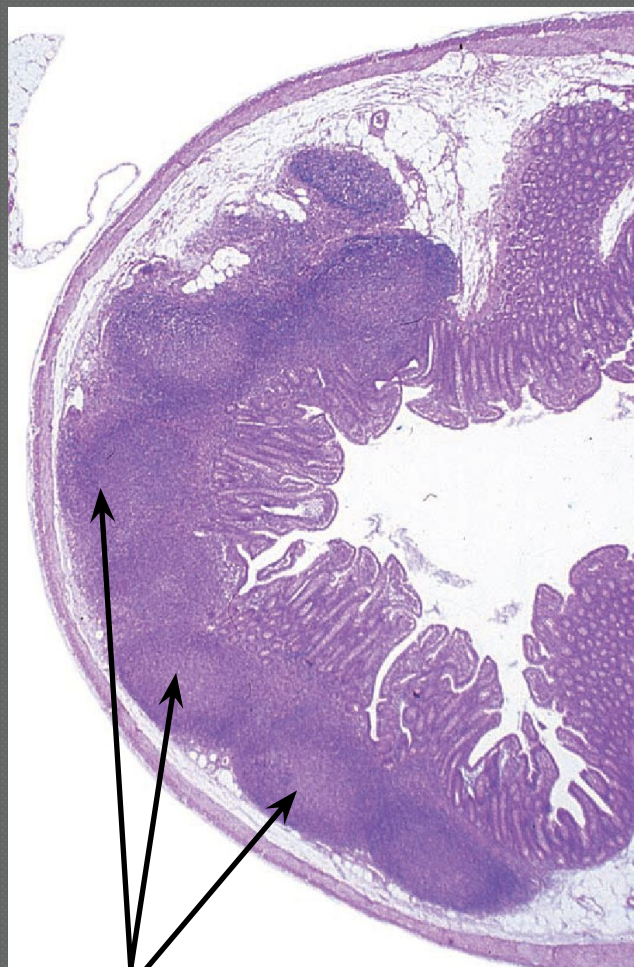
Небная миндалина

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ ЛИМФО_ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

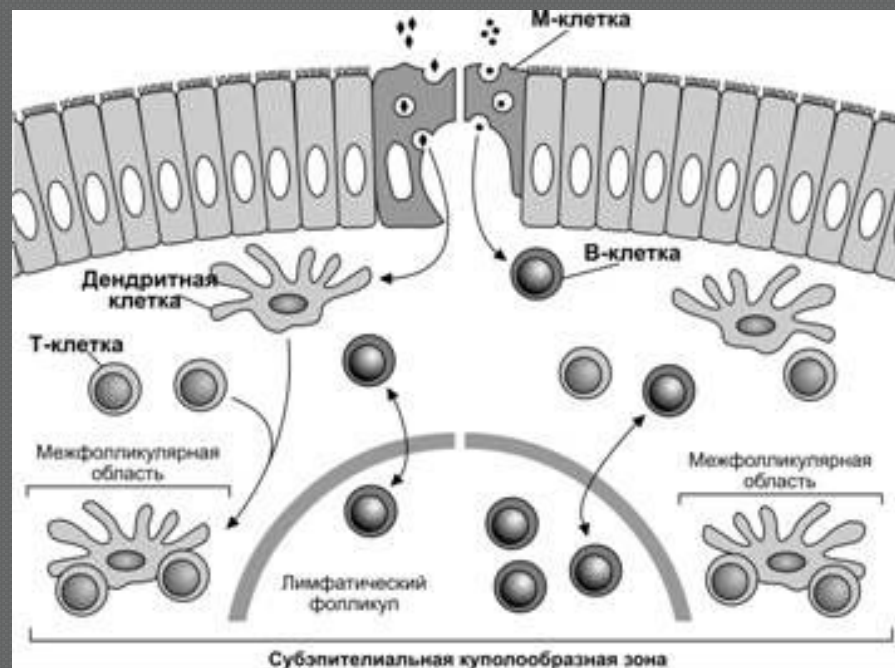
1. Не имеют четко выраженной капсулы, располагаются в рыхлой с.д.т.
2. имеют выносящие, но (в отличие от лимфатического узла) не имеют приносящих лимфатических сосудов
3. тесная взаимосвязь между эпителиальной и лимфоидной тканями: топографически - лимфоциты инфильтрируют эпителий; функционально - кооперация при синтезе антител (В-лимфоциты синтезируют белковую часть, а эпителиоциты участвуют при синтезе углеводной части); эпителиоциты могут выполнять функции макрофагов, т.е. способны захватывать, концентрировать, перерабатывать и передавать антигены В-лимфоцитам.
4. больше содержания В-лимфоцитов – секретируют иммуноглобулины А.
5. обеспечивают преимущественно местную защитную реакцию и формируют II защитный барьер для антигенов, прорвавшихся через I защитный барьер - эпителий.



