

Лекция 7

Система органов кроветворения и иммуногенеза

Функции:

1. Обеспечивают непрерывный процесс обновления клеток крови в точном соответствии с потребностями организма.
2. Контроль иммунного гомеостаза - клетки иммунной системы способны отличать структурные компоненты своего организма от генетически чужеродных.
3. Формирование комплекса защитных реакций в борьбе с антигенами, попавшими в организм, при формировании клеточного и гуморального иммунитета.

Система органов кроветворения и иммуногенеза включает:

- центральные органы.
- периферические органы.

В центральных органах происходит размножение и первичная антиген-независимая дифференцировка клеток крови. На этом этапе клетки приобретают специальные рецепторы и становятся иммунокомпетентными. В результате они способны различать свои и чужеродные клетки, а также белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты – антигены. Эта способность заложена в геноме и не требует присутствия антигена.

В центральных органах иммунитета существует:

- а) Механизм, препятствующий поступлению антигенов.
- б) Механизм разрушения поступивших антигенов.

В периферических органах иммунитета идет вторичная антигензависимая дифференцировка клеток крови после их контакта с антигенами. В этом случае появляются эффекторные иммунокомпетентные клетки, способные не только различать, но и уничтожать антигены.

Дифференцировка клеток – это генетически обусловленные качественные изменения клеток в связи с выполнением определенных функций.

Центральные органы кроветворения и иммуногенеза: красный костный мозг; тимус; бурса Фабрициуса у птиц.

Периферические: селезенка; лимфатические узлы (у млекопитающих и водоплавающих птиц), железа Гарднера, слезная железа, дивертикул Меккеля (у птиц); диффузная и узелковая лимфоидная ткань органов пищеварения, дыхания, кожи, мочеполовых путей, сальника, миндалина.

Красный костный мозг

Это центральный орган кроветворения и иммунной системы. В нем идет АГ-независимая дифференцировка и развитие большинства клеток крови: эритроцитов, тромбоцитов, моноцитов, зернистых лейкоцитов и В-лимфоцитов (у млекопитающих). Т-лимфоциты завершают свое развитие в тимусе. В-лимфоциты у птиц завершают свое развитие в бурсе Фабрициуса.

Первые клетки крови появляются в стенке желточного мешка в кровяных островках (в их центре). Они сразу заселяют печень, затем селезенку, а позже – костный мозг. Во 2-ой половине эмбриогенеза кроветворная функция печени затухает, а в селезенке остается только лимфоидное кроветворение.

Костный мозг - орган полужидкой консистенции, светло-розового цвета, находится в эпифизах трубчатых костей, губчатом веществе плоских костей, костях черепа. Масса костного мозга составляет 3-6% от массы тела.

Орган компактный, состоит из соединительнотканной стромы и паренхимы.

Паренхима – миелоидная ткань. Она состоит из ретикулярной ткани, составляющей основу костного мозга, а также клеток крови на разных стадиях дифференцировки. С возрастом красный костный мозг остается только в эпифизах костей, а в диафизах появляется желтый костный мозг. Он построен из ретикулярной ткани, которая местами заменена на жировую. При кровопотерях в него заселяются гемопоэтические элементы и он превращается в красный костный мозг.

Строма костного мозга представлена эндоостом кости из ПНСТ с прослойками РСТ. Эти прослойки содержат:

а) Синусоидные капилляры со щелистым эндотелием и прерывистой базальной мембраной, через которые проходят зрелые клетки крови.

б) Макрофаги, которые разрушают антигены и аутореактивные лимфоциты, у которых появились рецепторы для уничтожения собственных здоровых клеток организма.

в) Плазмоциты, вырабатывающие антитела против антигенов.

Развивающиеся клетки крови лежат островками. Эти островки являются дифферонами различных клеток крови.

