



Волгоградский государственный медицинский университет

Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

Иммунная система

**для студентов I-II курсов
всех факультетов**

Волгоград

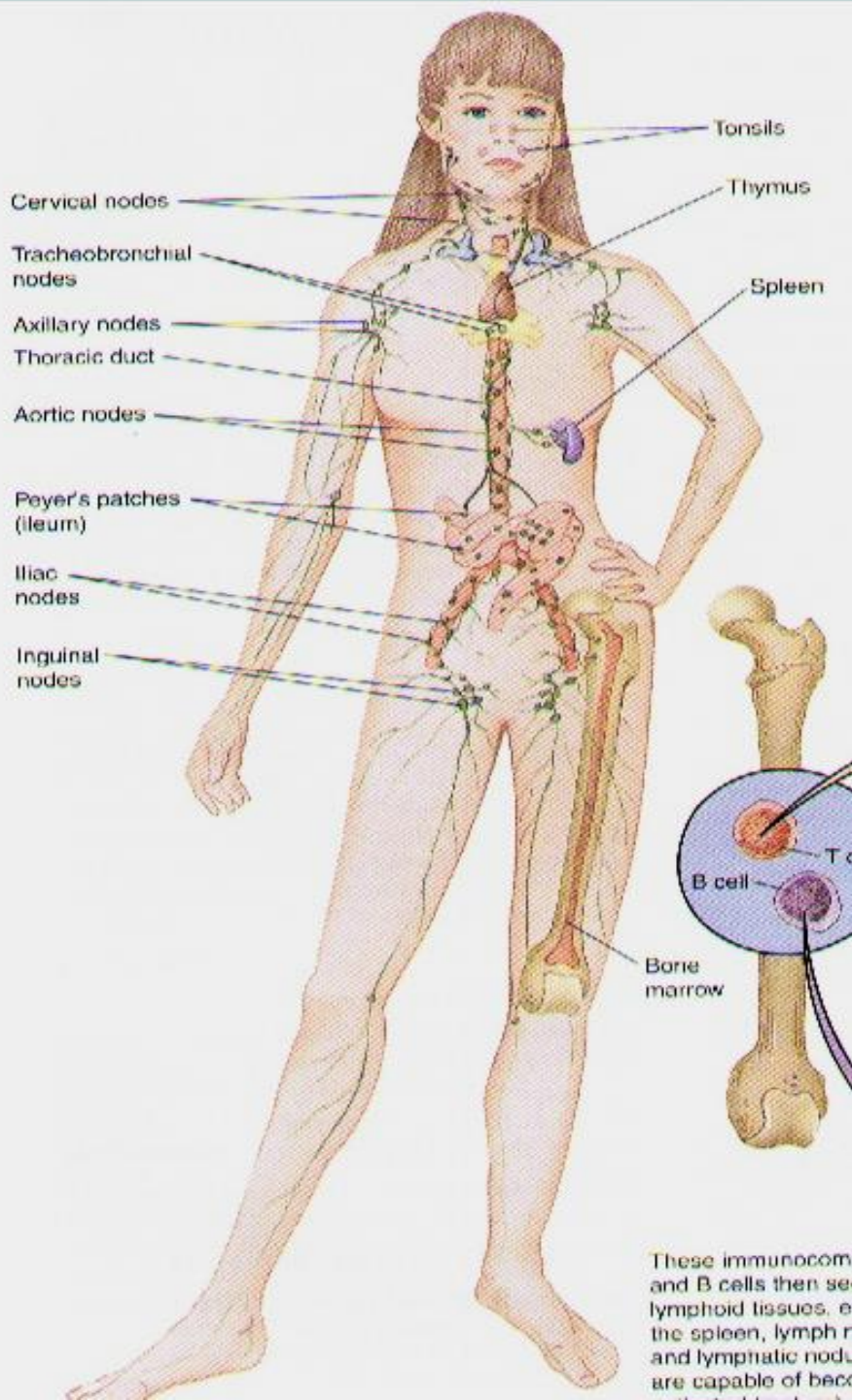
ЦЕЛИ:

1. **Дать понятие первичным и вторичным органам иммунной системы и выявить различия между ними;**
2. **Расширить знания о микроструктуре и гистофизиологии красного костного мозга и тимуса, как первичных органов иммунной системы и установить клинические корреляции;**
3. **Развить современное представление о гистологии вторичных органов иммунной системы: лимфатических узлах и селезенке;**
4. **Обновить знания о лимфатической ткани, представленной в слизистой оболочке бронхов и кишечника;**
5. **Рационализировать представление о развитии и возрастных изменениях иммунных органов.**

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ ТКАНЬ

Лимфатическая ткань состоит из нескольких **капсулированных органов**: лимфатические узлы, миндалины, тимус и селезенка. **Диффузная лимфатическая ткань** состоит из рыхлых скоплений лимфатических клеток: В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и антиген-представляющих клеток.

Часто эти клетки собираются в лимфатические фолликулы, которые появляются при необходимости, хотя они постоянно присутствуют в кишечнике (Пейеровы бляшки), в бронхиальном дереве, и некоторых слизистых мембранах.

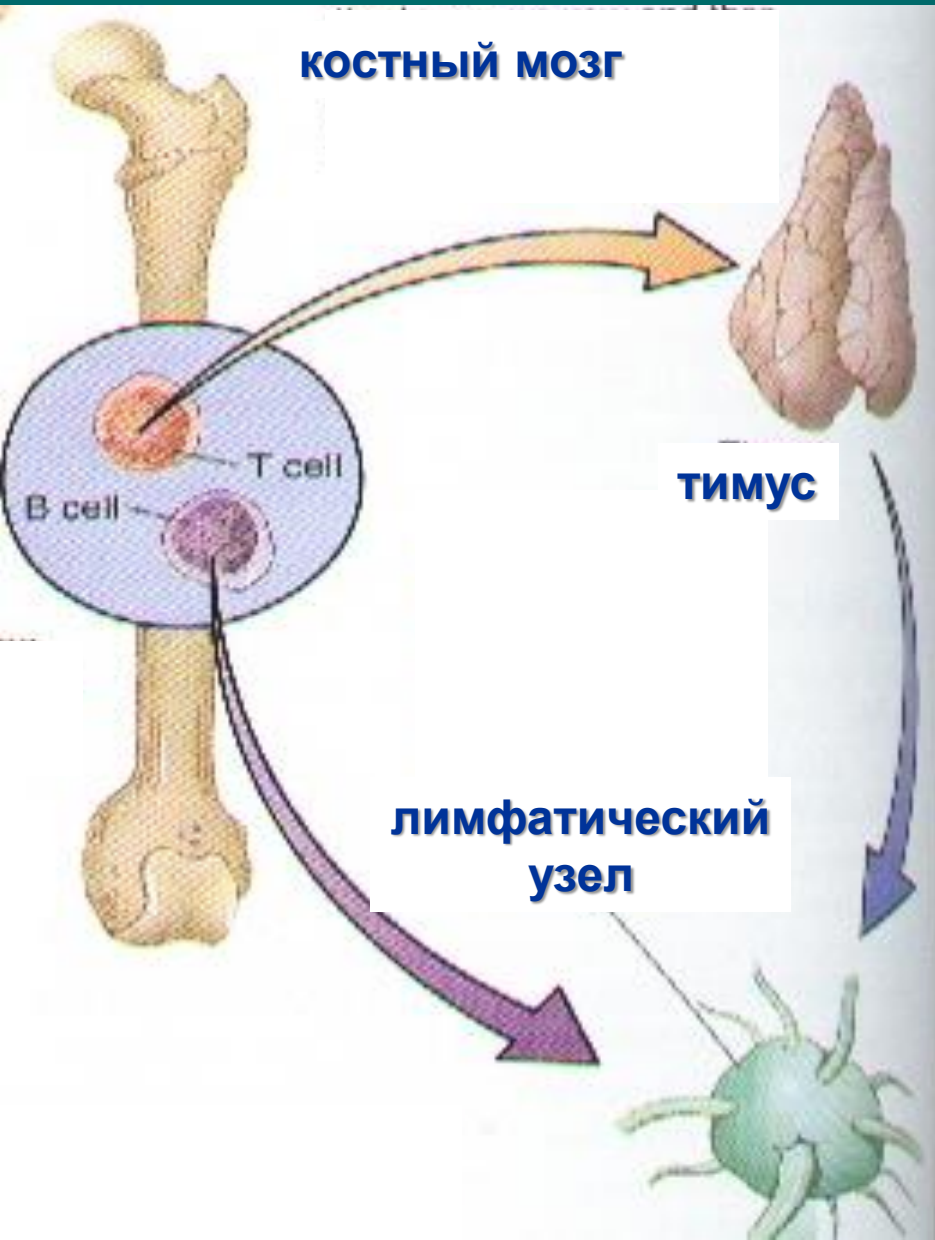


ЛИМФАТИЧЕСКАЯ ТКАНЬ

Т-лимфоциты

зарождаются в костном мозге и затем мигрируют в тимус, чтобы стать **иммунокомпетентными** Т-клетками.

В-лимфоциты становятся иммунокомпетентными в костном мозге.



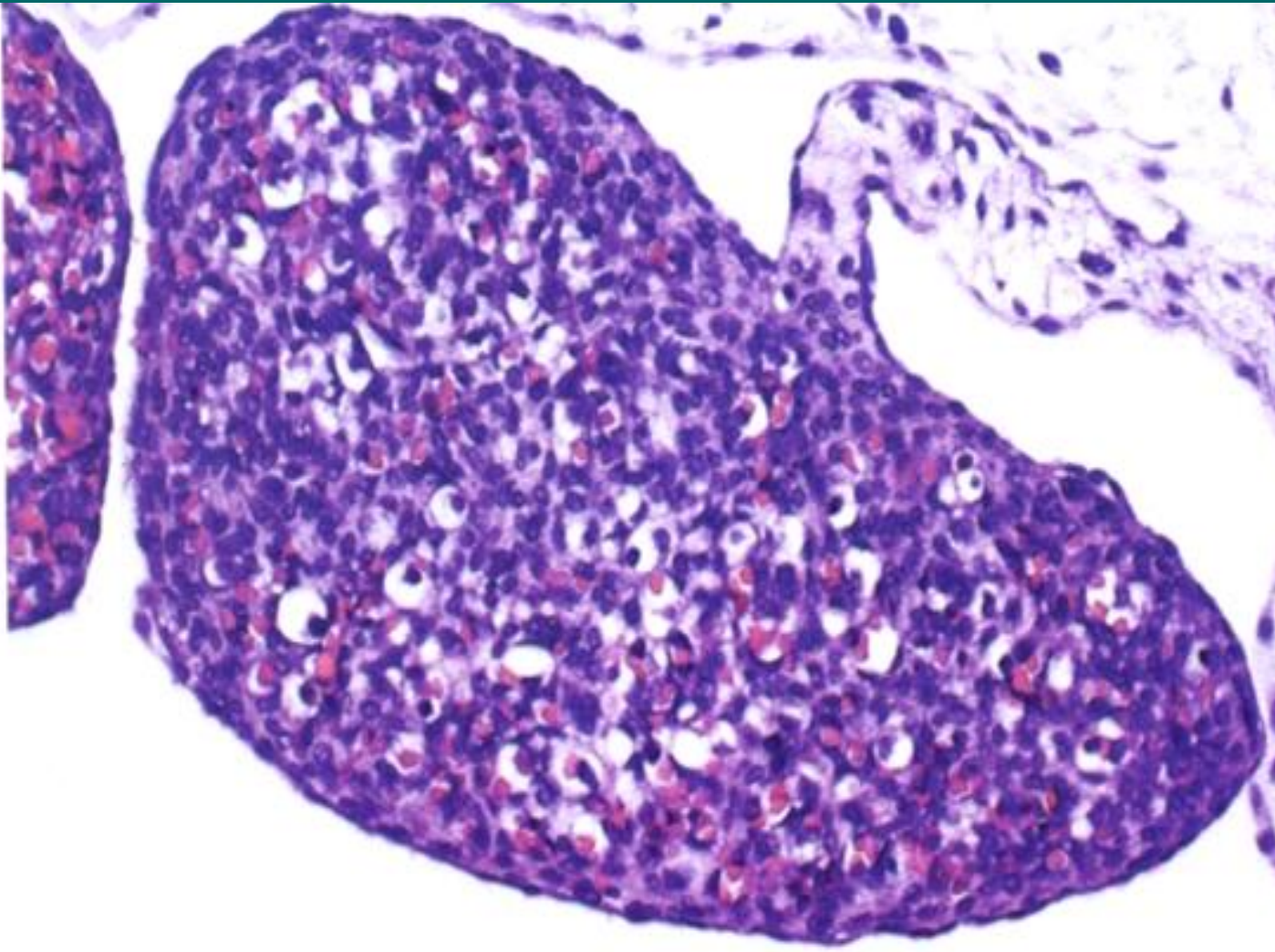
Затем иммунокомпетентные Т- и В-лимфоциты заселяют лимфоидные ткани, особенно селезенку, лимфатические узлы и узелки, могут быть активированны (созревают) и ответить на антигенное воздействие. Зрелые и иммунокомпетентные клетки циркулируют по различной лимфатической ткани через кровяные и лимфатические сосуды.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ОРГАНОВ:

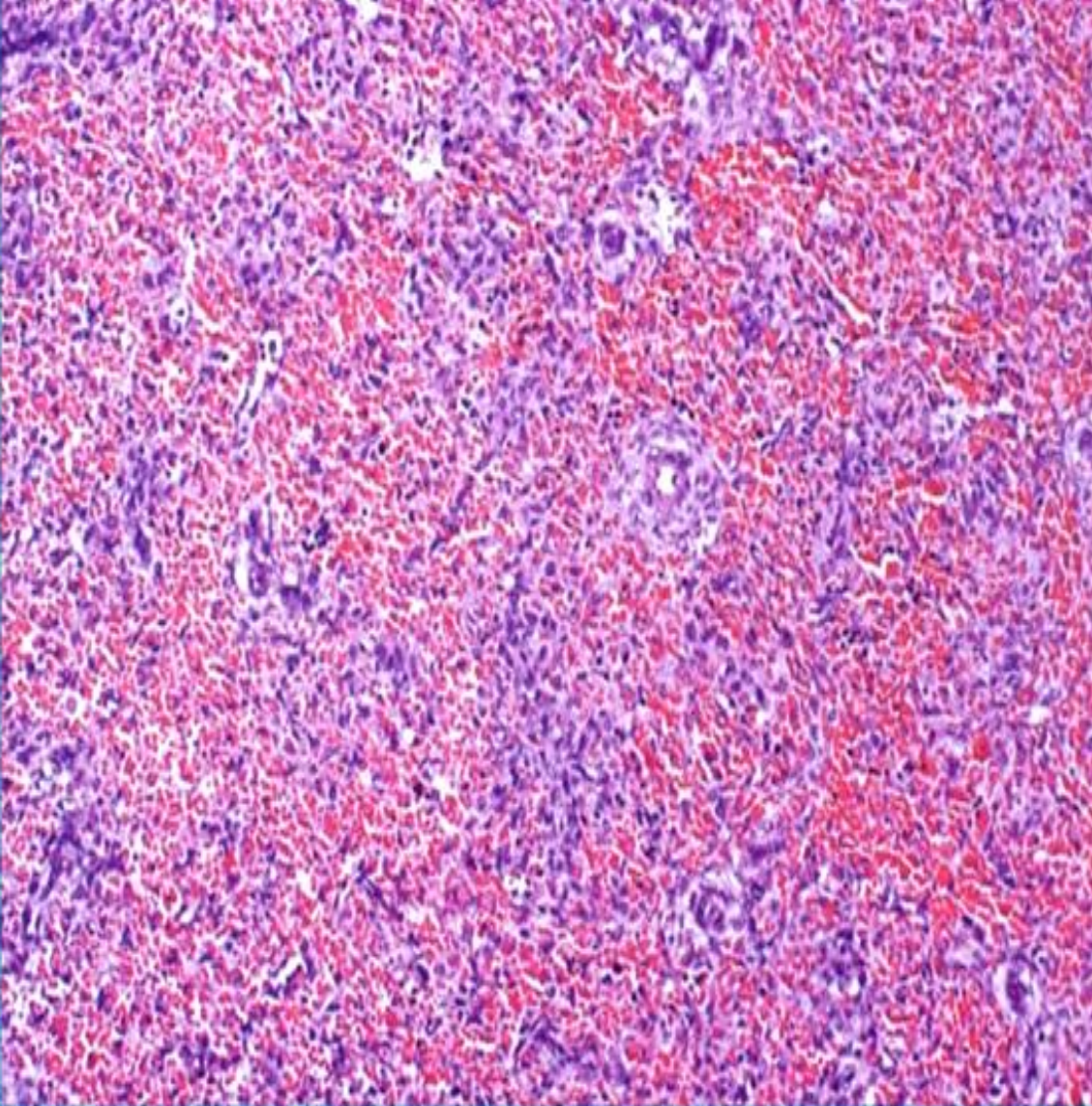
1. **Первичные** (центральные) лимфатические органы ответственны за развитие и созревание лимфоцитов, становление иммунокомпетентными.
2. **Вторичные** (периферические) лимфатические органы ответственны за окружение, в котором иммунокомпетентные клетки могут взаимодействовать друг с другом так же как и с антигеном и другими клетками для усиления иммунологического ответа против внедрения антигенов или патогенов.

У человека первичными лимфатическими органами являются: печень плода, пре- и постнатальный костный мозг, тимус. Вторичные лимфатические органы – это лимфатические узлы, селезенка и лимфоидная ткань в слизистой оболочке.

При развитии в плодном периоде несколько раз меняется орган кроветворения. Самый ранний – желточный мешок, печень и селезенка.



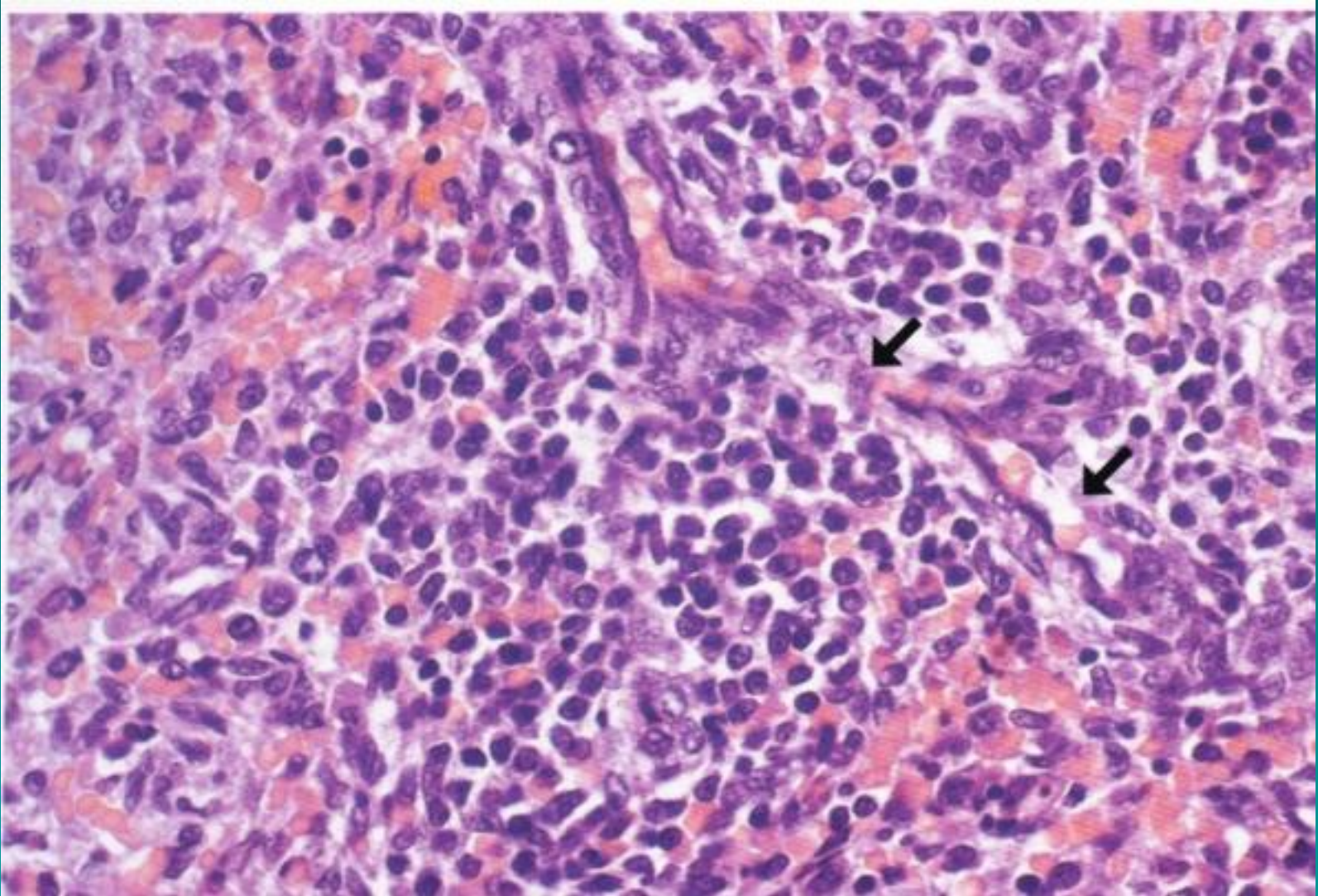
Селезенка плода 12-недель. На дольчатом строении селезенки отчетливо видно богато васкуляризованные клетки, до 14 недели в селезенке происходит только миелоидное кроветворение.