Пейеровы бляшки кишечника



Лимфатические узелки в
собственной пластинке СО
кишечника



Т-лимфоциты (клеточный иммунитет)

Развиваются в тимусе **под влиянием гормонов** – ТИМОЗИНА, ТИМУЛИНА, ТИМОПОЭТИНА

Образуются юные CD2, CD3, CD4, CD8+ иммунокомпетентные клетки

Выселяются в Т-зависимые зоны селезенки и лимфатических узлов

Под влиянием антигенов превращаются в **эффекторные зрелые клетки**

- 1 сигнал дифференцировки – взаимодействие антигена с МНС-II цитолеммы иммуноцита
- 2 сигнал дифференцировки – цитокины **интердигитирующих** макрофагов (ИЛ1, TNF)

Т-хелперы (CD4) – 1 тип участвует в ГЗТ – ИЛ2, ИЛ12, интерферон γ

2 тип – участвует в ГНТ – ИЛ3, ИЛ5

- Усиливают дифференцировку и размножение В-лимфоцитов
- Активируют образование антител
- Усиливают подвижность макрофагов
- Повышают активность киллеров

Т-супрессоры (CD8)

- Угнетают синтез антител
- Могут активироваться антигеном напрямую без участия макрофагов
- Являются антиопухолевыми
- **Т-киллеры - цитотоксические CD8**
- Реакция отторжения трансплантата
- Способны с помощью интерлейкинов лизировать клетки и ткани
- Активируются Т-хелперами (ИЛ2) и антигенами трансплантированного органа

иммунитет)

Незрелый В-лимфоцит – синтезируют IgM

Юный В-лимфоцит CD19, CD20, CD21, CD22, CD23 – рецепторы к IgM, синтезируют иммуноглобулины всех классов – IgM, IgG, IgD, IgA, IgE

С током крови поступают в В-зависимые зоны селезенки и лимфатических узлов

Под влиянием антигена и **дендритных** макрофагов экспрессируют молекулы МНС I и II классов, рецепторы к комплементу и Fc-участкам иммуноглобулинов

Под влиянием цитокинов Т-хелперов (ИЛ2, 4, 5, 10) и интерферонов превращаются в плазмобласты (способны к пролиферации)

Плазмоциты вырабатывают антитела

IgG (75%) – нейтрализует бактериальные токсины и вирусы, активирует комплемент, макрофаги и нейтрофилы