Максимов в 20-е г.г. создал теорию унитарного кроветворения, согласно которой первые стволовые клетки крови появляются в кровяных островках желточного мешка, затем переселяются в печень, а позднее - в селезенку и костный мозг. Все клетки крови развиваются из полипотентной стволовой клетки. Свойства стволовых клеток:

1. Они по строению напоминают малый лимфоцит.

2. Стволовые клетки делятся медленно, а их потомки – быстро.

3. Количество стволовых клеток в красном костном мозге - 5×10^6 .

Постэмбриональное кроветворение идет в 6 этапов:

1. Полипотентные стволовые клетки крови поддерживают численность своей популяции на постоянном уровне за счет постоянного деления и дифференцировки. После митоза одна клетка дифференцируется, вторая переходит в состояние покоя.

2. При делении и дифференцировке полипотентных стволовых клеток образуются полипотентные полустволовые клетки – предшественницы 2 ростков кроветворения: лимфопоэза и миелопоэза.

3. Полипотентные полустволовые клетки после размножения и дифференцировки дают начало унипотентным клеткам – предшественницам 5 ростков: Т-лимфопоэза, В-лимфопоэза, тромбоцитопоэза (мегакариоцитопоэза), эритропоэза, миелопоэза (в дальнейшем они дают начало гранулоцитам и моноцитам).

4. Унипотентные клетки после размножения и дифференцировки дают начало бластным формам клеток (6 форм): Т-лимфобласт, В-лимфобласт, мегакариобласт, эритробласт, миелобласт, монобласт.

5. Бластные формы клеток после размножения и дифференцировки дают начало прогемоцитам (предшественникам зрелых клеток крови): про-Т-лимфоцит, про-В-лимфоцит, промегакариоцит, пронормоцит, промиелоцит (базофильный, эозинофильный, нейтрофильный), промоноцит.

6. Из прогемоцитов появляются зрелые клетки крови:

1. Т-лимфоцит;

2. В-лимфоцит;

Дифференцировка Т- и В-лимфоцитов состоит в уменьшении размеров клетки, уплотнении ядра. Зрелые Т- и В-лимфоциты способны вновь превращаться в бласты под влиянием антигена (бласттрансформация) и усиленно делиться, а затем вновь дифференцироваться.

3. Мегакариоцит. От его поверхности отрываются участки цитоплазмы (кровяные пластинки или тромбоциты), которые сразу уходят в кровотока. Ядро мегакариоцита фагоцитируется макрофагами;

4. Моноцит. Из крови моноциты уходят в органы и ткани и превращаются в тканевые макрофаги. Смысл дифференцировки сводится к увеличению размеров клетки, накоплению лизосом, изменению формы ядра.

5. Эритроцит. По мере накопления гемоглобина пронормоцит сначала превращается в базофильный, затем – в полихроматофильный, а затем – в оксифильный нормоцит. В этих клетках происходит кариопикноз (сморщивание ядра) и кариорексис (распад ядра на фрагменты). Ядро выталкивается за пределы нормоцита. Образуется ретикулоцит (сетка на месте ядра). Затем ретикулоциты превращаются в эритроциты, в которых исчезают органеллы и изменяется форма - из сферической клетка превращается в дискоцит;

6. Промиелоциты (нейтрофильный, базофильный и эозинофильный) превращаются в миелоциты, а затем – в метамиелоциты. Постепенно уменьшаются размеры клеток, ядро превращается из круглого в сегментированное, в цитоплазме клеток накапливаются гранулы. Клетки превращаются соответственно в палочко- и сегментоядерные базофилы, эозинофилы и нейтрофилы.

Тимус

Развивается тимус в виде выпячиваний стенок 3 и 4 пар жаберных карманов первичной кишки. Между ними вырастает мезенхима. Активно функционирует в период полового созревания, а позже подвергается возрастной инволюции. При этом паренхима тимуса замещается жировой и соединительной тканью.

Тимус (вилочковая железа) имеет парные шейные доли, идущие вдоль трахеи. Они сливаются в непарную грудную долю. Тимус – компактный орган, содержит строму и паренхиму.