Кроветворение в селезенке

Селезенка плода 17 недель. Видны множество артериол и венозных синусов. Преобладает красная пульпа. С 15 по 18 недели продолжается переходная стадия (от незначительного миелоидного к лимфатическому росту). Наиболее активное кроветворение имеет место между 5 и 7 месяцами.

Гемопоэз в селезенке



Селезенка плода 22 недель. В белой пульпе видны зрелые лимфатические клетки и артериолы. Между 19 и 23 неделями лимфатические клетки проникают в орган (предшественники Т-клеток), с 23 недели в селезенке появляются прилежащие локусы В-лимфоцитопоэза.

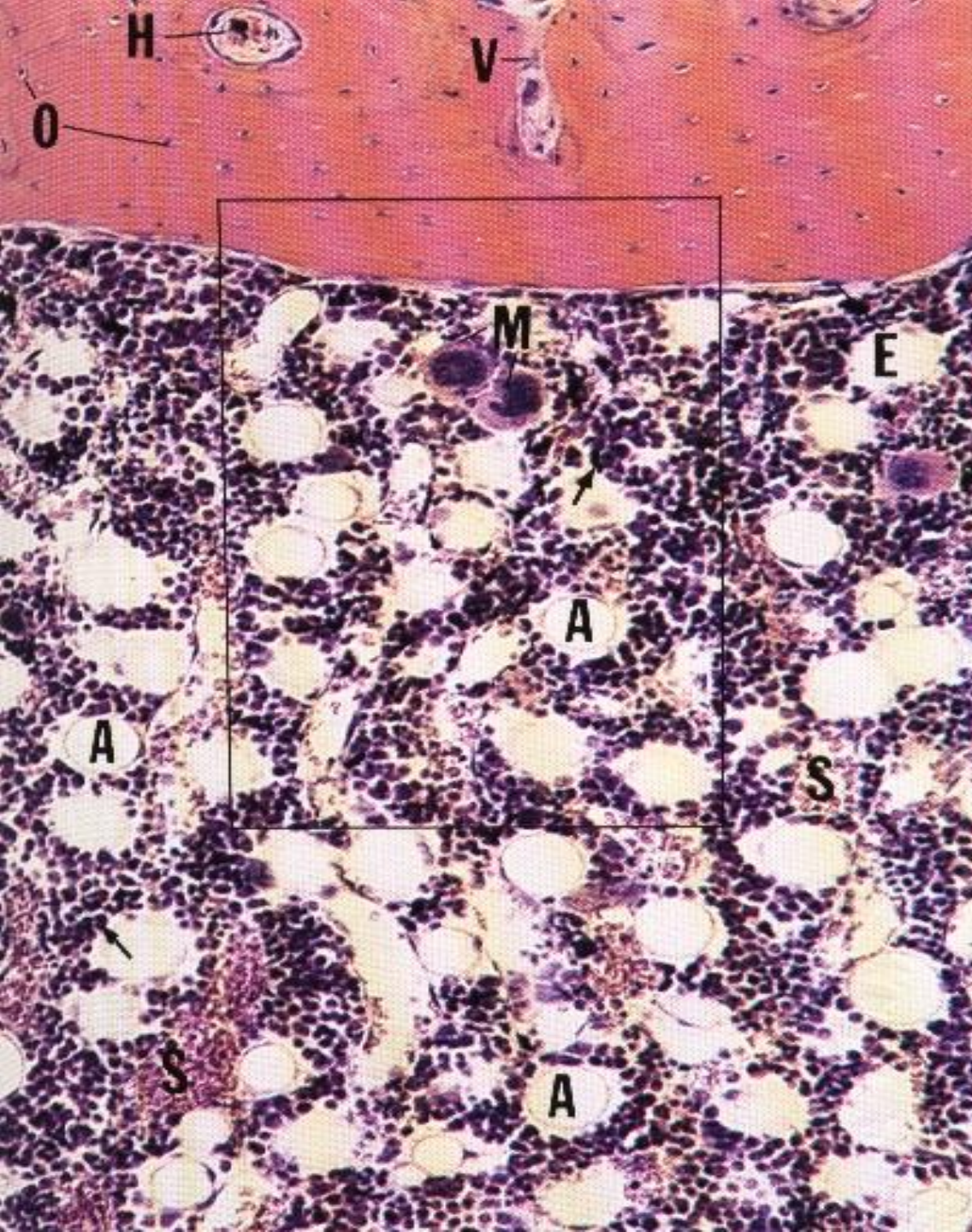
КОСТНЫЙ МОЗГ – ПЕРВИЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОРГАН

К 5 месяцу красный костный мозг плода начинает продуцировать лейкоциты и тромбоциты, в то время как продукция эритроцитов красным костным мозгом начинается позже, в 7 месяцев.

К рождению красный костный мозг является главным органом синтеза эритроцитов и в этом процессе задействованы почти все кости тела.

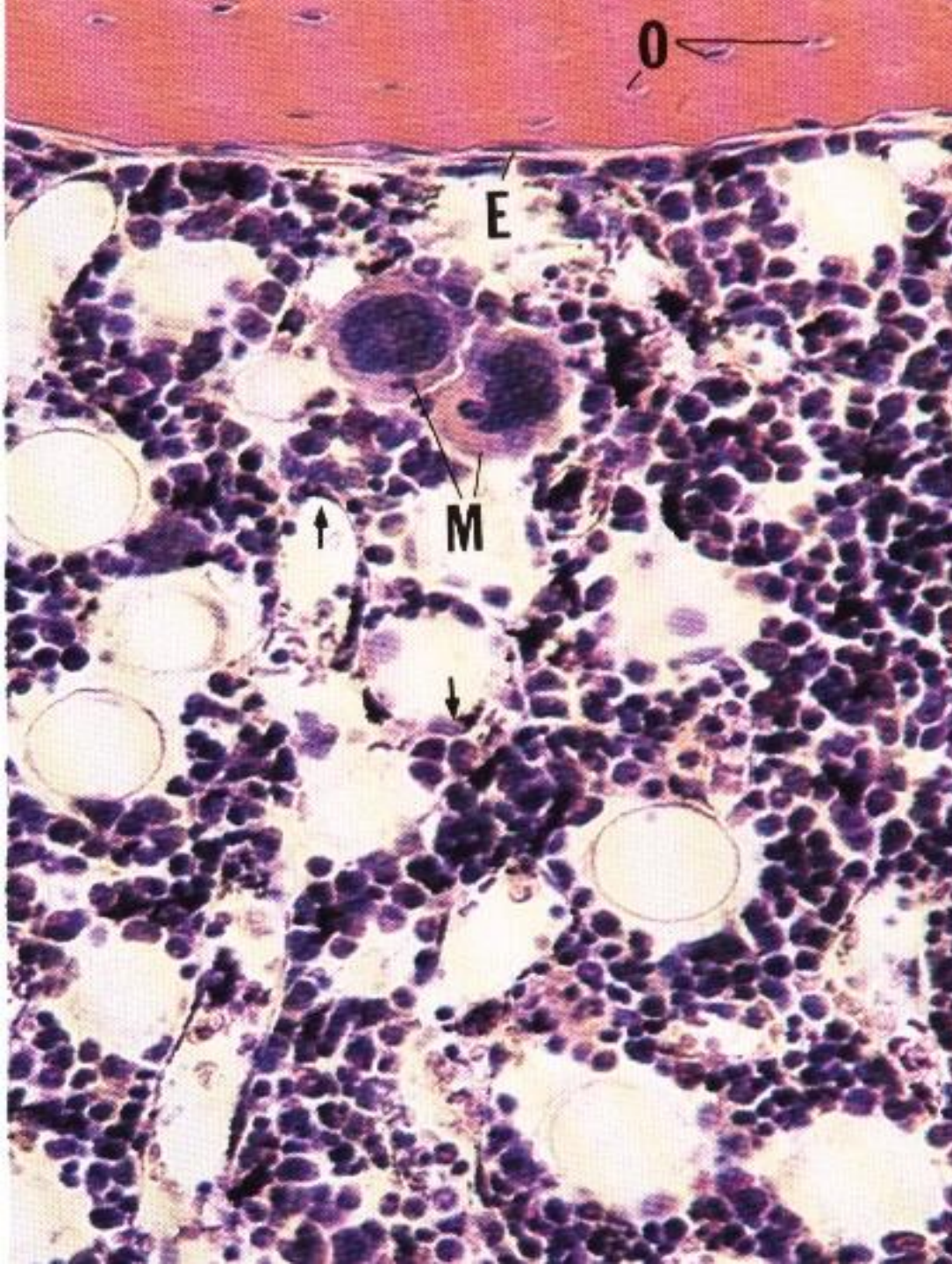
В течение последующих нескольких недель с быстрым увеличением размера костей, гемопоэтические участки кости расширяются далеко за пределы необходимого объема. С развитием скелета только красный костный мозг позвонков, ребер, челюстей, таза, бедренных костей являются гемопоэтическими, остальные замещаются жировой тканью, хотя оставляют способность при необходимости вновь стать гемопоэтическими.

У взрослых развитие клеток красного костного мозга достаточно для нормального обеспечения. При заболеваниях красного костного мозга, при которых он не может адекватно выполнять свою кроветворную функцию, гемопоэтическая активность может развиться снова в печени и селезенке. Это называется внекостномозговое кроветворение.



Костный мозг. Человек.
x132.

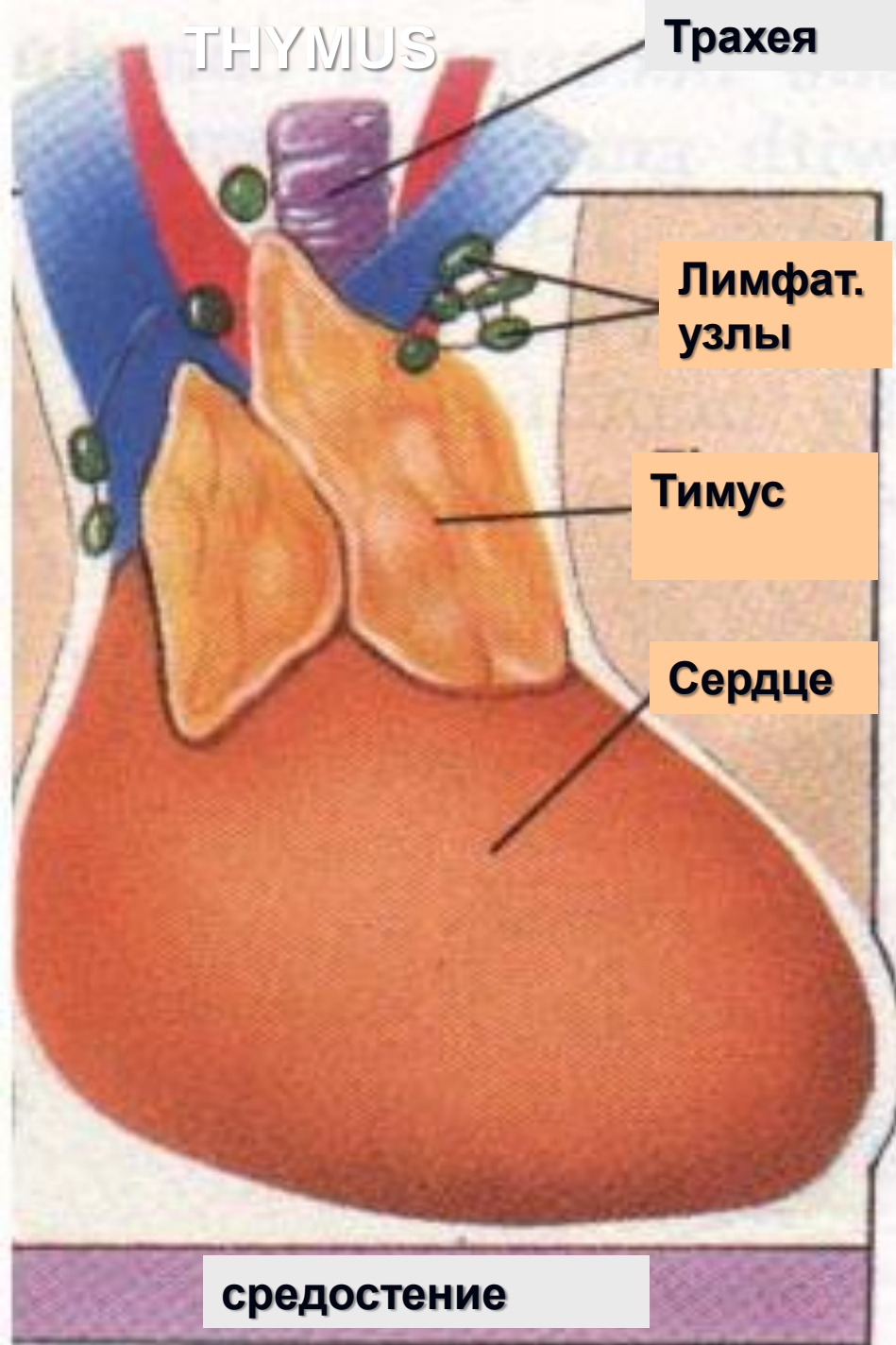
Поперечный разрез
декальцированного
ребра. Видны Гаверсовы
каналы (H), каналы
Фолькмана (V),
остеоциты (O) в их
лакунах, и эндост (E).
Представлено множество
адвентициальных
ретикулярных клеток (A),
кровеных сосудов и
синусоид (S). Более того,
формирующиеся
созревающие элементы
представлены ядрами
(стрелки). Заметны
большие мегакарициты
(M), предшественники
тромбоцитов.



Костный мозг. Человек x270.

Видно присутствие остеоцитов (О) в лакунах, плоские клетки эндоста (Е). Эндотелий выстилает синусоиды (стрелки), богатые гемопоэтическими клетками.

Красный костный мозг занимает место между трабекулами и мозгом кости и состоит из разветвленных синусоид и ретикулярных мостиков с гемопоэтическими клетками, упакованными в интерстиции.



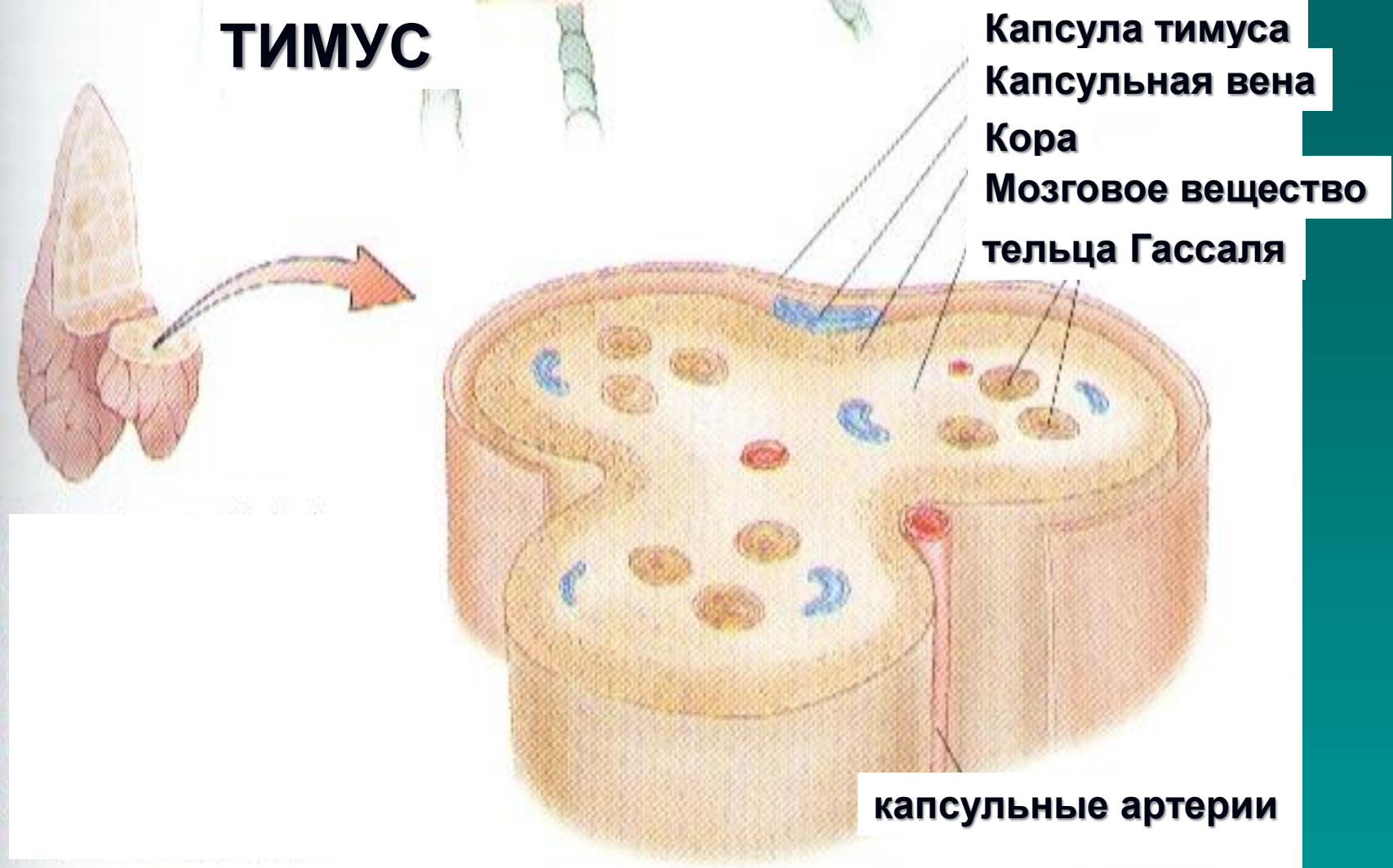
Иммунологически девственные лимфоциты из костного мозга созревают до Т-клеток в тимусе. В течение этого процесса иммунная система отличает себя от чужеродных антигенов и развивает толерантность к себе.

Тимус также является эндокринным органом, секретирующим гормоны и другие растворимые вещества, которые не только контролируют производство Т-клеток, их дифференцировку и созревание в тимусе, но также регулируют функционирование и взаимодействие Т-клеток в периферических тканях.

Тимус – это мягкий дольчатый орган, расположенный в верхнем и переднем средостении.

К рождению тимус розовато-серый и весит 10-15 г, вырастая до 30-40г к зрелому возрасту. Далее он подвергается инволюции и жировой инфильтрации, становясь желтоватым.