Проникает через плацентарный барьер – врожденный иммунитет

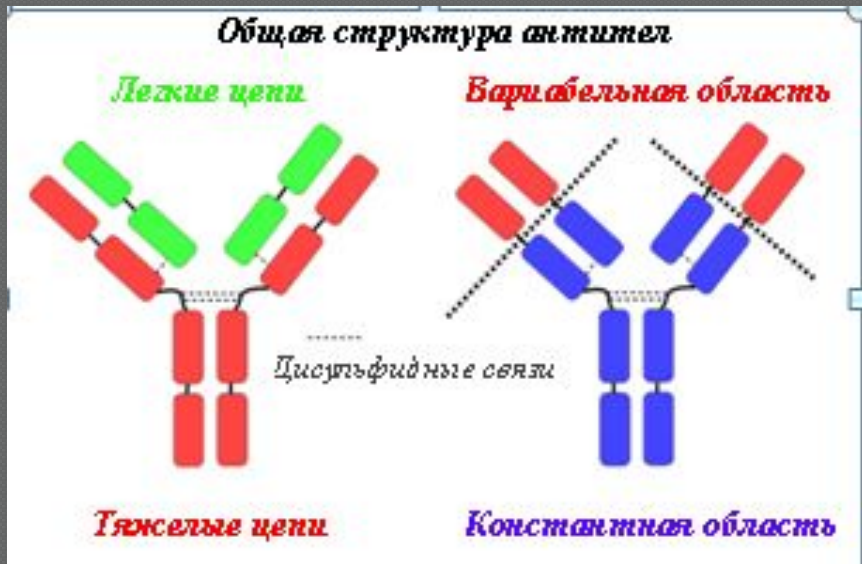
IgM (10%) – синтезируется первым до рождения – синтезируется раньше других при иммунном ответе – (Гр-бактерии) – обеспечивает аутоиммунный конфликт

IgA (15%) – содержится в секрете желез, первая линия обороны против поверхностных антигенов, является опсоином

IgD 1% - иммуноглобулин детского возраста - участвует в дифференцировке В-лимфоцитов, взаимодействует с длительно циркулирующими антигенами

IgE (0,004%) – участвуют в аллергических реакциях

Антитела



H-цепи (тяжелые) – определяют класс иммуноглобулина (IgA, IgD, IgE, IgG и IgM)

Fab-фрагмент образован переменными областями L- и H-цепей. С антигенсвязывающим центром взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) иммуногена.

Fc-фрагмент образован константными областями, определяет специфичность связывания молекулы Ig с клетками-эффекторами (макрофагами, NK-клетками, цитотоксическими T-лимфоцитами, нейтрофилами, тучными клетками), несущими на своей поверхности рецепторы Fc-фрагмента. В результате этого взаимодействия активируется фагоцитоз и цитолиз, развивается дегрануляция тучных клеток.

НК-клетки (натуральные киллеры)

- 10% всех лимфоцитов крови
- не имеют поверхностных детерминант, характерных для Т- и В-лимфоцитов
- не имеют рецептора Т-лимфоцитов.
- НК-клетки убивают ауто-, алло- и ксеногенные опухолевые клетки, инфицированные некоторыми вирусами и бактериями (например, *Salmonella typhi*) клетки.
- В типичных НК-клетках экспрессируются дифференцировочные молекулы CD2, CD7, CD56 и CD16 (рецептор Fc-фрагмента IgG). В плазматической мембране активированных НК-клеток появляется гликопротеин CD69.
- Механизм распознавания антигена неясен.
- Способность к цитолизу не связана с молекулами МНС

Макрофаги и моноцитарно-макрофагальная система

Макрофаги – трансформированные моноциты тканей и органов –

1 цитокины (интерферон, лизоцим) – антимикробное действие, фагоцитоз

2 цитокины (ИЛ1 и ФНО) – размножение, дифференцировка и миграция лимфоцитов



Цитокины

1 группа – медиаторы неиммунного (доиммунного) воспаления
ТНФа, интерферон а и в, ИЛ1, 6, 12

2 группа – цитокины, активирующие пролиферацию и
дифференцировку лимфоцитов – ИЛ 1, 2, 13, трансформирующий
фактор роста

3 группа – регуляторы иммунного воспаления – интерферон γ
активирует макрофаги и НК-киллеры, ИЛ5 – активатор
эозинофилов, ИЛ9 – активатор тучных клеток, ИЛ10 – ингибитор
макрофагов, ИЛ12 – активатор токсических Т-лимфоцитов

4 группа – факторы роста клеток – ИЛ3, 7, 11