Строма представлена капсулой из ПНСТ, и прослойками РСТ, отходящими от капсулы вглубь органа и разделяющими орган на дольки. В прослойках РСТ проходят сосуды и нервы.

Паренхима представлена эпителиальной и лимфоидной тканью, то есть это лимфоэпителиальная ткань. Основу долек составляют отростчатые эпителиоциты. Имеются 2 разновидности этих клеток: клетки-кормилицы, расположенные в наружных отделах дольки, и дендритные эпителиоциты, лежащие в более глубоких зонах дольки.

В дольках тимуса различают периферическое корковое вещество (более темное) и внутреннее мозговое вещество (более светлое).

Корковое вещество состоит из двух зон: наружной (субкапсулярной) и внутренней (глубокой). В субкапсулярную зону на 7-ой неделе эмбриогенеза поступают стволовые клетки крови из красного костного мозга. Они превращаются в лимфобласты и начинают тесно контактировать с клетками - кормилицами. Эти клетки вырабатывают тимозин (тимопоэтин), который стимулирует дифференцировку предшественников в зрелые Т-лимфоциты. По мере дифференцировки Т-лимфоциты постепенно перемещаются в более глубокие зоны коры, где начинают контактировать с эпителиальными дендритными клетками. Они контролируют образование аутореактивных лимфоцитов. Если образующийся лимфоцит способен реагировать против собственных антигенов организма, то такой лимфоцит получает от эпителиальной дендритной клетки сигнал, после чего начинается его гибель и уничтожение макрофагами. Поэтому около 92% лимфоцитов гибнут в корковом веществе тимуса. Остальные 8% лимфоцитов переходят в или пограничную зону между корковым и мозговым веществом, а оттуда поступают в кровяное русло, или мигрируют в мозговое вещество, а затем в кровь. Они заселяют Т-зависимые зоны периферических органов иммунитета, где идет их размножение и вторичная антигензависимая дифференцировка. Таким образом, функция коркового вещества - размножение, антигеннезависимая дифференцировка и селекция Т-лимфоцитов.

В мозговом веществе долек есть также рециркулирующие лимфоциты, то есть лимфоциты, поступающие в мозговое вещество из крови. В мозговом веществе обнаруживаются тельца Гассалья. Их функция не изучена. Это концентрические наслоения друг на друга отмирающих эпителиальных клеток.

Плотность расположения лимфоцитов в мозговом веществе меньше, чем в корковом, так как часть из них уходит в кровь и с кровью перемещается в периферические органы иммунитета, заселяя Т-зависимые зоны.

Развивающиеся Т-лимфоциты коркового вещества отделены от крови и находящихся в ней антигенов гематотимическим барьером. В его состав входят такие структуры: 1. Эндотелий капилляра; 2. Его базальная мембрана; 3. Макрофаги РСТ; 4. Эпителиоциты (кормилицы, дендритные клетки) и их базальная мембрана. Барьер резко уменьшает концентрацию антигена, что очень важно, т.к. антиген может нарушить процесс антигеннезависимого лимфоцитопоэза.

Функции тимуса:

1. Размножение Т-лимфоцитов и антигеннезависимая дифференцировка - "обучение" их своей профессии, т.е. становятся иммунокомпетентными.

2. Выработка тимических гормонов (тимозин, тималин), которые обеспечивают появление Т-зависимых зон в селезенке, лимфоузлах и других периферических органах иммунитета. Это зоны размножения и вторичной антигензависимой дифференцировки Т-лимфоцитов.

Фабрициева бурса у птиц

Это округлой формы выпячивание дорсальной стенки клоаки. Стенка бурсы Фабрициуса состоит из 3 оболочек:

1. Снаружи лежит серозная оболочка из ПНСТ и мезотелия.
3. Средняя мышечная оболочка – гладкие миоциты.
4. Внутренняя слизистая оболочка с многочисленными складками, в которых залегают лимфоидные узелки. Лимфоидные узелки имеют снаружи корковое вещество: РСТ и В-лимфоциты. Внутри залегает мозговое вещество, состоящее из эпителиальной ткани и В-лимфоцитов. В лимфоидных узелках идет размножение и антигеннезависимая дифференцировка В-лимфоцитов. Между корковым и мозговым веществом узелков залегает слой капилляров.