ТИМУС



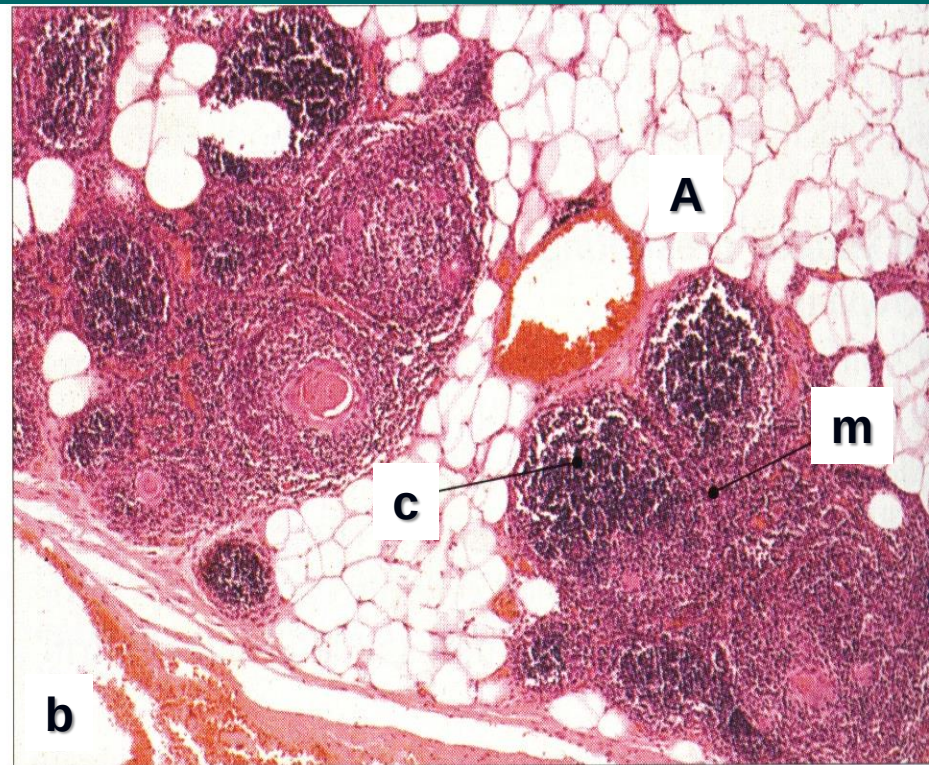
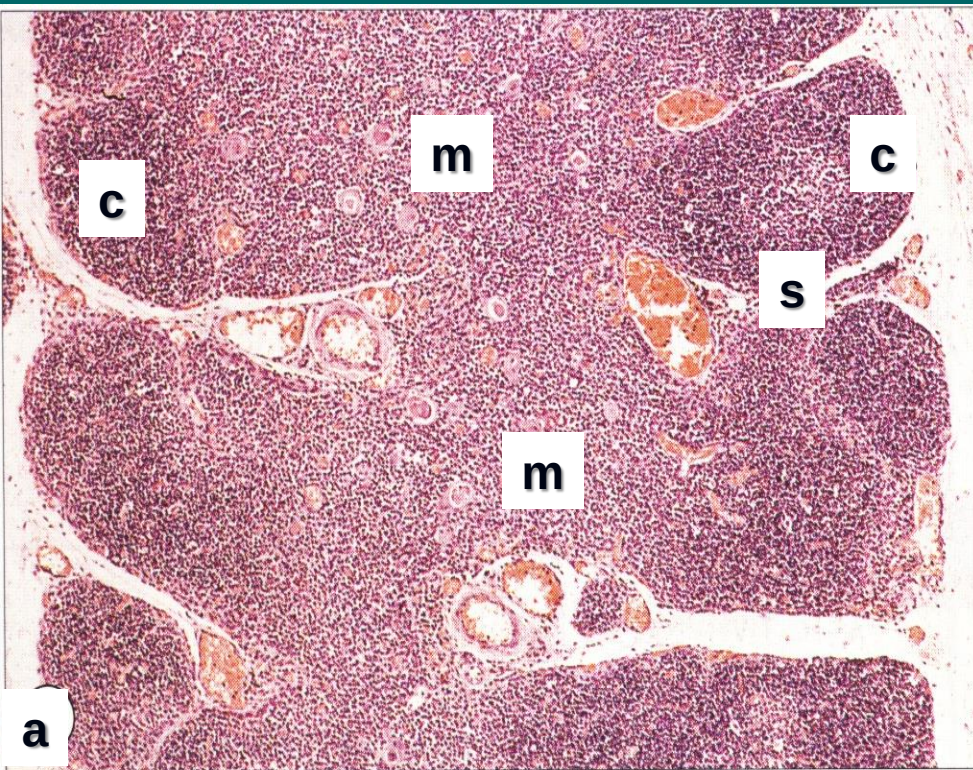
Первичная функция тимуса — продукция иммунокомпетентных Т-лимфоцитов. Орган имеет множество долек, и окутан капсулой из рыхлой соединительной ткани. Через капсулу, перегородки соединительной ткани с кровяными сосудами проникают в орган, формируя доли.

**Тимус – это первичный лимфоидный орган
созревания Т-лимфоцитов**

Тимус, Человек, Г-Э, малое увеличение



Тимус ответствен за созревание Т-клеток. Т-хэлперы играют основную роль в развитии и поддержании иммунного ответа. Они взаимодействуют с антиген-представляющей клеткой и высвобождают цитокины, приводя к продукции плазматических клеток для гуморального ответа и Т-киллеров (цитотоксинов) для клеточно-обусловленного ответа.

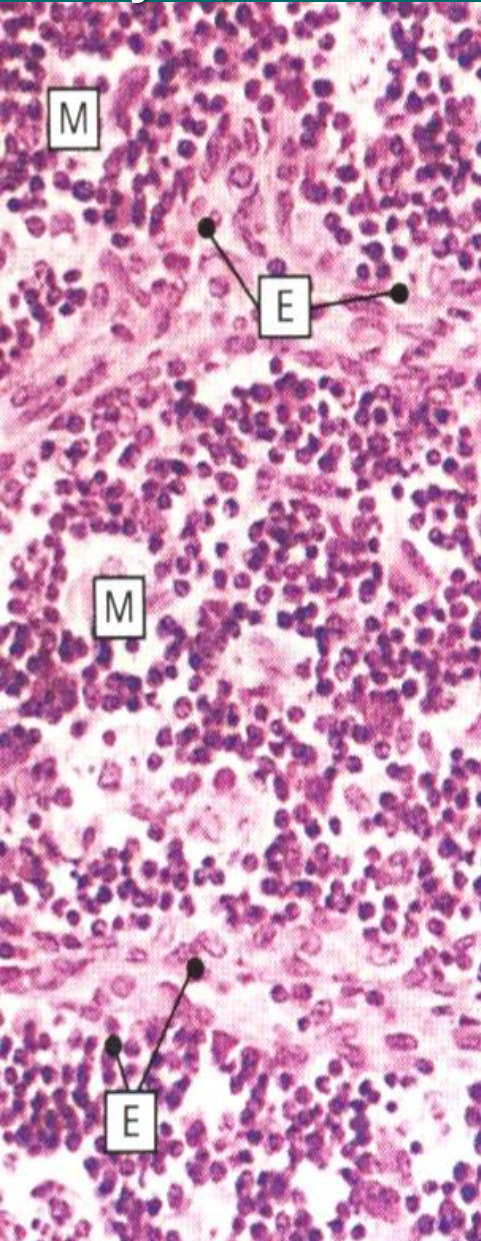


Гистология тимуса ребенка (a) и взрослого (b)

У ребенка (a) кора (C) тимуса разделена на доли фиброзноколлагеновой перегородкой (S) и окружена жировой тканью средостения. Мозговое вещество (M) менее ячеистое.

У взрослого (b) наблюдается инволюция тимуса с замещением жировой тканью (A). Разделение между ячеистой корой (C) и менее ячеистым мозговым (M) веществом остается.

Корковое вещество Тимуса, Г.-Э.



Основным свойством коркового вещества тимуса является наличие большого количества плотно упакованных лимфоцитов, которые варьируют по размеру от малых до больших, в зависимости от зрелости и функциональной активности. Многочисленные макрофаги рассеяны по корковому веществу и содержат фагоцитированный детрит от разрушающихся лимфоцитов. Большинство, если не все лимфоциты находятся в прямом контакте с эпителиальными клетками (E), которые пронизывают весь орган и образуют поддерживающую сеть. Их трудно идентифицировать на фоне густо расположенных лимфоидных клеток, но они хорошо заметны там, где они окружают кровеносные сосуды, проникающие в толщу органа. В корковом веществе присутствует 3 вида ретикулоэпителиальных клеток: тип I отделяет корковое вещество от соединительнотканной капсулы и трабекул, и окружает кровеносные сосуды. Все они соединены посредством соединений замыкательного типа, отграничивая лимфоидные клетки органа от окружающей среды. Клетки II типа располагаются в средней зоне коркового вещества, у них имеются длинные широкие отростки и они подразделяют паренхиму на мелкие компартменты, заключающие малые лимфоциты. У обоих типов клеток имеются крупные светлые ядра и бледная цитоплазма. Клетки типа III залегают в глубокой зоне коры и на границе коркового и мозгового вещества. У них и цитоплазма, и ядро темнее, чем у клеток I и II типов. Они разделяют корковое и мозговое вещество.

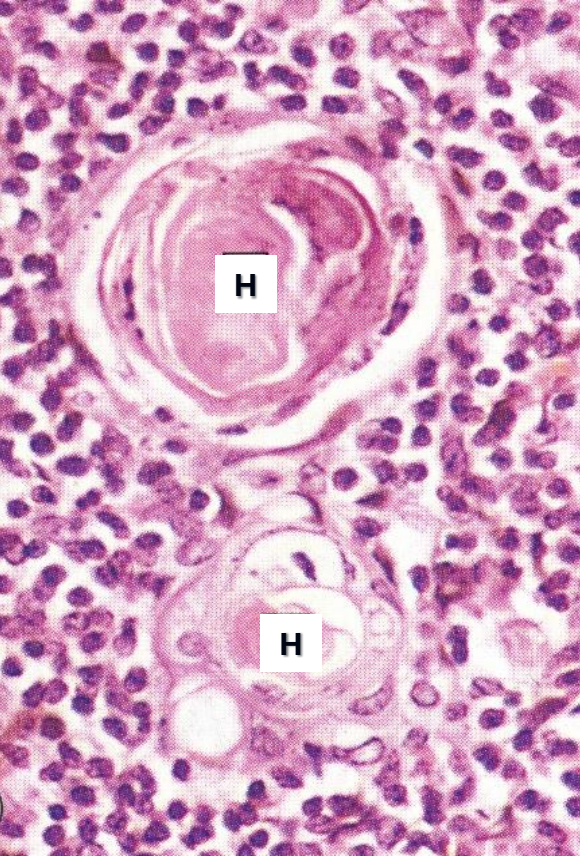
РЕТИКУЛО-ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ТИМУСА.

Существует 3 типа корковых эпителиальных клеток:

- 1) Они происходят из энтодермы 3-го жаберного кармана
- 2) Полностью изолируют корковое вещество, препятствуя контакту развивающихся Т-клеток с чужеродными антигенами.
- 3) Развивающиеся Т-клетки экстенсивно пролиферируют в кору и начинают экспрессировать на своей поверхности маркеры, проверяя способность к распознаванию собственных молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) и собственных эпитопов. Развитие Т-клеток, чьи поверхностные Т-клеточные рецепторы (TCRs) распознают собственный белок и программируются против собственных макромолекул или чьи CD4 или CD8 молекулы не могут распознать I и II классы главного комплекса гистосовместимости, подвергаются апоптозу до того, как они покинут кору.
- 4) Тестирование молекул главного комплекса гистосовместимости - это результат взаимодействия II и III типов эпителиальных клеток вместе с антиген-представляющими клетками, происходящими из костного мозга, которые представляют собственные антигены, молекулы I и II классы главного комплекса гистосовместимости для развития Т-клеток.
- 5) Эпителиальные ретикулярные клетки тимуса продуцируют по меньшей мере 4 (паракринных) гормона: тимозин, тимопозтин, тимулин и гуморальный фактор тимуса, необходимый для созревания Т-клеток (пролиферации и экспрессии поверхностных маркеров).
- 6) 98% развивающихся Т-клеток умирающих в коре фагоцитируются местными макрофагами.
- 7) Выжившие клетки попадают в мозговое вещество тимуса как простые Т-клетки и от туда (или через корково-мозговое соединение) поставляются вторичным органам иммунной системы через сосудистое русло.

ВНЕТИМУСНЫЕ ГОРМОНЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ТИМОЦИТОПОЭЗ

- Адренокортикостероиды (надпочечники) (снижают количество Т-клеток в коре)
- Тироксин (щитовидная железа) (стимулируют эпителиальные ретикулярные клетки коры к большей выработке тимулина)
- Соматотропин (гипофиз) (обеспечивает развитие Т-клеток в коре тимуса)

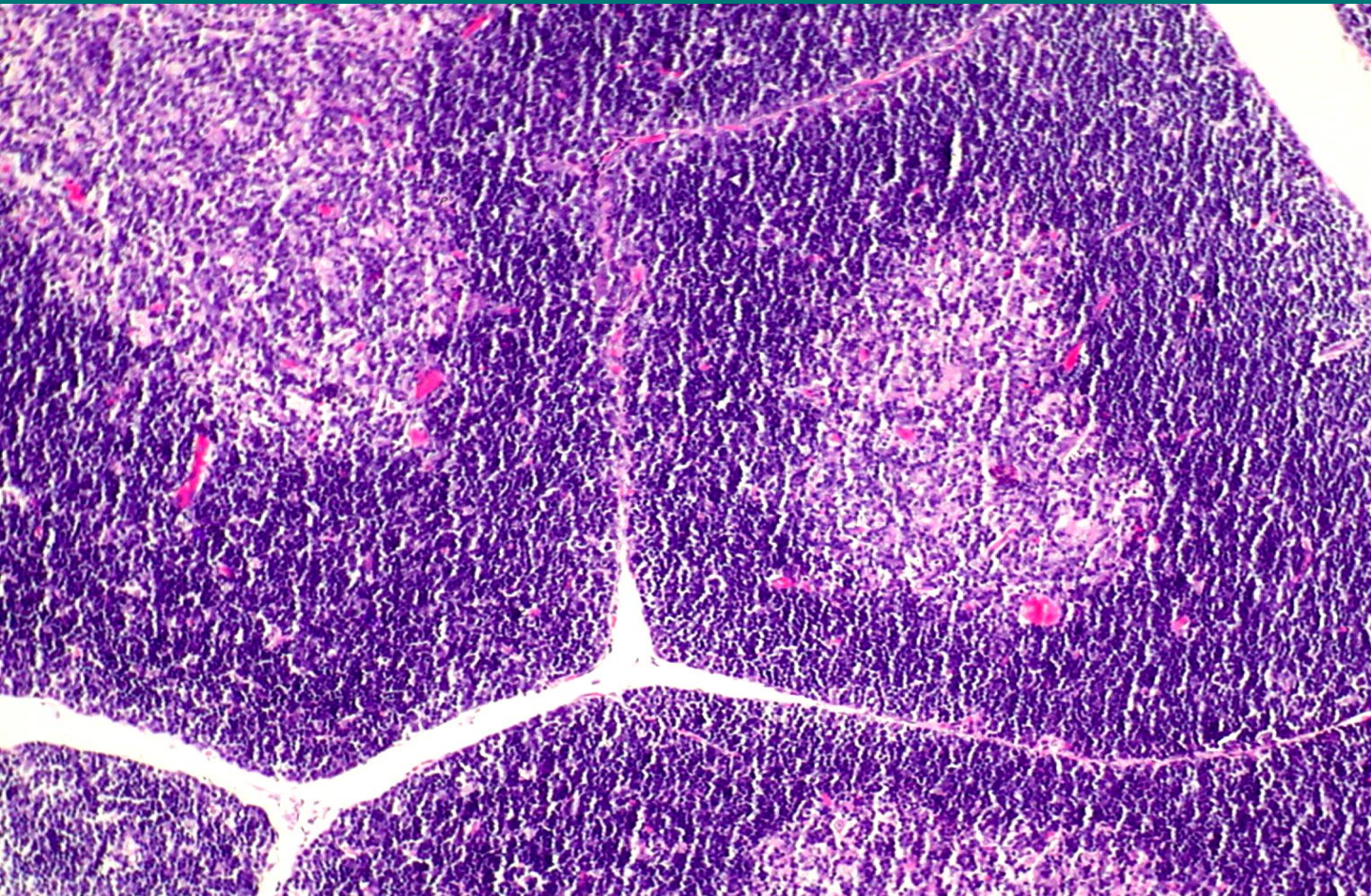


Главная особенность мозгового вещества тимуса это его эпителиальный компонент, у клеток имеется большое тусклое ядро и выраженная эозинофильная цитоплазма. Существует так же три типа эпителиальных клеток мозгового вещества. IV тип помогает III типу формировать корково-мозговое соединение. Их цитоплазма тоже темная. V тип составляет клеточный ретикулум мозгового вещества. VI тип формирует тельца Гассаля (H). Они могут быть местом смерти Т-клеток в мозговом веществе.

Тельца Гассаля происходят из эпителиоцитов, которые впервые появляются в плодном периоде развития и продолжают формироваться и дальше. Процесс начинается с увеличения единичных эпителиоцитов мозгового вещества, которые подвергаются прогрессивным дегенеративным изменениями, выражающимися в разложении ядра и усилении эозинофилии цитоплазмы. В цитоплазме появляются вакуоли, захватывающие остатки ядра. Этот процесс повторяется вблизи эпителиальных клеток, которые формируют concentричные ламеллы вокруг центральной гиалинизирующей массы. Тельца Гассаля могут расти до 100 мкм в диаметре и подвергаться различным дегенеративным изменениям, насыщая себя лимфоцитами, макрофагами и эозинофилами, так же они могут превращаться в пузыри или кальцификаты.

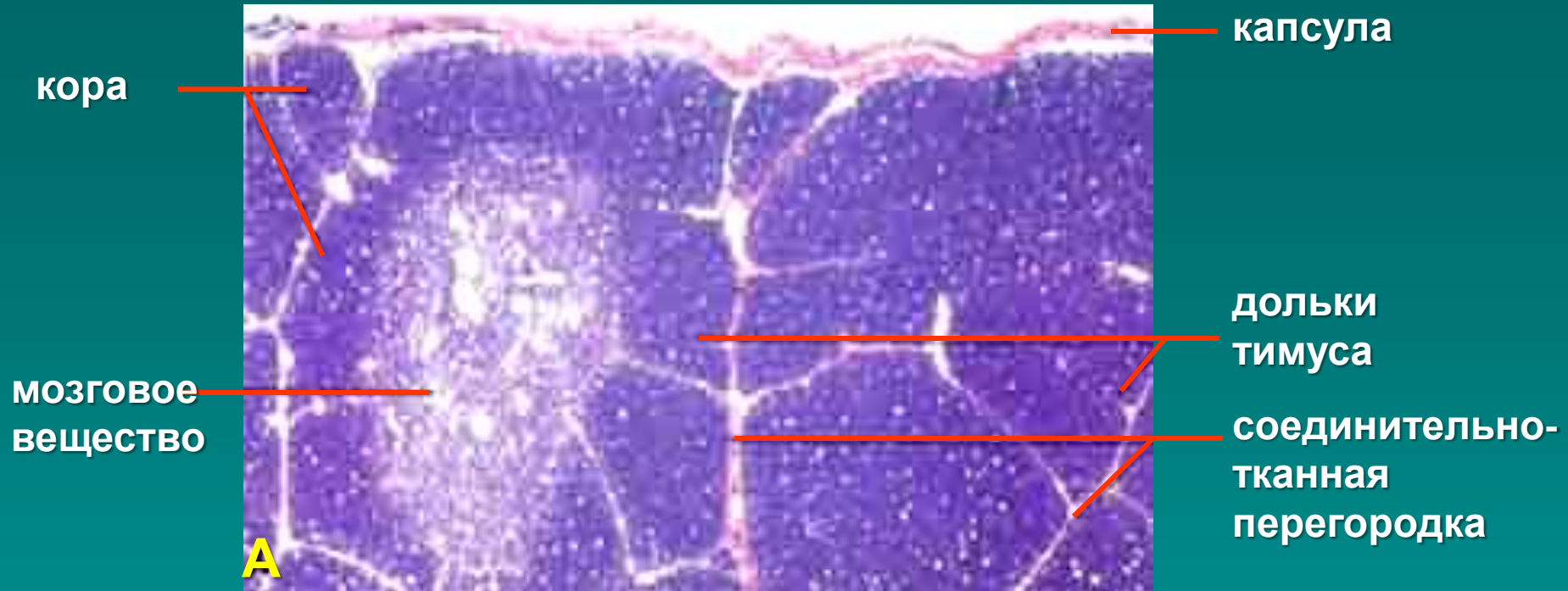
Мозговое вещество тимуса, Г-Э
Лимфоциты
 упакованы не так плотно, как в коре; большинство Т-клеток возможно циркулируют.

У ребенка паренхима тимуса разделена на наружное, ячеистое корковое вещество и бледно-окрашенное мозговое вещество. Кора имеет неправильной формы дольки 0.5-2.0 мм в диаметре, разделенные перегородками, соединяющими рыхлую фибрознохрящевую капсулу и корково-мозговые соединения. Менее ячеистое мозговое вещество формирует центральную часть. Главные клетки тимуса – это лимфоциты, эпителиоциты и макрофаги.



Тимус, Г-Э x 100

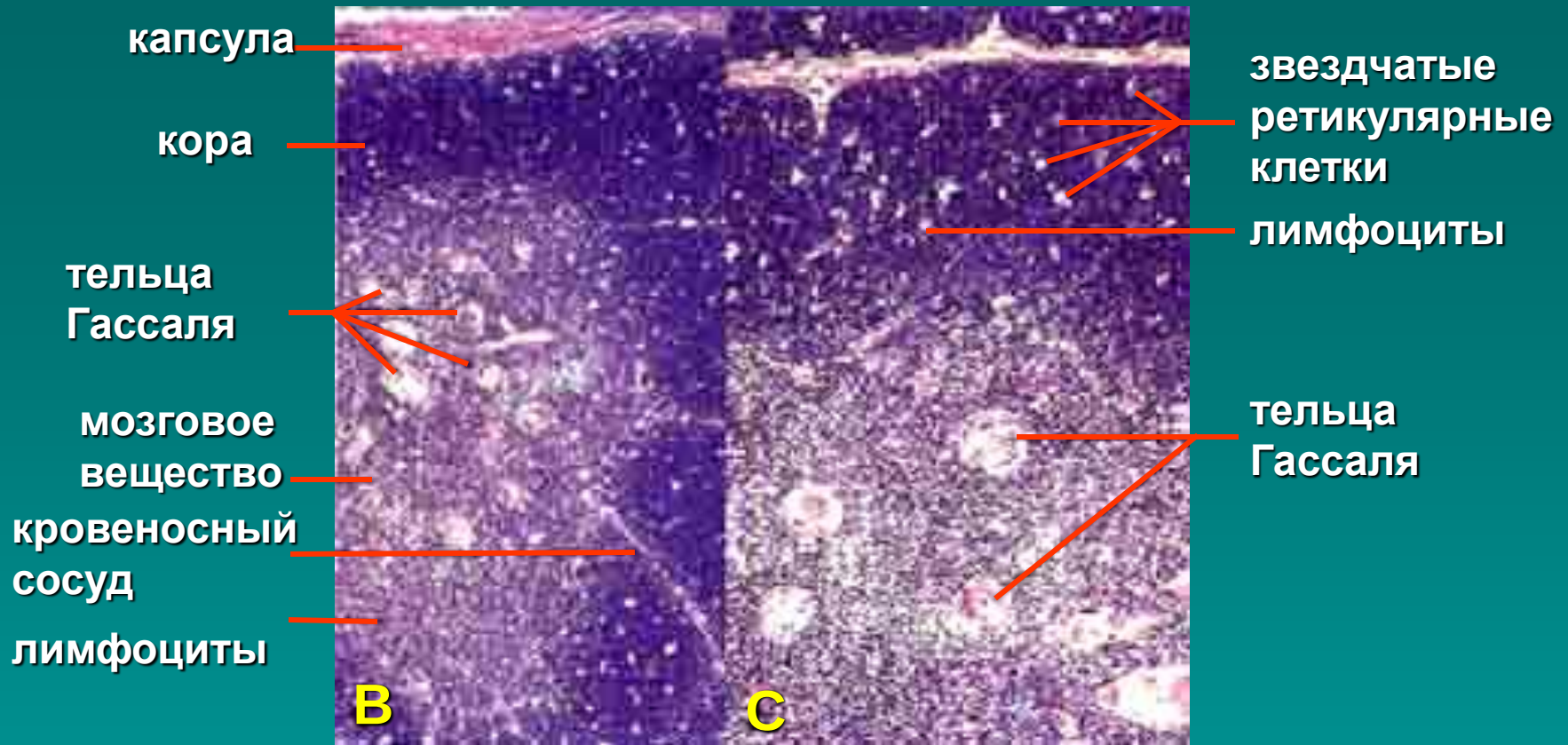
Тимус ребенка, А. 35 х.,



Доли представлены двумя отчетливо различимыми областями, т.е. корковым и мозговым веществами. Наружное корковое вещество окрашивается интенсивнее основными красителями в синий цвет. Оно усеяно ретикулярными клетками, которые не окрашиваются и выглядят как пустоты.

Клетки нельзя увидеть на таком увеличении. Ретикулярные клетки являются структурной частью органа и не являются фагоцитарными. Однако полагают, что они секретируют гормоны тимуса, которые обеспечивают дифференцировку Т-лимфоцитов. Мозговое вещество менее окрашенное, менее плотное и содержит эозинофильные структуры (сеть ретикулярных волокон и тельца Гассаля) и значительно меньше (не более 5%) лимфоцитов.

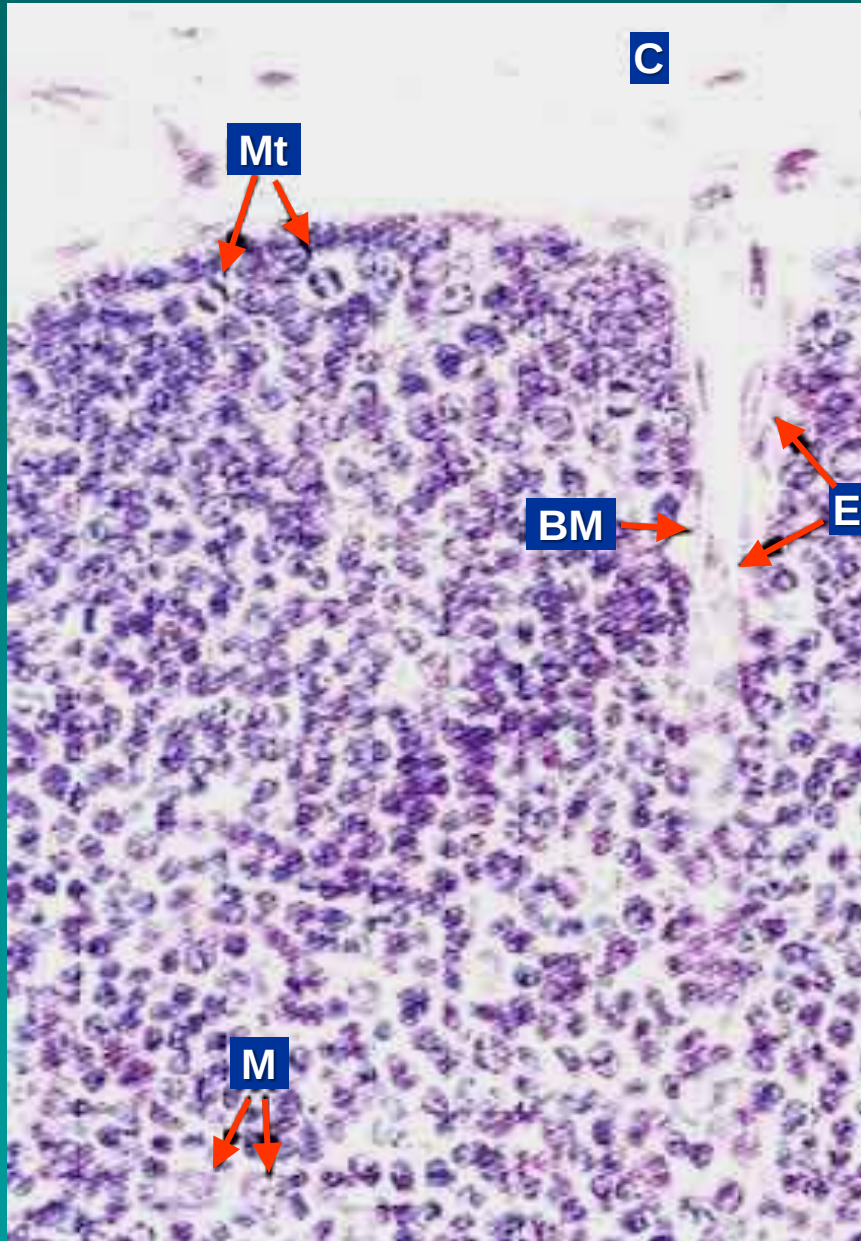
Тимус ребенка, В. 55 х., С. 87 х.



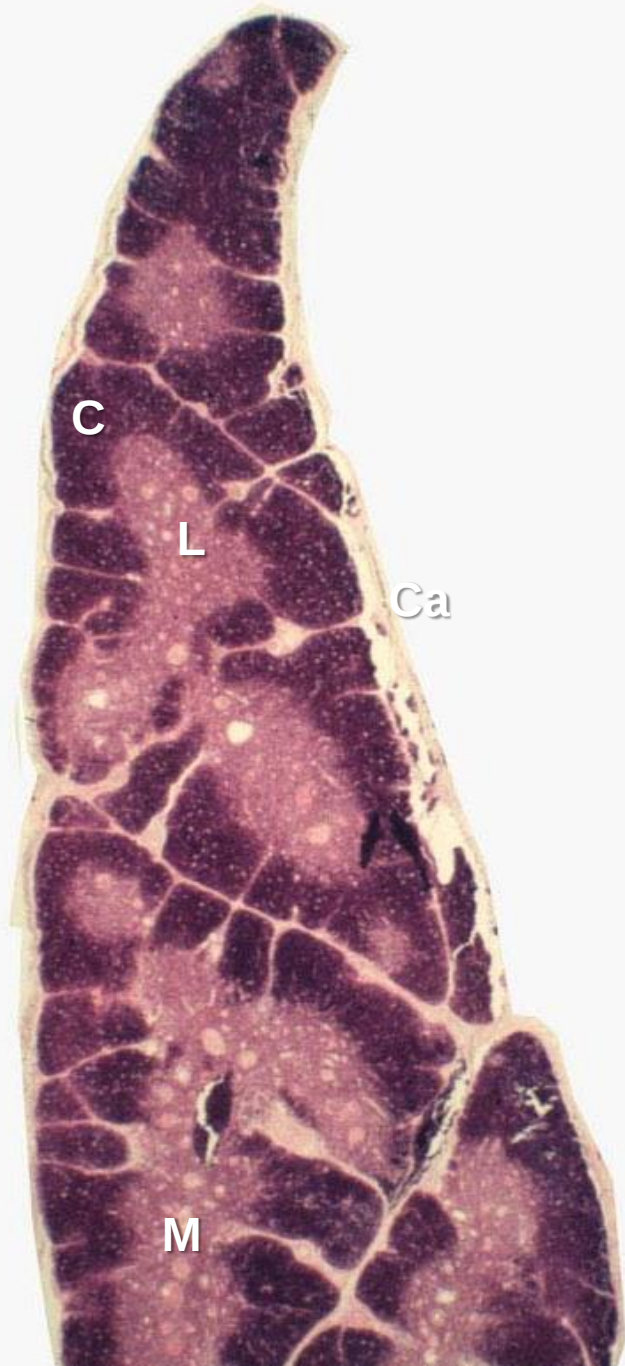
В. Мозговое вещество тимуса содержит сначала маленькие, но позже зрелые лимфоциты.

С. Мозговое вещество тимуса содержит тельца Гассала, которые варьируют от 25 до 200 нм в диаметре и состоят из concentрических слоев эпителиальных ретикулярных клеток, которые часто дегенерируют и могут обызвествляться.

Тимус, Г-Э, большое увеличение

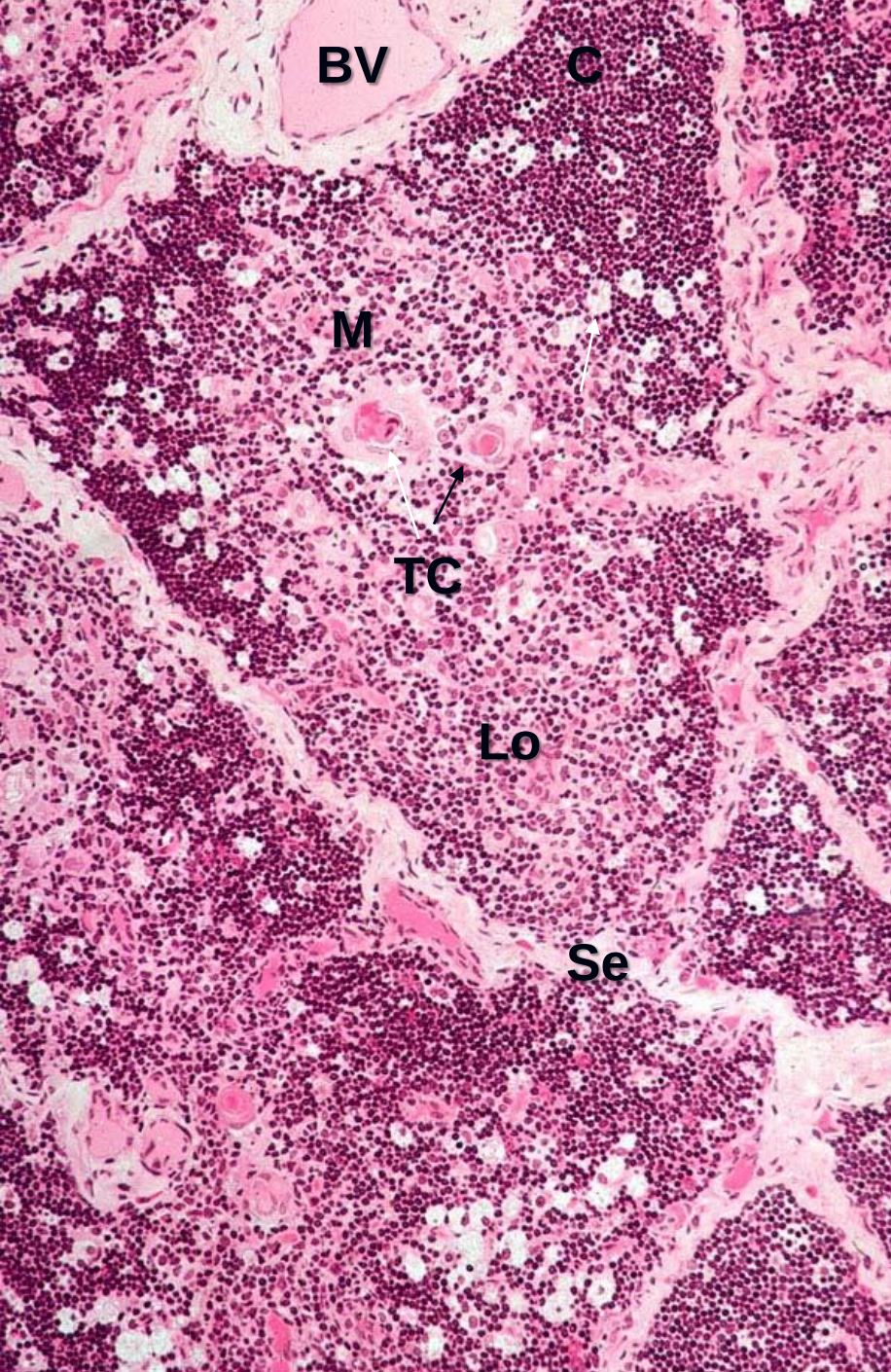


Лимфобласты располагаются по периферии коры, делятся митозом с образованием малых лимфоцитов (L). Кора содержит малые, средние и большие лимфоциты. Большие лимфоциты 9 нм, имеют ядро с обильным эухроматином и базофильной цитоплазмой, что придает такую выраженную окраску коре. Ретикулярные клетки изолируют развивающиеся лимфоциты и предотвращают от возможности заражения развивающихся лимфоцитов антигенами (гемато-тимический барьер).

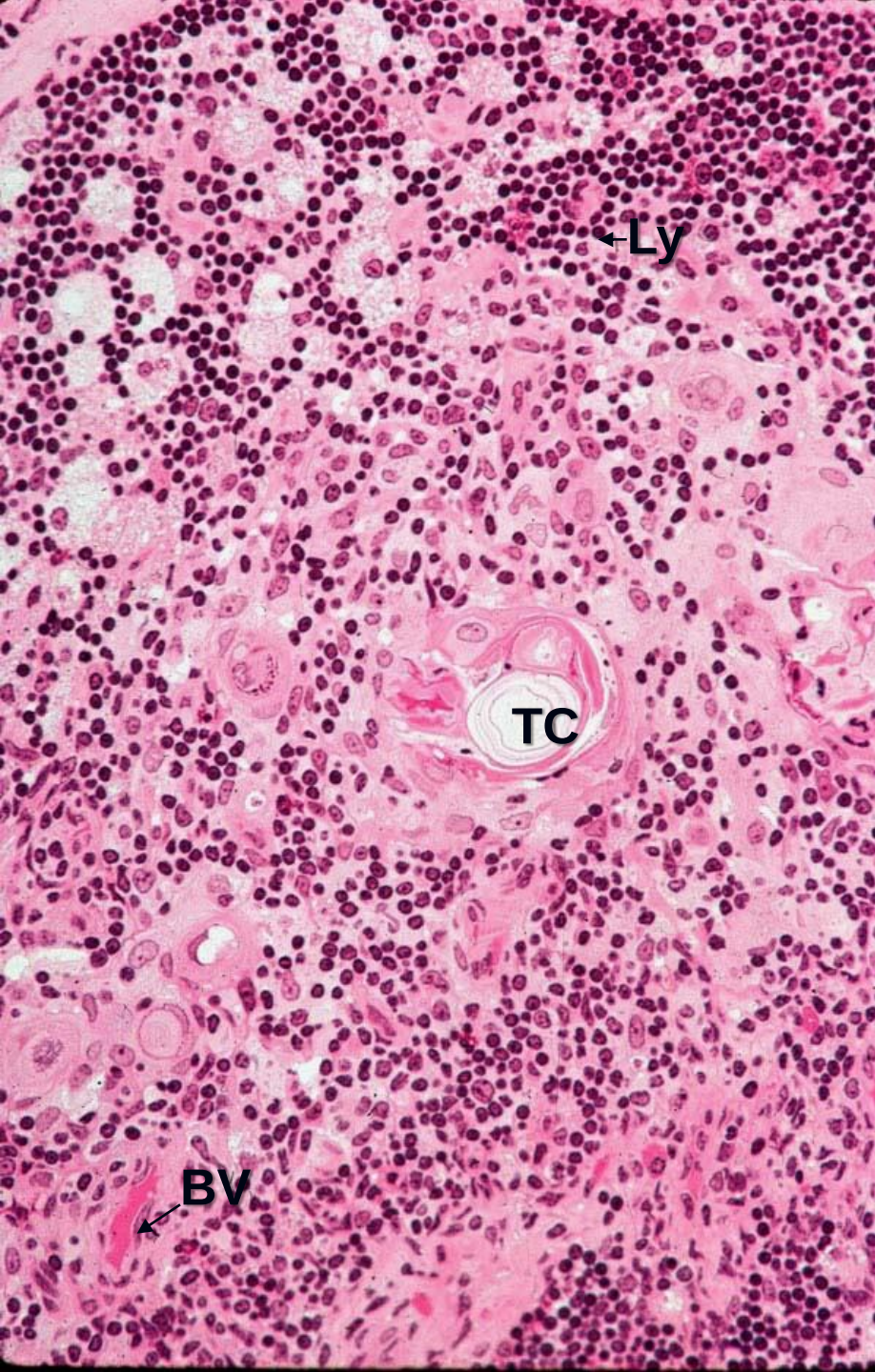


Тимус ребенка. x 14.

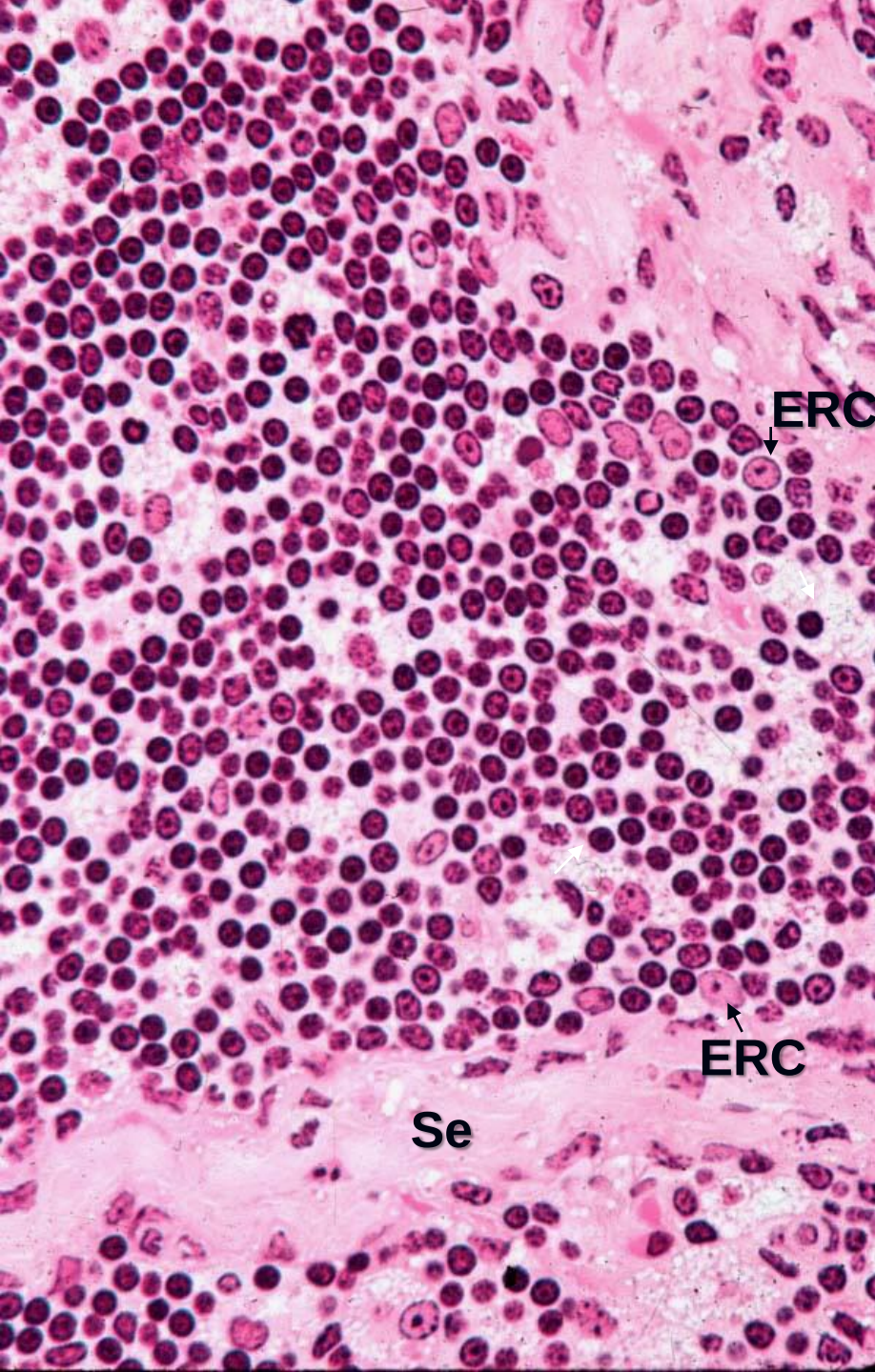
Тимус ребенка – хорошо развитый орган с ярко выраженными характеристиками. Представлена часть доли, окутанная капсулой из рыхлой соединительной ткани, которая подразделяет тимус на доли соединительно-тканными перегородками. Каждая доля имеет темно-окрашенное периферического корковое вещество (С) и бледное мозговое (М). Однако, мозговое вещество одной доли продолжается в таковое у соседних. Соединительно-тканная капсула и перегородки несут кровеносные сосуды в мозговое вещество тимуса. После пубертатного периода начинается инволюция тимуса и соединительно-тканные перегородки инфильтрируются жировой тканью.