Периферические органы иммунной системы

В периферических органах иммунитета идет размножение вторичная антигензависимая дифференцировка Т- и В-лимфоцитов после их контакта с антигенами. В результате из Т-лимфоцитов образуются следующие популяции клеток:

1. Т-киллеры. Они разрушают генетически чужеродные клетки организма, а также клетки, инфицированные вирусами. Т-киллеры взаимодействуют с клетками-мишенями, оставляя на них часть своей плазмолеммы. Это приводит к нарушению натрий-калиевого насоса на плазмолемме клеток-мишеней. В результате клетки, инфицированные вирусами, набухают и лизируются. Таким образом, Т-киллеры контролируют постоянство клеточного состава организма, то есть они отвечают за клеточный иммунитет.

2. Т-супрессоры препятствуют превращению В-лимфоцитов в плазмоциты.

3. Т-ампликаторы располагаются в тимусе и селезенке, являются источником поддержания популяции Т- лимфоцитов.

4. Т-хелперы выделяют Т-хелперный фактор, активизирующий превращение В-лимфоцитов в плазмоциты.

5. Т-эффекторы секретируют медиаторы иммунитета - лимфокины.

6. Т-лимфоциты иммунной памяти – долгоживущие Т-хелперы и Т-супрессоры, встречавшиеся с антигенами и сохранившие к ним рецепторы.

В-лимфоциты после контакта с антигенами превращаются в плазмоциты и В-клетки памяти. Плазмоциты имеют грушевидную форму. В широкой части клетки развиты шероховатая цитоплазматическая сеть с рибосомами, где вырабатываются белки иммуноглобулины (антитела) классов А, G, M, E, D. Антитела способны образовывать комплексы АГ-АТ только с тем антигеном, который вызвал процесс превращения В-лимфоцита в плазмоцит. Комплексы АГ-АТ уничтожаются микро- и макрофагами. Так как антитела имеют жидкостную природу, поэтому иммунитет, который создается за счет этих белков, называется гуморальным.

Лимфатические узлы

Присутствуют у млекопитающих и водоплавающих птиц. Они имеют разную величину и форму. Развиваются на 2-ом месяце эмбриогенеза по ходу лимфатических сосудов в виде уплотнений мезенхимы.

Орган компактный, имеет строму и паренхиму.

Строма представлена капсулой из ПНСТ, от которой внутрь органа отходят прослойки трабекулы из РСТ с сосудами и нервами.

Паренхима лимфоузла представлена ретикулярной тканью, а также лимфоидной тканью – скоплением лимфоцитов. На срезе лимфоузла различают:

1. Кортикальная зона (наружная).
2. Паракортикальная зона (средняя).
3. Мозговая зона (центральная).

1. Кортикальная зона – В-зависимая. Это зона размножения и вторичной антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов. В-лимфоциты в корковой зоне собраны в округлые образования – лимфоидные узелки. Первичные узелки неактивные, состоят из покоящихся В-лимфоцитов. При попадании антигена происходит бласттрансформация В-лимфоцитов и формируются вторичные лимфоидные узелки. Строение вторичного лимфоидного узелка:

- Светлый (реактивный) центр. Здесь находятся бластные формы В-лимфоцитов. Они имеют больший объем цитоплазмы, чем у зрелых В-лимфоцитов. Поэтому эта часть узелка является светлой. Ядра бластных форм клеток рыхлые, содержат 2-3 ядрышка. Микроокружением для В-лимфоцитов в узелках являются дендритные макрофаги. Своими длинными отростками они фиксируют антигены для лучшего контакта с В-лимфоцитами. После контакта с антигеном происходит бласттрансформация В-лимфоцитов. В результате появляются плазмциты и В-клетки памяти, которые уходят в мозговое вещество.