Тимус. Обезьяна. х 132. Доля тимуса ограничена соединительно-тканной перегородкой (Se). Однако, в трехмерной реконструкции будет видно, что она имеет контакты с окружающими долями (Lo). Видны многочисленные кровяные сосуды (BV) в перегородке, так же как и темнокрашенная кора (C) и светлоокрашенное мозговое вещество (M). Светлые участки коры скорее всего представлены эпителиальными ретикулярными клетками и макрофагами (стрелки), в то время, как темнокрашенные элементы — ядра Т-лимфоцитов. Мозговое вещество содержит характерные тельца Гассаля (TC), так же как и кровяные сосуды, макрофаги, эпителиальные ретикулярные клетки.



Тимус. Обезьяна. х 270. В центре располагается мозговое вещество тимуса, представленное тельцами Гассалья (ТС), собранных из concentрически выстроенных эпителиальных ретикулярных клеток. В мозговом веществе залегает множество кровяных сосудов (BV), макрофагов, лимфоцитов (Ly), и небольшое количество плазматических клеток.



Тимус. Обезьяна. x 540.

Кора доли тимуса ограничена снаружи коллагеновой соединительно-тканной перегородкой (Se). Ряд эпителиальный ретикулярных клеток (ERC) разделяет корковое вещество и перегородку, и выделяется своими бледными ядрами.

Дополнительные эпителиальные ретикулярные клетки создают клеточный ретикулум, в котором интерстициальные лимфоциты (стрелки) превращаются в зрелые Т-лимфоциты.

Тимусные эпителиоциты действительно являются эпителиальными клетками. Эпителиоциты образуют строму тимуса и обладают множеством ультраструктурных и иммуногистохимических особенностей. В итоге четко распознается 4 типа клеток: подкапсульные кортикальные, внутренние кортикальные, мозговые клетки и тельца Гассала.

В коре присутствует множество макрофагов. Эти клетки фагоцитируют лимфоциты, разрушенные в тимусе.



Функционально
тимус состоит из двух клеточных популяций: стромальные клетки и тимоциты.

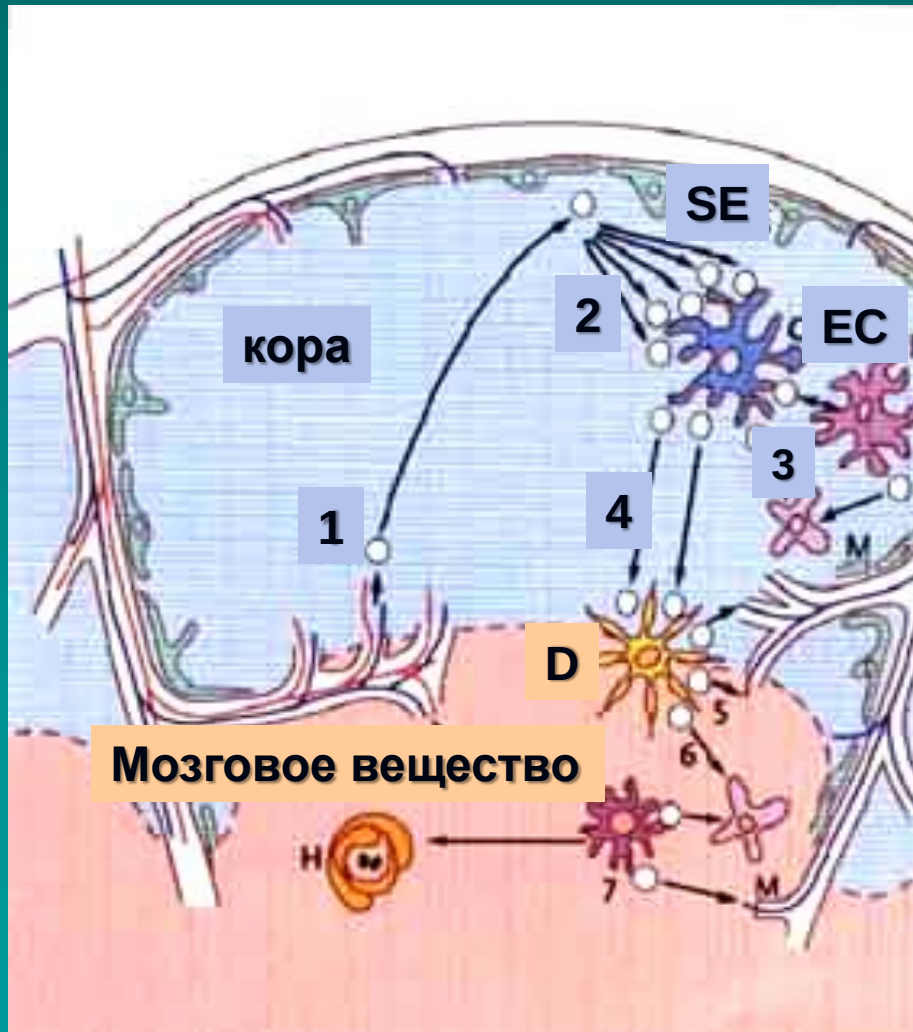
Стромальные клетки включают субкапсулярные эпителиальные клетки, трабекулы и периваскулярные пространства, корковые эпителиальные клетки эктодермального происхождения, эпителиальные клетки мозгового вещества эндодермального происхождения, макрофаги присутствуют и в коре и в мозговом веществе, задействованы в уничтожении апоптозных тимоцитов, выведенных при селекции клонов, дендритные клетки костно-мозгового происхождения локализуются в мозговом веществе.



Тимоциты
Т-клетки на разных стадиях развития являются тимоцитами. Незрелые тимоциты – двойные негативные Т-клетки – попадают к кору тимуса через кровяные сосуды и пролиферируют в подкапсулярном пространстве. Двойные позитивные Т-клетки проходят до наружной коры, где сталкиваются с эпителиальными клетками с молекулами поверхностного главного комплекса гистосовместимости I и II классов вследствие селекции клонов. Одиночно-позитивные Т-клетки мигрируют во внутреннюю кору. Большинство тимоцитов (80-85%) находится в коре. В мозговом веществе остается 15-20% тимоцитов. Апоптотные тимоциты тоже присутствуют в корковом веществе.

Развитие Т-клеток в тимусе

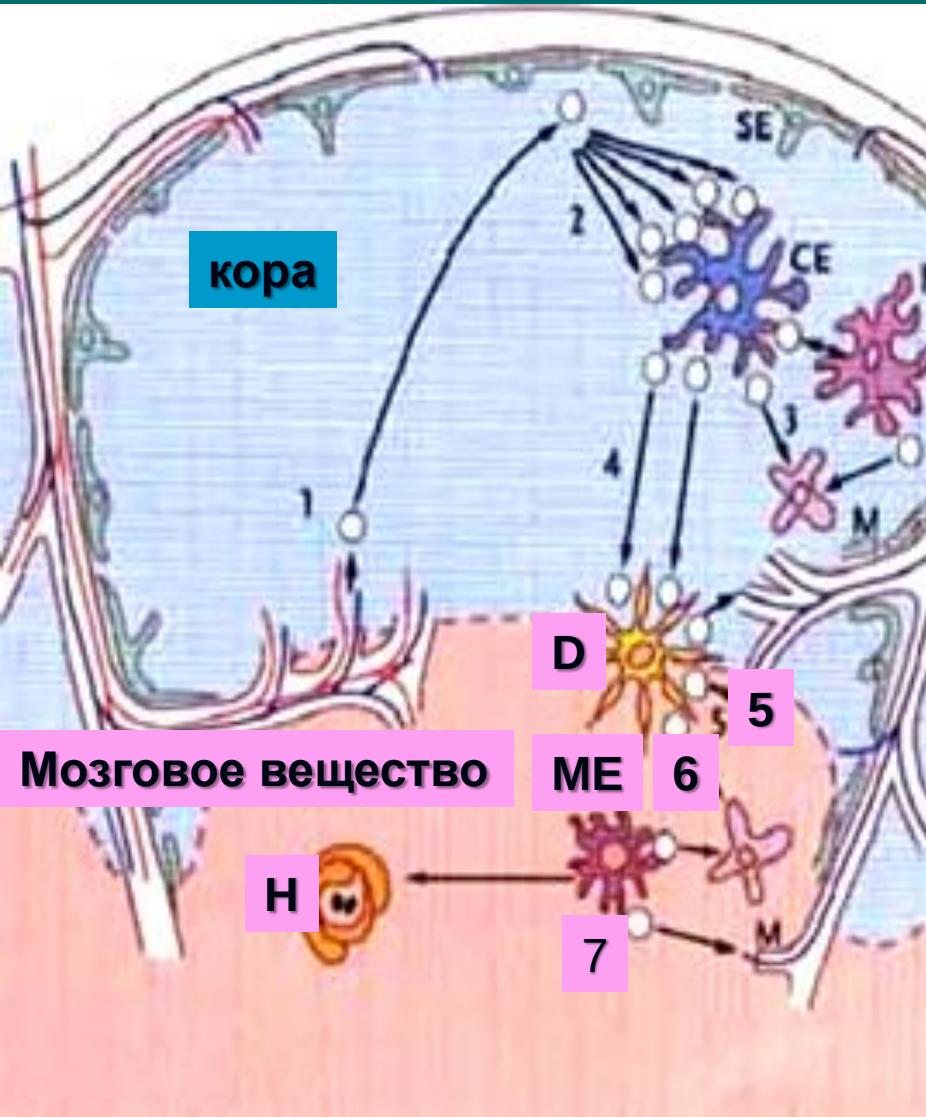
Развивающиеся Т-клетки проходят корковое и мозговое вещество, создавая мостики и вступая во взаимодействия, в которых Т-клеточно-рецепторные гены перестраиваются для создания надлежащих клеток CD4+ и CD8+.



1. Прародитель из костного мозга входит через капсулу или септу;
2. Ассоциация с субкапсулярными эпителиальными клетками (SE) – лимфобласты пролиферируют до про-и претимоцитов, которые ассоциируют вдоль коркового вещества с молекулами собственного главного комплекса гистосовместимости;
3. Неселективные или негативно-селективные (аутореактивные) тимоциты выводятся макрофагами;
4. Позитивно-селективные и уклончивые тимоциты мигрируют к дендритным клеткам (D) с комплексом Антиген-Главный комплекс гистосовместимости;

Развитие Т-клеток в тимусе

Развивающиеся Т-клетки проходят корковое и мозговое вещество, создавая мостики и вступая во взаимодействия, в которых Т-клеточно-рецепторные гены перестраиваются для создания надлежащих клеток CD4+ и CD8+.



4. Позитивно-селективные и уклончивые тимоциты мигрируют к дендритным клеткам (D) с комплексом Антиген-Главный комплекс гистосовместимости;
5. Не-аутореактивные позитивно-селективные тимоциты покидают тимус;
6. Аутореактивные тимоциты становятся апоптозными и элиминируются макрофагами;
7. Мозговой слой так же позитивно или негативно дифференцирует тимоциты и способствует формированию телец Гассалья. (H).

Клональная селекция

- В результате позитивной и негативной селекции из тимуса в кровотоки и в лимфоидные органы поступают только такие Т-лимфоциты, которые несут TCR, способные распознавать собственные антигены тканевой совместимости и не способные распознавать аутоантигенные пептиды в комплексе с собственными антигенами тканевой совместимости.
- Основные характерные для Т-лимфоцитов поверхностные маркеры в процессе созревания клеток появляются на их мембране в определенной последовательности:
 - CD2, CD3, CD5, CD28, TCR, CD4 и CD8.
- При окончательном созревании Т-лимфоциты приобретают один из вариантов поверхностного фенотипа: включающий или CD4, или CD8.
- Такие зрелые Т-лимфоциты берут на себя основные защитные функции в противовирусном и противоопухолевом иммунитете, выполняют важные регуляторные функции

ВЫВОДЫ

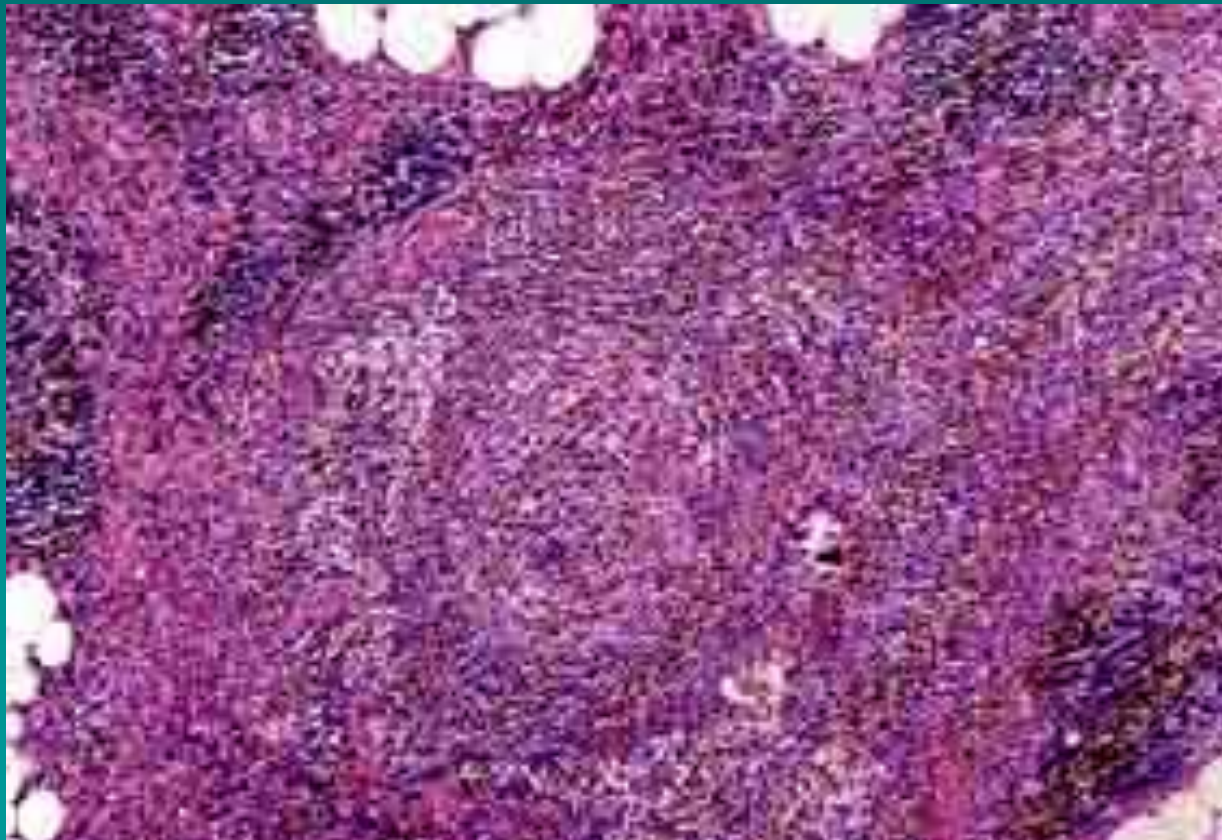
1. Кора производит большое число лимфоцитов, но подавляющее большинство не доживает до выхода из органа. Только 1-3% Т-клеток выдерживает обучение в университете тимуса.
2. Иммунокомпетентные лимфоциты покидают кору через мозговые посткапиллярные венулы.
3. Т-лимфоциты покидают мозговое вещество через венулы и эфферентные лимфатические сосуды, населяя специфичные регионы других лимфатических органов (лимфатические узлы – паракортикальная область; селезенка – периартериальная оболочка белой пульпы).
4. Гомологичные и гетерологичные ткани распознаются как чужеродные тела. Эти органы и ткани инфильтрируются так называемыми клетками отторжения трансплантата, которыми являются Т-лимфоциты. Эти клетки разрушают чужеродные структуры, приводя к отторжению.

В дополнение к эпителиальным клеткам и Т-лимфоцитам, в тимусе могут присутствовать дополнительные клетки:

В-лимфоциты:

- Выстроены как пузырьки или разбросаны порознь,
- Происходят из периваскулярного пространства и составляют экстрапаренхимный компартмент тимуса,
- Изолированные В-лимфоциты встречаются в тимусе новорожденного и взрослого, вблизи мелких сосудов корко-мозговых соединений и мозгового вещества,
- Мозговые В-лимфоциты с тенденцией собираться вокруг телец Гассалья видимо несут определенный иммунофенотип.

У пациентов с миастенией Грэвис и другими иммунными заболеваниями выражены центры размножения. Но их присутствие в другом нормальном тимусе не должно рассматриваться как указание на нарушение иммунной системы.



Центр размножения лимфатического фолликула нормального тимуса

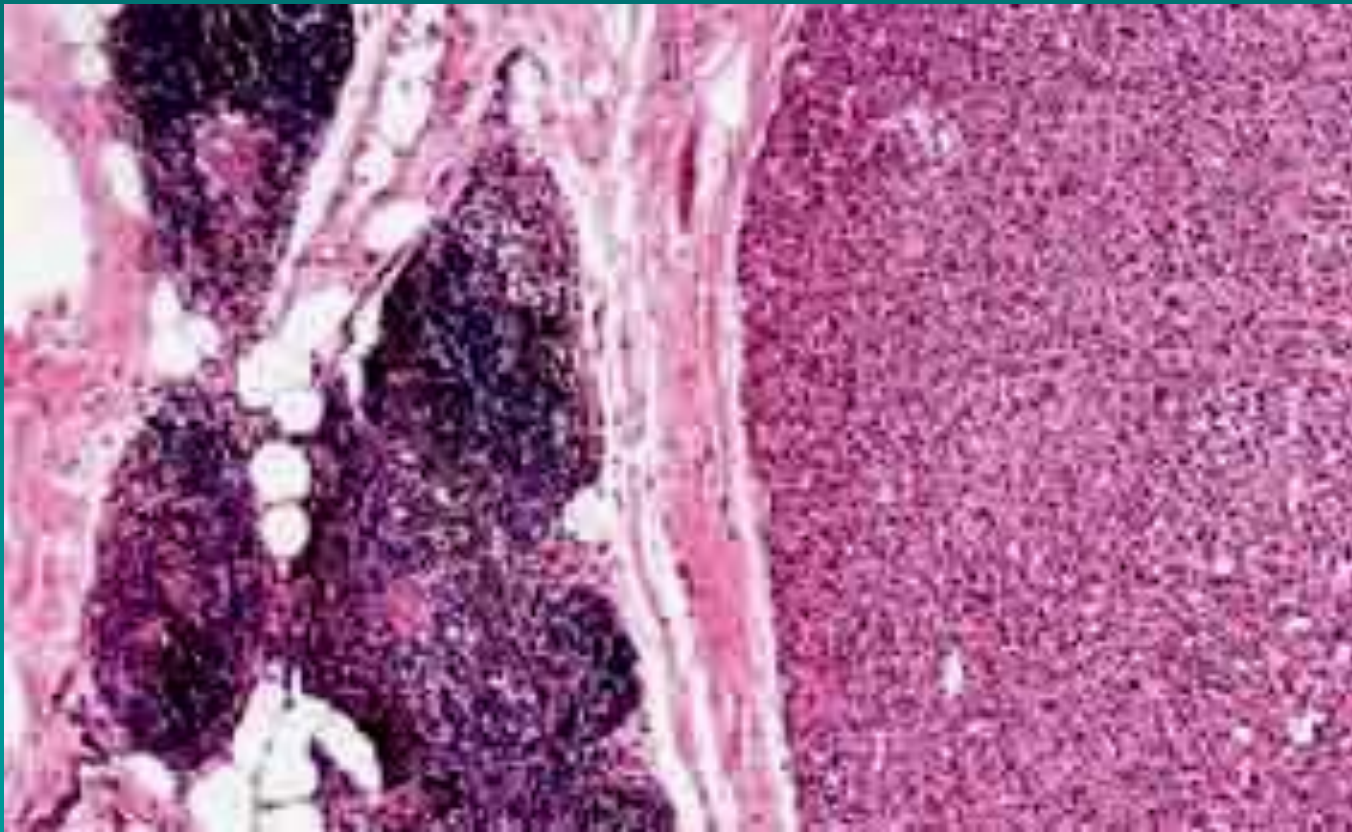
Некоторые другие клетки тоже присутствуют в тимусе в меньшем количестве:

- Макрофаги в основном содержатся в коре, проявляя, фагоцитарную активность.
- Клетки ретикулюма встречаются в мозговом слое.

Оба типа этих клеток, видимо, вовлечены во взаимодействие лимфоцитов и эпителиальных клеток.

- Клетки Лангерганса видны в мозговом веществе.
- Тучные клетки внутри или рядом с соединительно-тканной перегородкой (часто периваскулярно).
- Плазматические клетки редко встречаются в нормальном тимусе, располагаясь в соединительно-тканной перегородке, реже в мозговом веществе.

Нарушения эмбриологического развития тимуса может привести к развитию врожденных аномалий и пороков развития. Один из наиболее частых – присутствие ткани паращитовидной железы в тимусе.



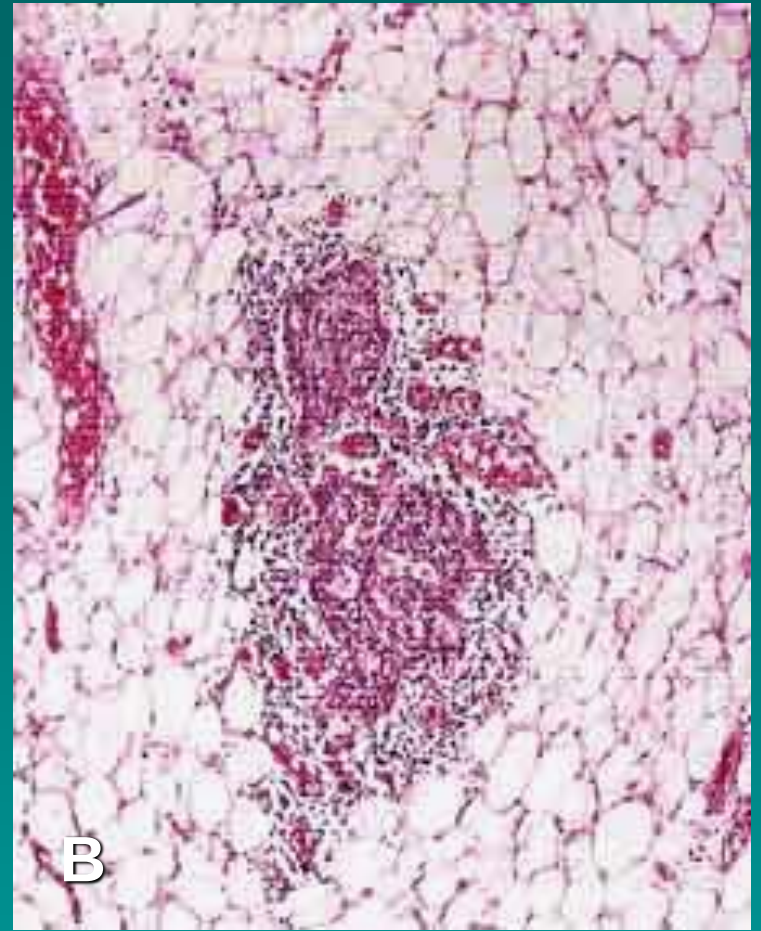
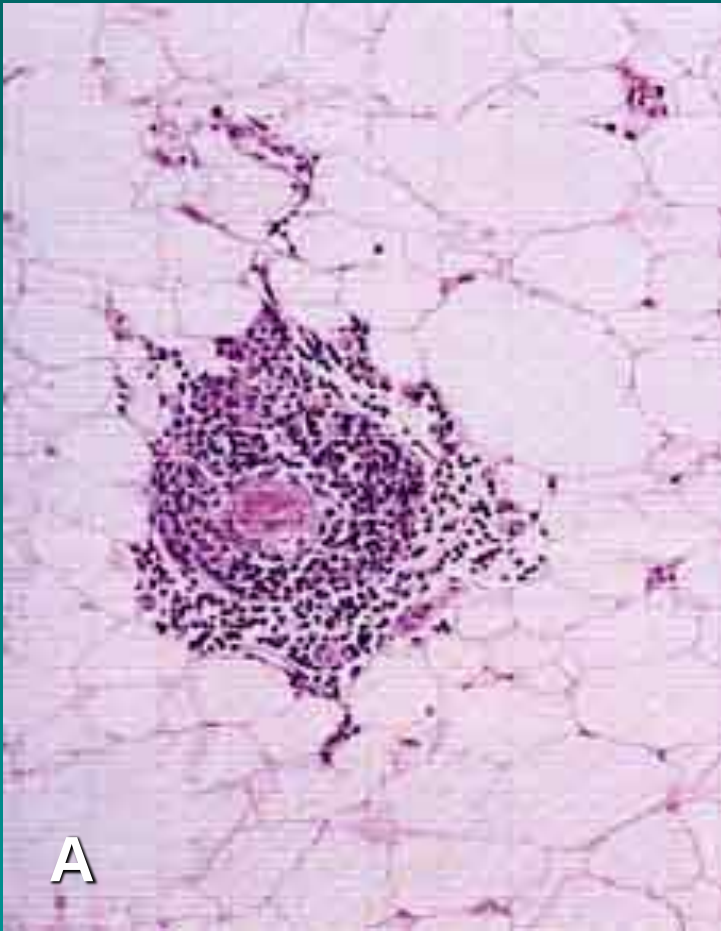
Эктопическая ткань паращитовидной железы в тимусе

ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА

Тимус подвергается медленным физиологическим процессам возрастной инволюции. Этот процесс начинается в пубертатном периоде, в котором орган достигает максимального веса. После чего он подвергается прогрессивным атрофическим изменениям.

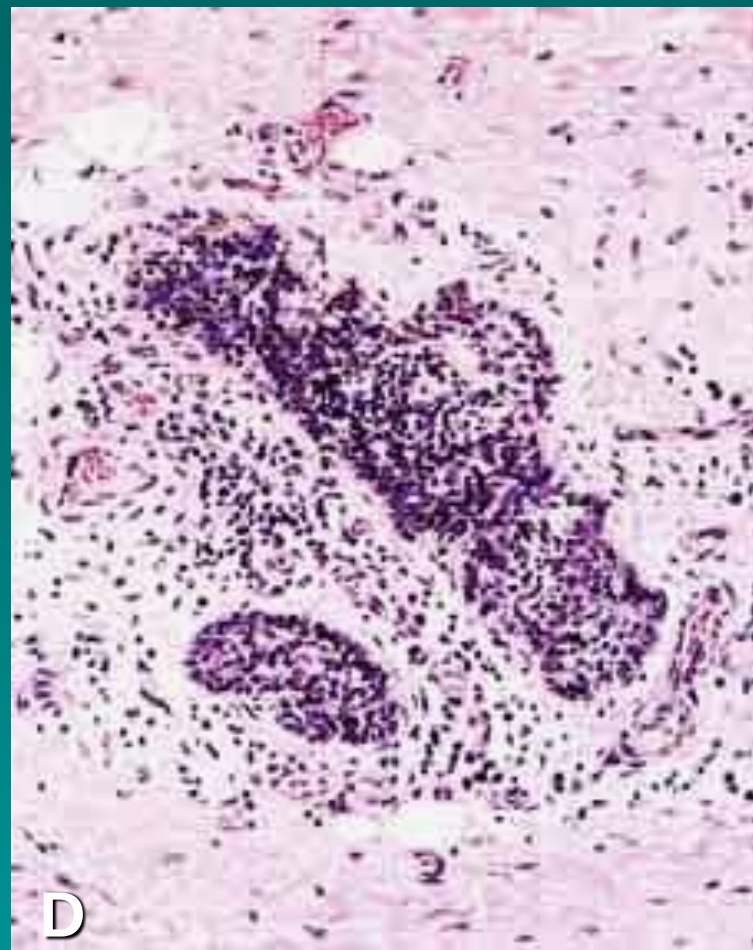
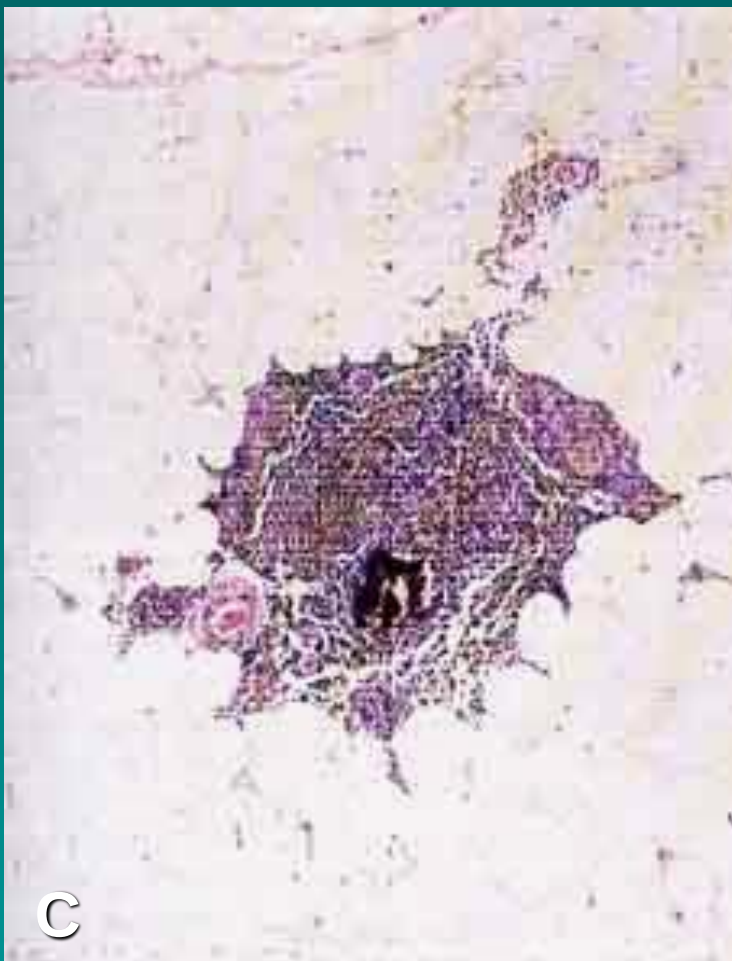
Стадии возрастной инволюции тимуса:

1. Постепенные изменения в популяции тимоцитов приводят к различным изменениям в корковом и мозговом эпителии.
2. На ранних стадиях: уменьшение числа корковых тимоцитов с уменьшением эпителиальных элементов.
3. Последующие стадии: замещение паренхимы тимуса островками эпителиальных клеток уменьшающих количество лимфоцитов, с частично закрытыми сгруппированными тельцами Гассалья и распространенной жировой тканью.



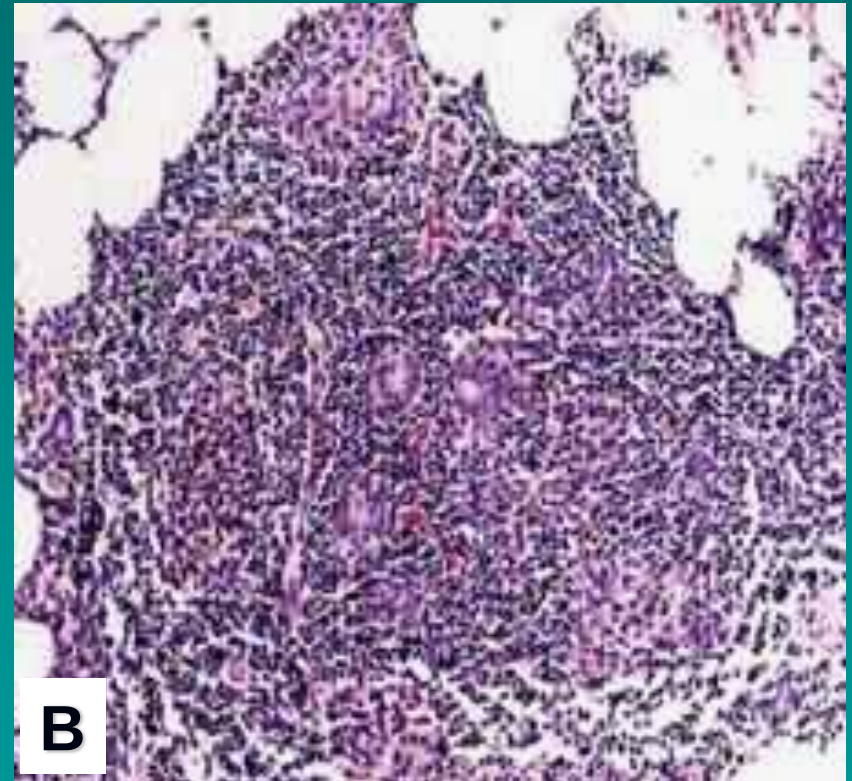
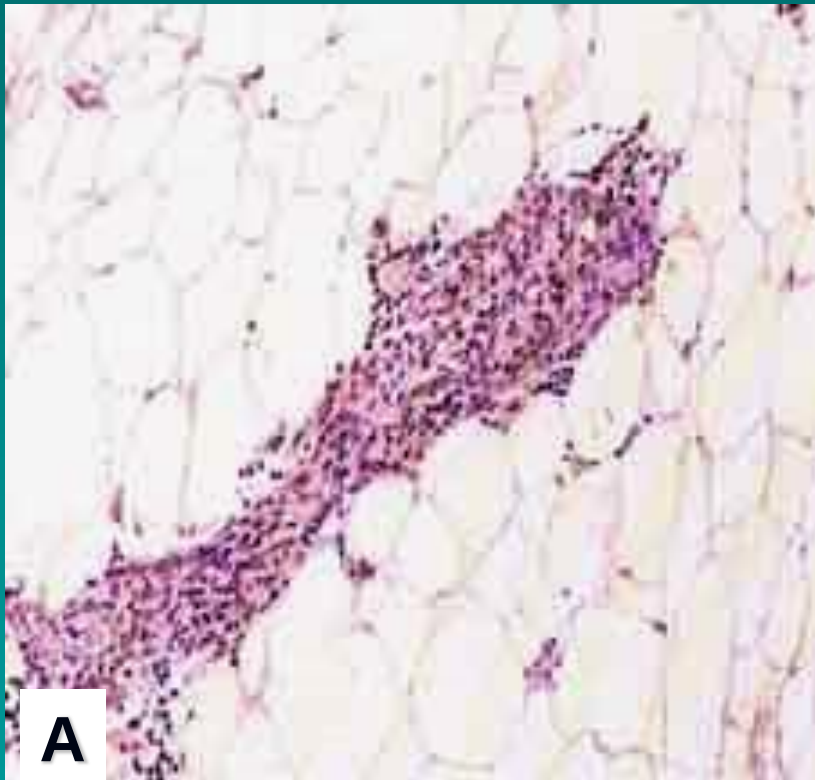
Остатки эпителиальных клеток при инволюции тимуса

- А. Абортивные тельца Гассаля, окруженные малыми лимфоцитами и разбросанные эпителиальные клетки.
- В. Анастомозирующие тяжи эпителиальных клеток, окруженные малыми лимфоцитами, погруженные в преэпикардальный жир.



- C.** Остаточный островок тимуса с превалированием лимфоцитов, малых солидных кластеров эпителиальных клеток по периферии и обызвествленными тельцами Гассаля.
- D.** Анастомозирующие тяжи эпителиальных клеток с малыми лимфоцитами, погруженные в коллагеновую строму.

Наиболее выраженные микроскопические проявления инволюции тимуса заключаются в распределении, архитектурной перестройке и появлении эпителиальных клеток. Некоторые из этих клеток, как мезенхимальные, имеют веретено, другие выстраиваются в форме розетки, не имеющей просвета в центре.



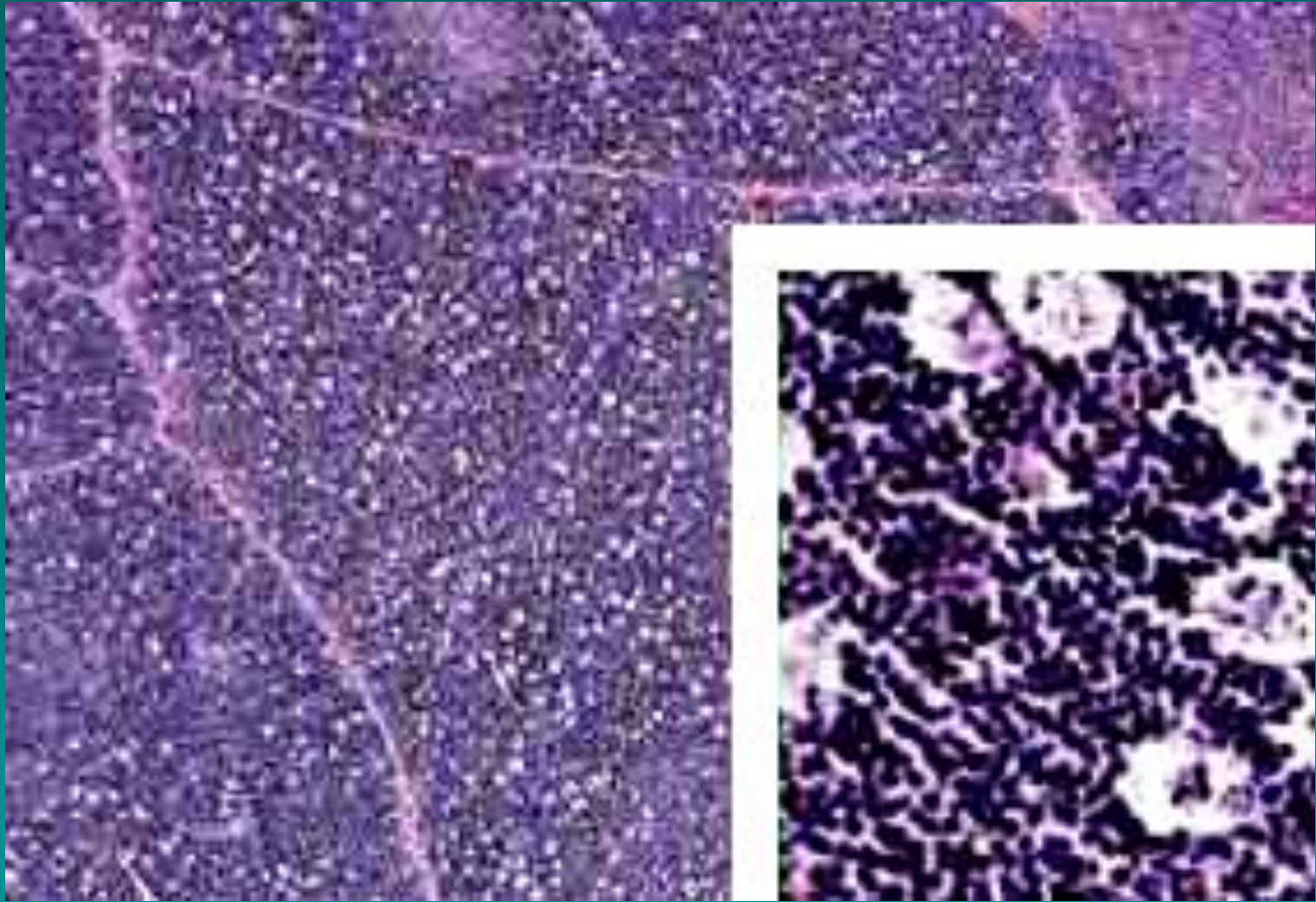
- А.** Остаток тимуса, показывающий протяженную конфигурацию с явным веретеном клеток.
- В.** Инволюция тимуса с эпителиальными розетками.

КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Акцидентальная инволюция тимуса является результатом ответа тимуса на стресс, в котором внезапное высвобождение кортикостероидов коры надпочечников приводит к быстрому уменьшению запасов лимфоцитов коры тимуса. Это не связано со старением и должно рассматриваться как физиологический тип инволюции.

Микроскопические изменения при инволюции тимуса:

- доминирующая фрагментация ядра лимфоцитов,
- активный фагоцитоз их макрофагами («звездное небо» ограничивает корковое вещество),
- (при наличии стимула) отсутствие различия между корой и мозговым веществом, акцентуация на эпителиальных элементах, расширение телец Гассалья,
- с последующей потерей тимоцитов – замещение дольковой архитектоники фиброзом,
- трансформация тимуса в массу жировой ткани, содержащей разбросанные островки паренхимы с небольшим числом лимфоцитов.