- Темная зона лимфоидного узелка расположена снаружи. Это скопление зрелых В-лимфоцитов с плотными, окрашенными в темный цвет ядрами, и узким ободком цитоплазмы.

2. Паракортикальная зона находится на границе коркового и мозгового вещества. Это Т-зависимая зона. Здесь идет размножение и вторичная антигензависимая дифференцировка Т-лимфоцитов. Клетки размножаются при наличии антигенов. Микроокружением для Т-лимфоцитов здесь являются интердигитирующие макрофаги. Своими отростками они удерживают антигены для их лучшего контакта с Т-лимфоцитами.

3. Мозговая зона – В-зависимая. В нее из лимфоидных узелков корковой зоны поступают В-лимфоциты. Они располагаются в мозговой зоне в виде тяжей. Их называют мозговыми тяжами или мякотными шнурами. Здесь происходит окончательное созревание поступающих из корковой зоны бластных форм В-лимфоцитов в плазмциты и В-клетки памяти. Плазмциты, вырабатывают антитела, которые поступают в лимфу, а затем в кровь, по которой разносятся по организму. В-клетки памяти реагируют на повторное попадание антигена в организм.

В лимфоузлах есть участки, свободные от лимфоцитов, и служащие для прохождения лимфы через ретикулярную ткань основы органа. Это лимфатические синусы. Снаружи в лимфоузел впадают приносящие лимфатические сосуды. Лимфа попадает в синусы и медленно просачивается через лимфоузел. При этом лимфа очищается от антигенов за счет антител и мак-

рофагов. Здесь же лимфа обогащается лимфоцитами и плазмócитами. С внутренней стороны лимфоузла выходят выносящие лимфатические сосуды.

Синусы бывают:

- а) Краевой синус – располагается под капсулой.
- б) Промежуточные синусы.
- в) Мозговой или центральный синус.

Стенка синусов построена из клеток эндотелия. Среди них есть множество макрофагов или т.н. береговых клеток для уничтожения антигенов.

Функции лимфоузлов:

1. Здесь происходит размножение и вторичная антигензависимая дифференцировка Т и В-лимфоцитов.

2. Барьерно-защитная функция: а) неспецифическая защита - фагоцитоз из лимфы бактерий и т.д.; б) специфическая защитная функция - осуществление иммунных реакций с участием Т- и В-лимфоцитов.

3. Дренажная функция - собирают лимфу из приносящих сосудов, идущих от тканей.

4. Функция депо лимфы.

5. Лимфа обогащается лимфоцитами, плазмócитами, антителами, которые обезвреживают антигены по всему организму.

Селезенка

Развивается из уплотнения мезенхимы брыжейки, которая превращается в ретикулярную ткань, прорастает кровеносными сосудами и заселяется стволовыми клетками крови. Вначале это орган универсального кроветворения, а со 2-ой половины эмбриогенеза в селезенке идет только лимфоидное кроветворение. Орган компактный, имеет строму и паренхиму.

Строма представлена капсулой из ПНСТ и гладких миоцитов. От капсулы внутрь органа отходят мощные прослойки – трабекулы из ПНСТ и гладких миоцитов. Капсула и трабекулы образуют опорно-сократительный аппарат селезенки. Снаружи капсула покрыта серозной оболочкой – ПНСТ и клетки мезотелия.

Паренхима селезенки – пульпа. Состоит из ретикулярной и лимфоидной ткани. Различают красную и белую пульпу.

1. Красная пульпа – это система микроциркуляторного русла с венозными синусоидными капиллярами, где депонируется кровь. Часть крови изливается из сосудов прямо в ретикулярную ткань селезенки. Здесь присутствует большое количество макрофагов селезенки – спленоцитов, которые очищают кровь от антигенов.