Появление «звездного неба» в глубоких слоях коркового вещества у пациента с акцидентальной инволюцией тимуса. Видны макрофаги.

КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Острая инволюция тимуса в инфантном и подростковом периодах коррелирует с продолжительностью острых болезней. Морфологические параметры, такие как наличие огромного числа макрофагов в коре, увеличение междольковой фиброзной ткани и уменьшение запасов лимфоцитов в коре могут дать возможность оценить продолжительность острой болезни перед смертью.

Ранняя инволюция тимуса проявляется повреждением эпителиальных клеток у молодого и взрослого организма при СПИДе. Эти изменения дают основание полагать, что тимус является первичной целью ВИЧ-инфекции.

ГИПЕРПЛАЗИЯ ТИМУСА

Истинная гиперплазия тимуса заключается в увеличении тимуса за пределы нормальных размеров для данной возрастной группы (Steinman G.G., 1986: 0-1 год - 27,3г, 1-4 – 28.0г; 5-9 – 22.1г, 10-14 – 21.5г; 15-19 – 20,2г далее – 21-25.5г с уменьшением до 20 г после 85 лет).

Это происходит:

- как осложнение химиотерапии при болезни Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей и опухолях половых клеток у взрослых,
- при выздоровлении детей после термических ожогов,
- при длительной остановке синтеза кортикостероидов у детей.

Истинная гиперплазия тимуса должна чутко дифференцироваться с лимфоидной гиперплазией (гиперплазией ростковых центров):

- 1. В таких условиях тимус обычно не увеличивается,**
- 2. «Гиперплазия» подразумевает наличие увеличенного числа лимфоидных фолликулов в мозговом веществе.**
- 3. Больше ассоциируется с миастенией Грэвис.**
- 4. Так же может наблюдаться при иммунных заболеваниях:**
 - системная красная волчанка,**
 - ревматоидный артрит,**
 - склеродермия,**
 - аллергический васкулит,**
 - тиреотоксикоз.**

ВЫВОДЫ:

Тимус:

- Служит для развития и созревания Т-клеток;
- Состоит из лимфоидных клеток, эпителиальных клеток тимуса, макрофагов и стромальных клеток;
- Разделяется на корковое и мозговое вещество;
- Подвергается обратному развитию (инволюции) в пубертатном периоде.

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ

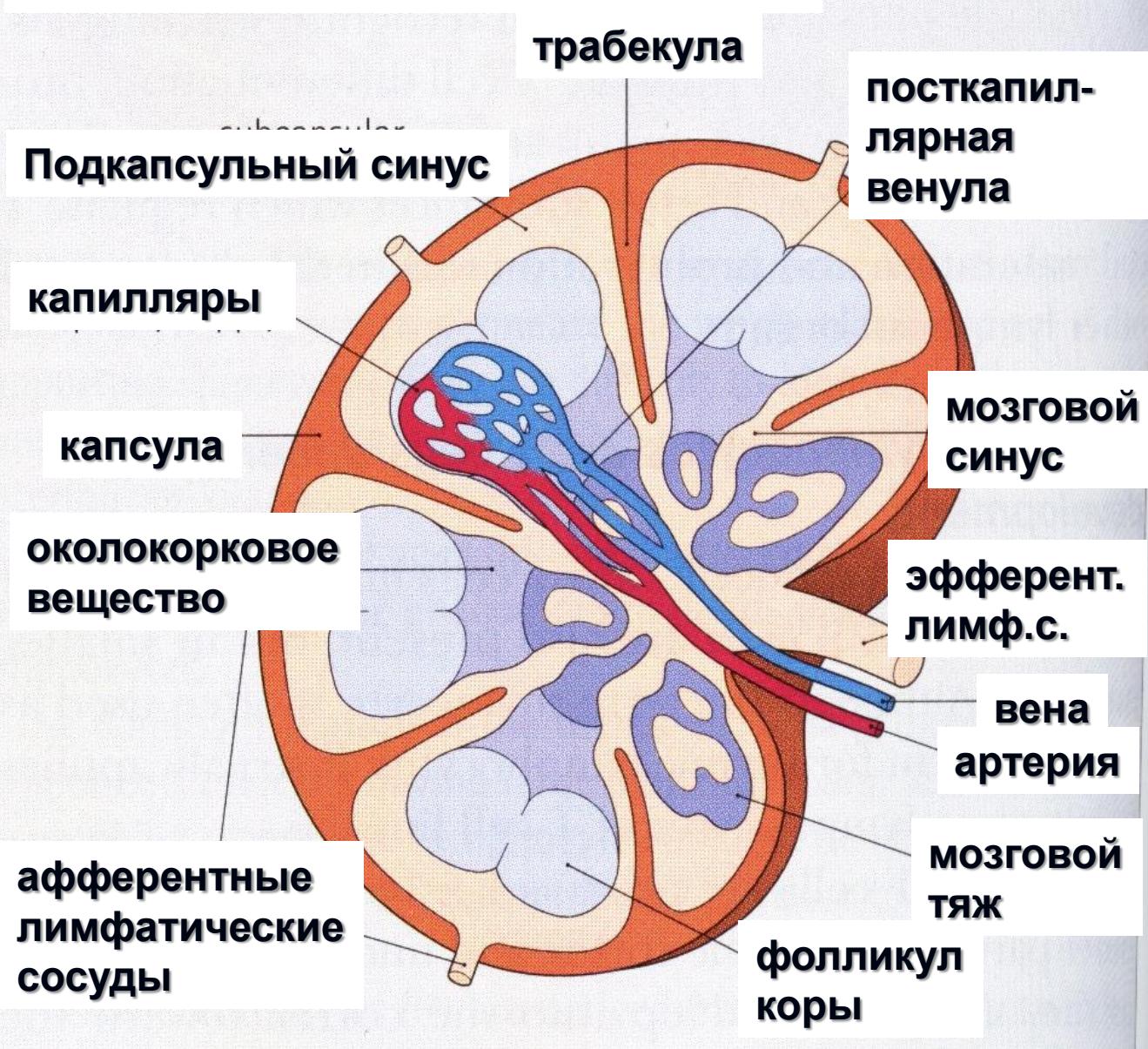


Лимфатические узлы участвуют в формировании Т- и В-клеток и очищении лимфы. Это малых размеров (менее 3 см в диаметре), капсулированные образования, которые встраиваются в лимфатические сосуды в качестве фильтра для удаления бактерий и других чужеродных веществ.

КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

В присутствии антигенов или бактерий лимфоциты лимфатических узлов быстро пролиферируют, и узел может увеличиться в несколько раз, уплотняется и легко пальпируется.

СТРОЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

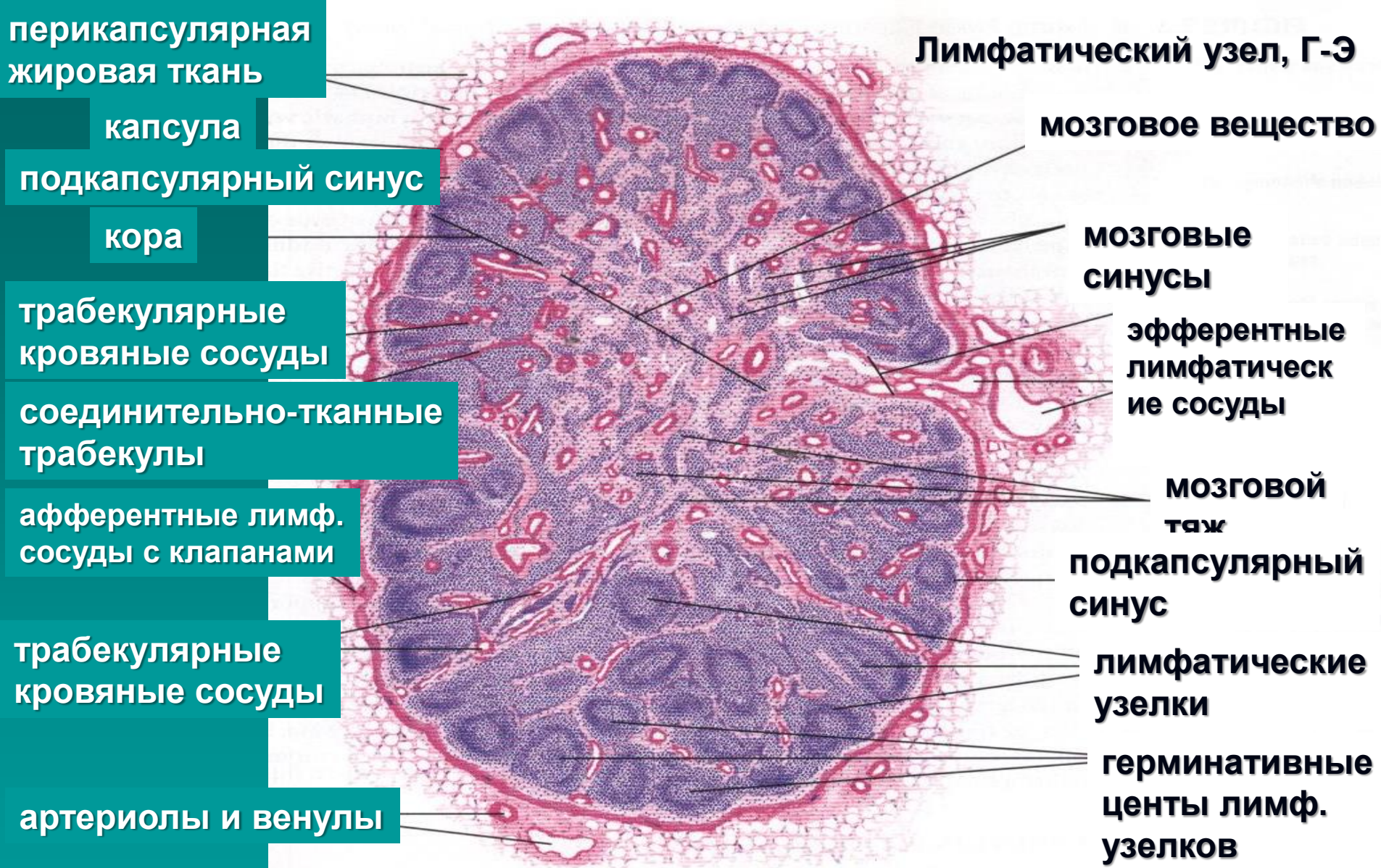


Бобовидный лимфатический узел имеет входные ворота с кровяными сосудами, и выносящими лимфатическими сосудами. Имеет капсулу.

Приносящие лимфатические сосуды проникают в в подкапсулярную и мозговую систему синусов.

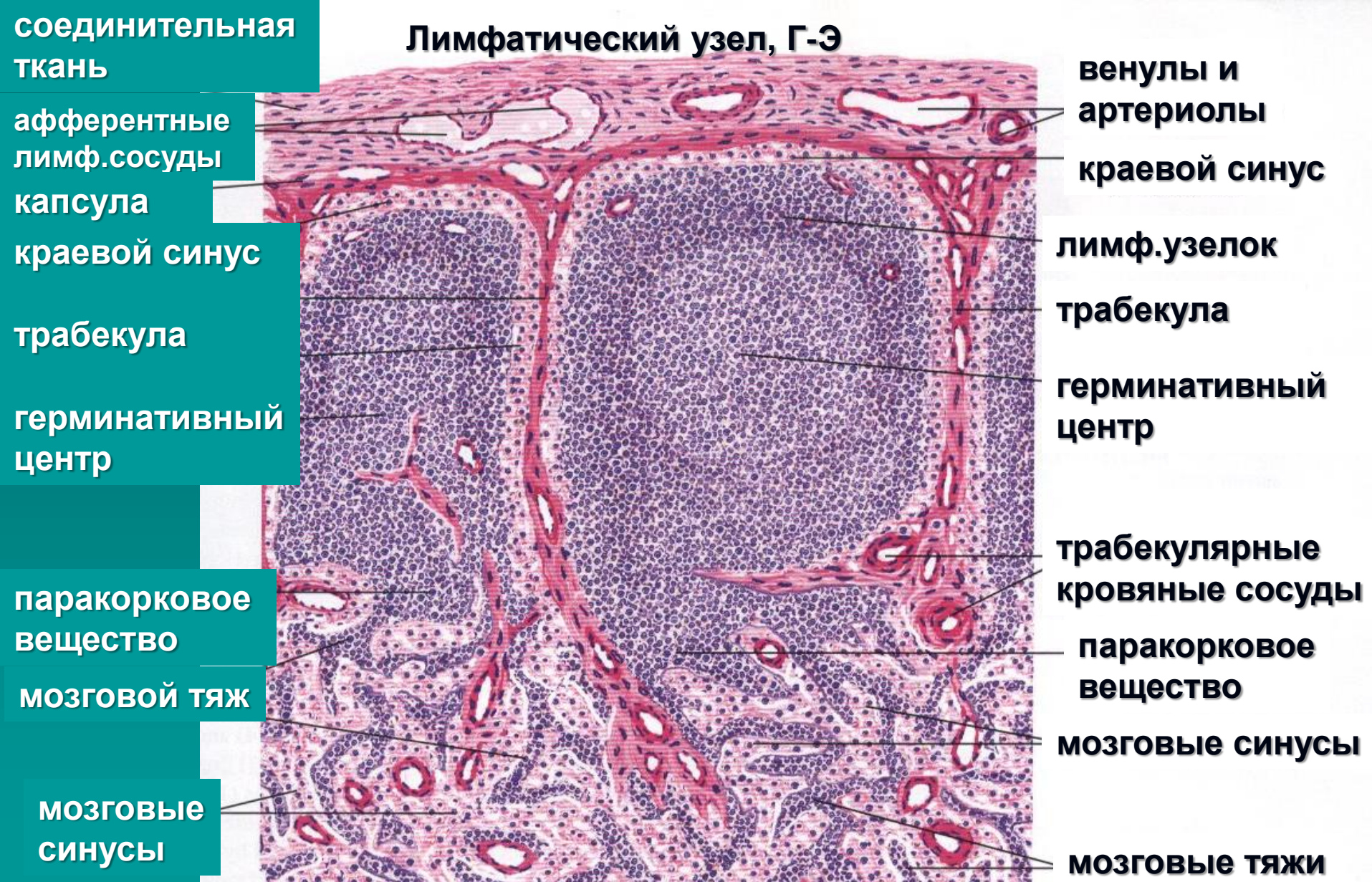
Лимфоидная паренхима представлена корой, околокорковым и мозговым веществом. Наиболее заметные структуры коры – лимфатические фолликулы.

Лимфатический узел, Г-Э

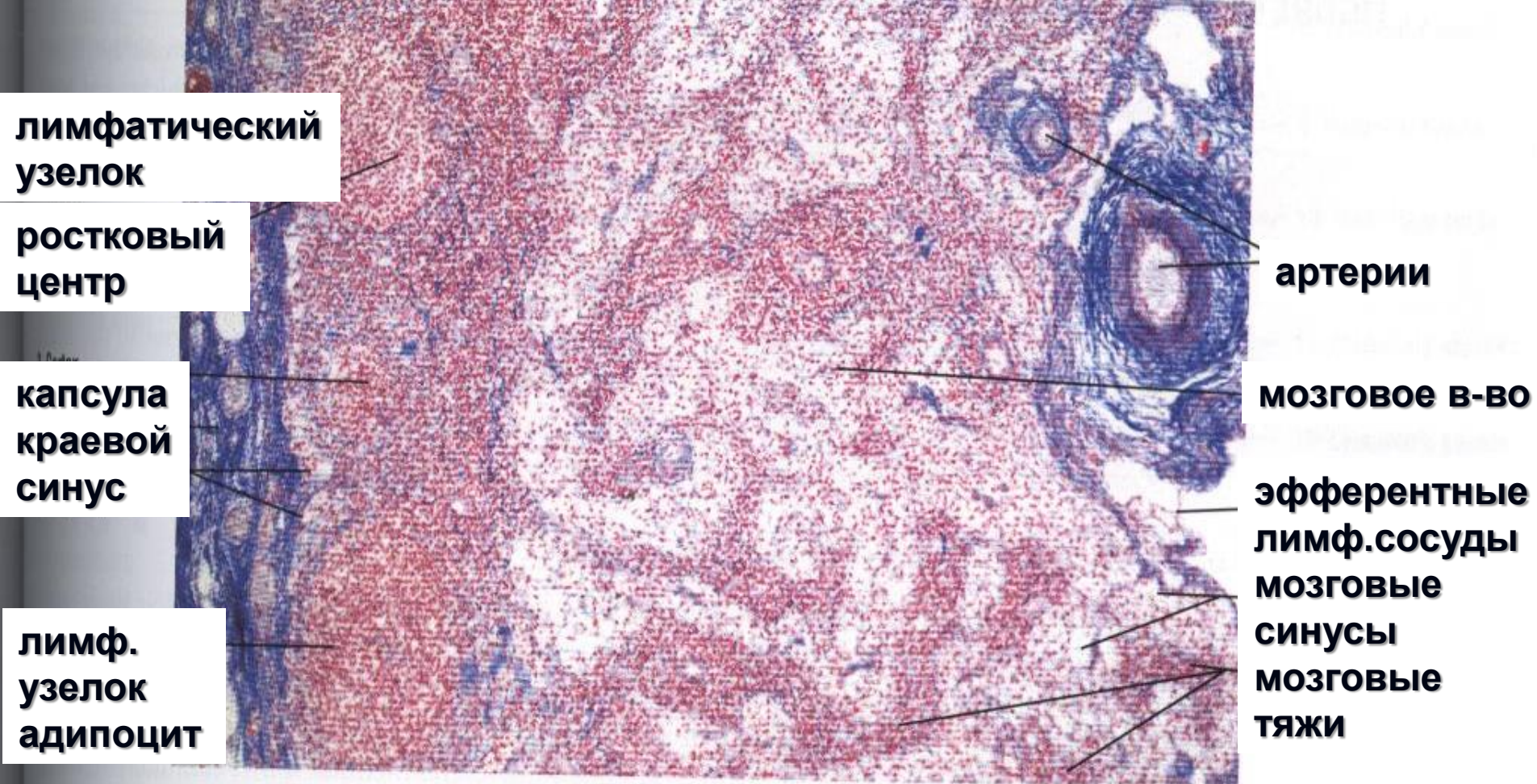


Поверхность коры лимфатического узла содержит темно-окрашенные сферические скопления лимфоцитов (лимфатические фолликулы).

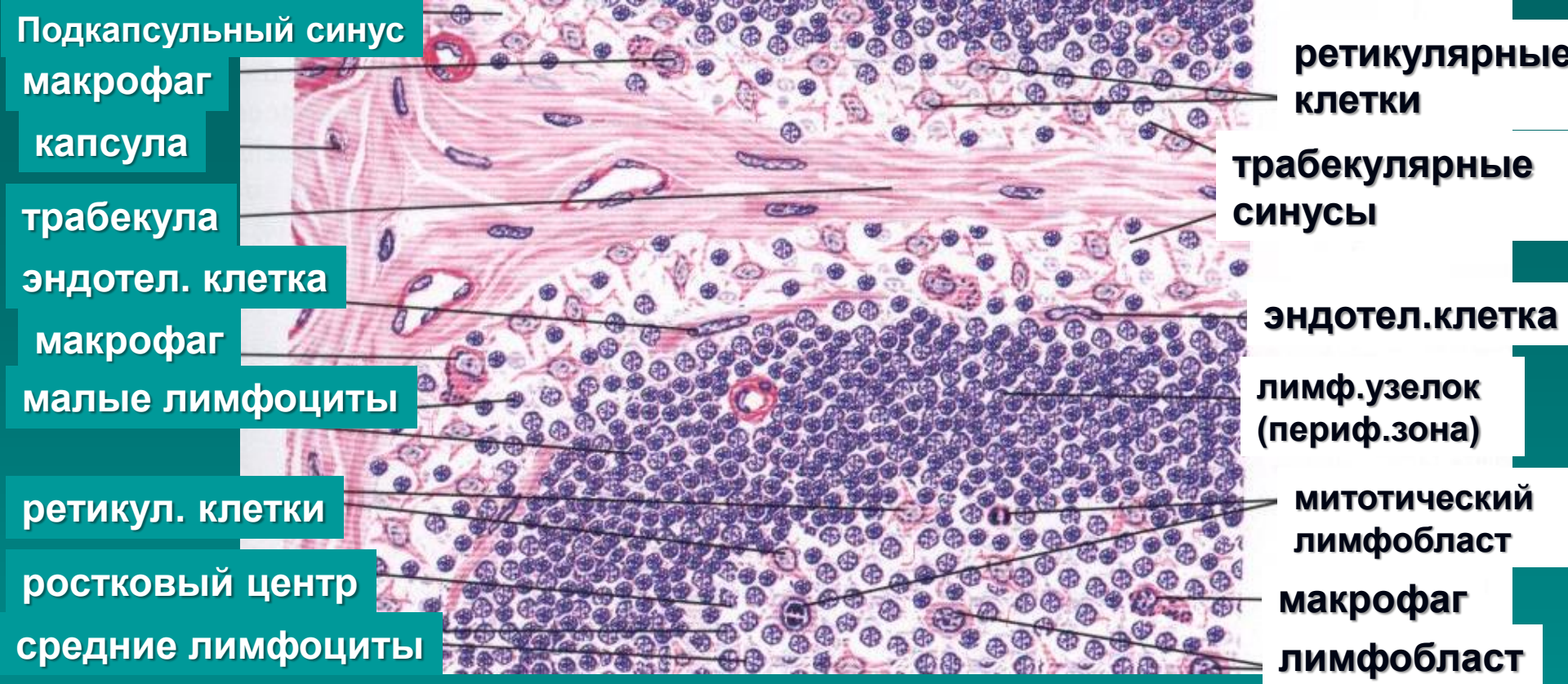
Лимфатический узел, Г-Э



Некоторые фолликулы (первичные фолликулы) имеют четкую темную окраску; однако, большинство фолликулов, реагирующих на антиген, имеют менее окрашенные герминативные центры и описаны как вторичные.