2. Белая пульпа составляет 1/5 часть селезенки. Это совокупность лимфоидной ткани в виде лимфоидных узелков, где происходит размножение и вторичная дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в присутствии антигенов. Лимфоидные узелки расположены по всей паренхиме. В отличие от лимфоидных узелков в лимфоузле они содержат Т- и В-зоны. Различают первичные (неактивные) и вторичные (активные) лимфоидные узелки. Вторичный лимфоидный узелок включает:

- Светлый (реактивный) центр. Он содержит бластные формы В-лимфоцитов и дендритные клетки – макрофаги, удерживающие антигены для их лучшего контакта с В-лимфоцитами.

- Мантийная зона лежит вокруг светлого центра и содержит зрелые В-лимфоциты.

- Маргинальная зона – наружная, здесь происходит кооперация Т- и В-лимфоцитов и начинается превращение В-лимфоцитов в плазмоциты.

Таким образом, светлый центр, мантийная и маргинальная зоны являются В-зависимыми.

- Периартериальная зона. Здесь происходит размножение и вторичная антигензависимая дифференцировка Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты лежат вокруг центральной артерии. Центральная артерия располагается с края лимфоидного узелка, то есть эксцентрично. Это Т-зависимая зона. Здесь располагаются интердигитирующие макрофаги, удерживающие своими отростками антигены для их лучшего контакта с Т-лимфоцитами.

Особенности кровообращения селезенки:

В ворота селезенки входит селезеночная артерия. От нее отходят трабекулярные артерии. Из них кровь идет последовательно в пульпарные артерии, центральные артерии, кисточковые артериолы, артериальные капилляры, венозные синусоидные капилляры, пульпарные вены, трабекулярные вены.

Особенности:

1. Вокруг пульпарных артерий формируются лимфоидные муфты из В-лимфоцитов. По мере удаления от трабекул муфты расширяются с образованием лимфоидных узелков, а сама артерия получает название центральной. В центре фолликула она лежит только в эмбриональном периоде, когда вокруг нее немного лимфоцитов. После рождения артерия оттесняется на периферию заселившимися Т-лимфоцитами.

2. В отношении кровотока в селезенке существовало ряд теорий (закрытого, открытого кровообращения). В настоящее время общепринятой является компромиссная теория открытого - закрытого кровообращения

При бодрствовании организма кровь из артериальных капилляров попадает сразу в венозные синусоиды (закрытое кровообращение).

Во время отдыха и покоя часть крови через стенки артериальных капилляров просачивается в ретикулярную ткань – основу паренхимы органа (открытое кровообращение). Здесь кровь очищается от антигенов с помощью макрофагов – спленоцитов, а затем переходит через стенку в венозные синусоидные капилляры. При сокращении сфинктеров, расположенных до и после синусоидных капилляров, а также гладких миоцитов капсулы и трабекул органа жидкая часть крови – плазма, а также молодые эритроциты с эластичной плазмолеммой просачивается через стенку капилляров со щелистым эндотелием в окружающую ретикулярную ткань органа, где происходит очищение крови. При этом внутри синусоидов резко снижается осмотическое давление. Старые эритроциты с жесткой плазмолеммой остаются внутри синусоидных капилляров. Они обладают сниженной осмотической резистент-

ностью (неустойчивы к снижению осмотического давления), подвергаются гемолизу, погибают и фагоцитируются макрофагами. Поэтому селезенка является кладбищем эритроцитов.

Функции селезенки:

1. Кроветворная. У эмбрионов селезенка является органом универсального кроветворения. У взрослых животных здесь размножаются Т- и В-лимфоциты.

2. Барьерно-защитная - фагоцитоз, осуществление иммунных реакций.

3. Депо крови.

4. Обменная функция - регулирует обмен железа, влияет на синтетические функции печени.

5. Гемолитическая функция - при участии лизолецитина селезенка разрушает старые эритроциты (кладбище эритроцитов).

6. Эндокринная функция - синтез эритропоэтина.