Популяция лимфоцитов фолликулов состоит в основном из В-лимфоцитов, но имеются и меньшие популяции Т-хелперов, макрофагов и др. клеток. В-клетки – главные клетки лимфатического фолликула. В-клетки попадают в лимфатический узел через окологерминальное вещество. В течение нескольких часов многие мигрируют на поверхностную кору. Будучи активированными, они пролиферируют и остаются в лимфатическом узле на продолжительный период, как клетки памяти или плазматические клетки. Наоборот, не активированные клетки возвращаются в общий кровоток с эфферентной лимфой.



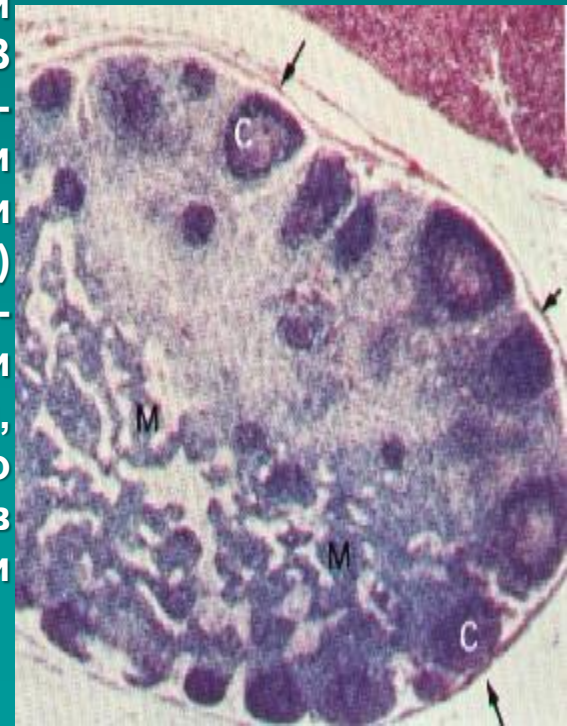
Лимфатический узел, Г-Э

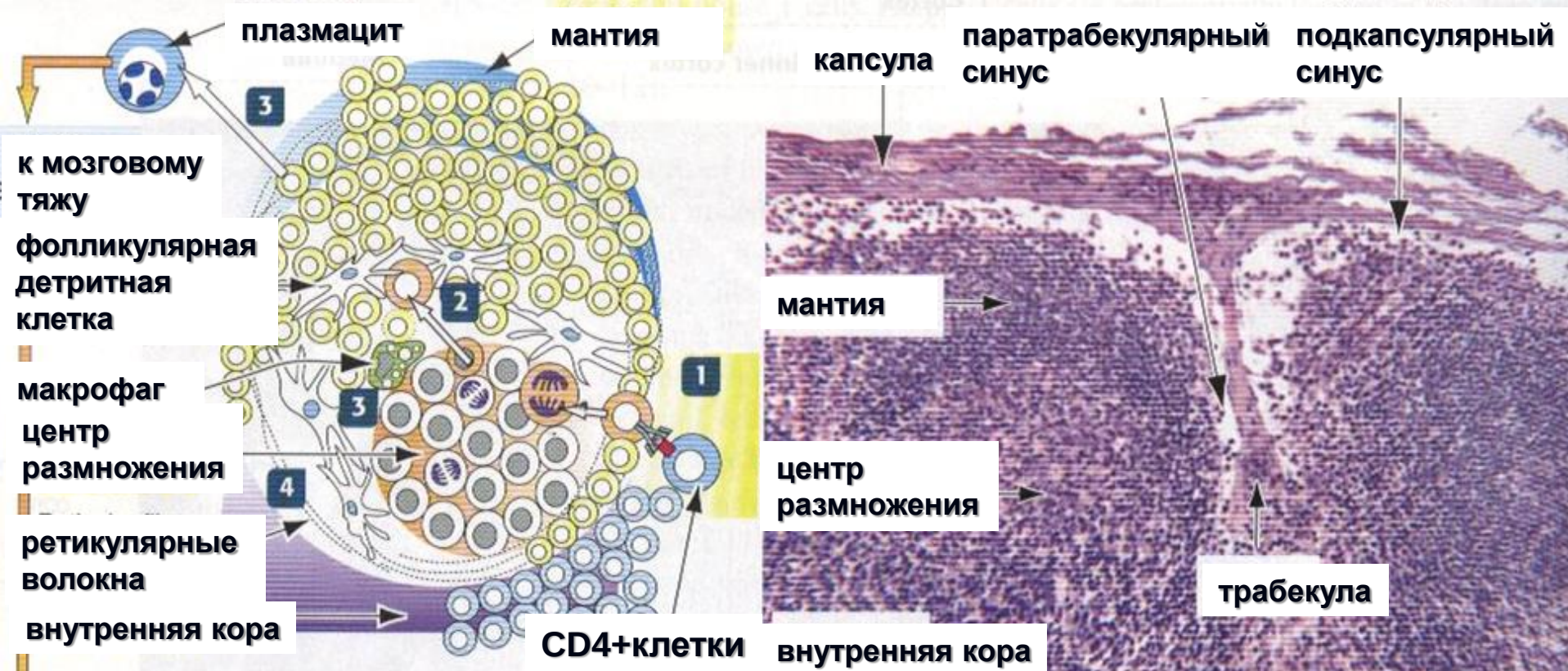
Первичные фолликулы содержат много В-клеток и немного клеток памяти. Вторичные фолликулы, наоборот, немного малых В-клеток по периферии и активированные В-клетки в ростковых центрах. Вторичные узелки формируются только в ответ антигенные воздействия. Они являются участками роста В-клеток и плазматических клеток. Периферическая часть росткового центра называется корона (покров). Она состоит из плотно упакованных малых лимфоцитов, мигрированных из их места происхождения из вторичных фолликулов. Ростковые центры имеют три зоны: темная зона, базальная светлая зона, апикальная светлая зона.

Темная зона – место интенсивной пролиферации плотно-упакованных В-лимфоцитов, не имеющих поверхностных Ig (SIG). Они называются центробластами, мигрируют во внутреннюю светлую зону, экспрессируя поверхностный Ig, становясь центроцитами. Эти клетки подвергаются действию антиген-несущих фолликулярных дендритических клеток и подвергаются гипермутации, приобретая опыт формирования антител против антигена. Клетки, не синтезирующие нужный поверхностный иммуноглобулин подвергаются апоптозу и перевариваются макрофагами. Сформированные центроциты, прошедшие контроль, проходят в апикальную светлую зону, где становятся либо В-клетками, либо плазматическими клетками и в последующем покидают вторичный фолликул. Первичные узелки и герминативные центры обычно располагаются по периферии и вместе составляют наружную кору.

От середины до глубины коры (С) располагается паракортикальная зона, состоящая из рыхлой лимфатической ткани. Это тоже тимус-зависимая зона. В паракортикальном слое присутствуют антиген-представляющие клетки, макрофаги, упакованные липидами и остатками ядер. Другие антиген-представляющие клетки (клетки Лангерганса кожи или дендритные клетки слизистой) мигрируют в эту зону для представления комплекса эпитоп-комплекс гистосовместимости II типа Т-хелперам. При активации Т-хелперов происходит их пролиферация, утолщается паракортекс так, что может дойти до мозгового слоя. Сформированные Т-клетки затем мигрируют в мозговые синусы, покидают лимфатический узел и переходят в зону антигенной активности.

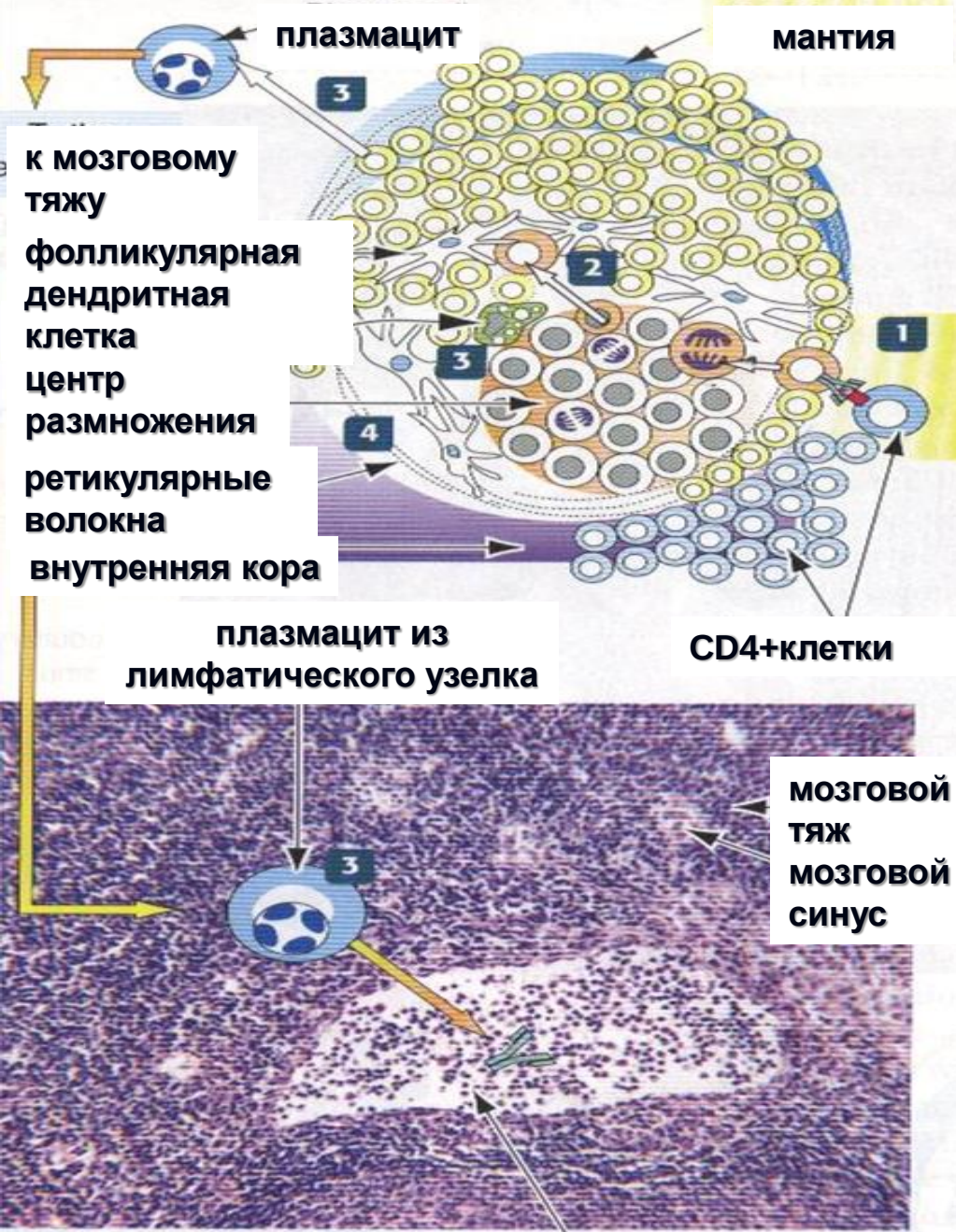
Лимфатический узел,
Г-Э





1. Лимфатический узелок состоит из центра размножения, в которых пролиферируют активные В-лимфоциты. Пролиферация начинается после активации В-лимфоцитов Т-лимфоцитами (представление антигена). Во внутренней коре лимфатического узла присутствуют Т-хелперы.

2. Созревшие после пролиферации В-лимфоциты перестают делиться и мигрируют вокруг центра размножения, устанавливая связи с фолликулярными дендритными клетками, которые не происходят из костного мозга как дендритные клетки, показывают интактные антигены на их поверхности, притягивают В-клетки к фолликулу и экспрессируют рецепторы комплимента (CR1, CR2 и CR3). Зрелые В-клетки не специфичны к накоплению антигена в мантии, формируют крышку на поверхности лимфатического фолликула.



Лимфатический узел

3. Макрофаги фагоцитируют апоптотные В-клетки с низкоактивными поверхностными иммуноглобулинами (Ig). В-клетки с высоким сродством поверхностных иммуноглобулинов мигрируют в мозговые тяжи и дифференцируются на короткоживущие плазматические клетки, секретирующие в лимфу IgM или IgG, покидая лимфатический узел.

4. Лимфатический узел имеет строму из ретикулярных волокон (коллаген III типа). Окрашивание серебром выявляет распределение ретикулярных волокон, которые делают возможным проверку организации лимфатического узла при лимфопатиях.

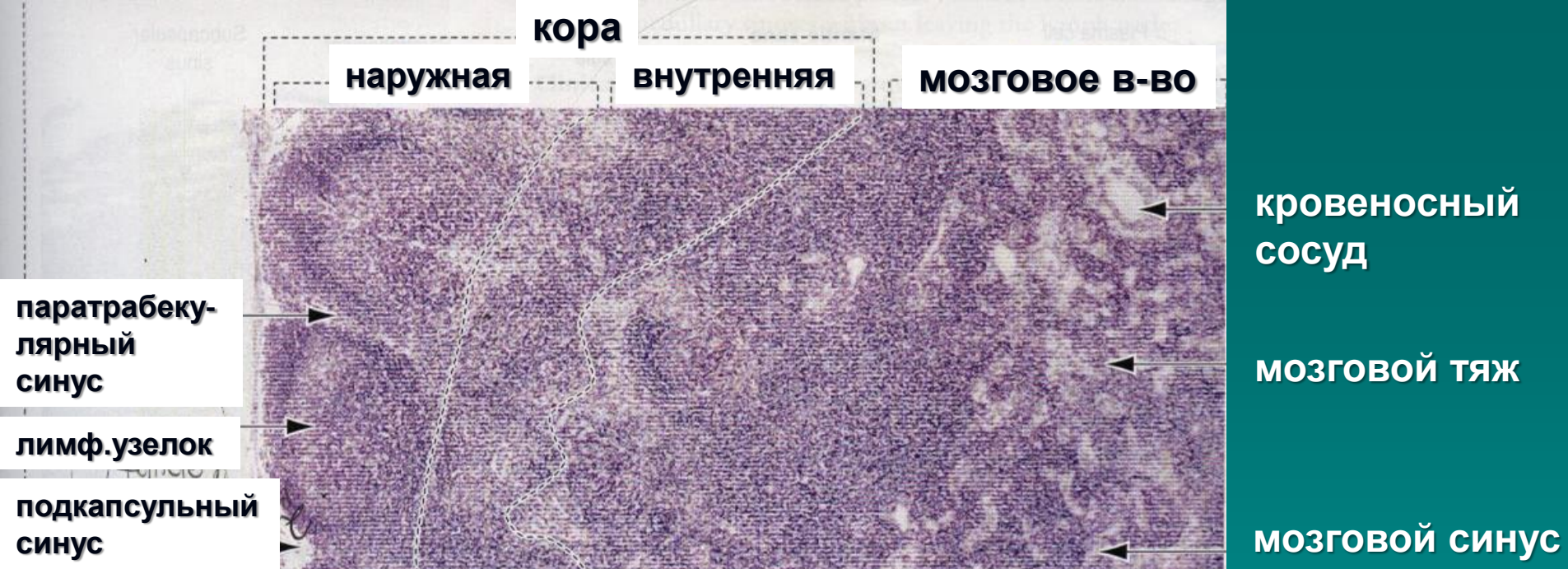
Эфферентные лимфатические сосуды собирают иммуноглобулины и лимфоциты, которые потом транспортируются в кровяное русло.

Гистофизиология лимфатического узла.

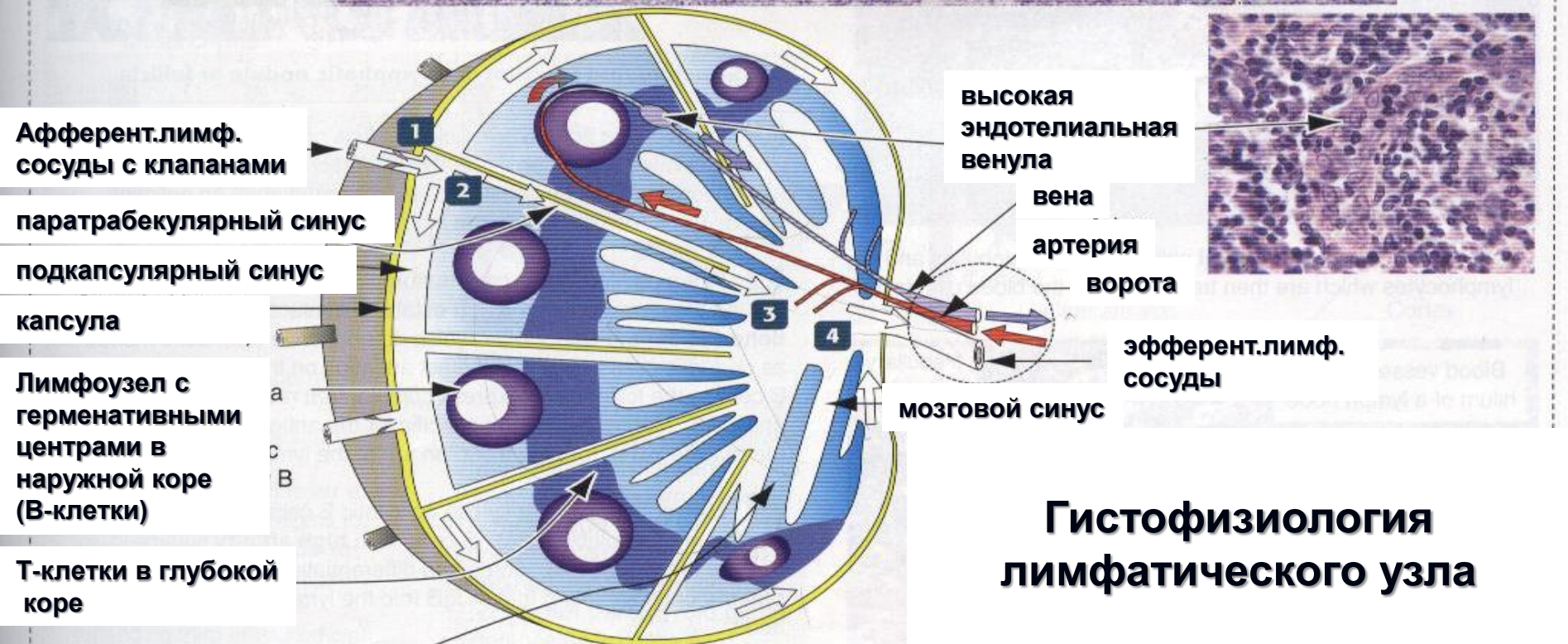
При попадании лимфы в лимфатический узел замедляется ее поток, что дает макрофагам, находящимся в синусах, больше времени для фагоцитирования инородных частиц. Таким образом 99% инородных частиц удаляется из лимфы.

Лимфатические узлы так же функционируют как очаги распознавания антигенов, т.к. антиген-представляющие клетки, контактирующие с антигеном, мигрируют в ближайший лимфатический узел и представляют лимфоцитам свои комплексы эпитоп + главный комплекс гистосовместимости. Далее антигены в лимфатическом узле захватываются фолликулярными дендритными клетками, и лимфоцитами лимфатического узла или мигрирующими туда при распознавании антигена.

Если антиген распознан и В-клетка активирована, В-лимфоциты мигрируют в первичный лимфатический узелок и пролиферируют, образуя центр размножения, и первичный лимфатический узелок становится вторичным. Сформированные клетки дифференцируются на В-клетки памяти и плазматические клетки, покидают кору и формируют мозговые тяжи. Около 10% новых плазматических клеток остаются в мозговом веществе и вырабатывают антитела в мозговые синусы. Остатки плазматических клеток попадают в синусы и идут в красный костный мозг, где продолжают вырабатывать антитела до своей гибели. Некоторые В-клетки остаются в первичных лимфатических узелках коры, но большинство покидает лимфатический узел, заселяя другие вторичные лимфатические органы. Поэтому при повторной атаке таким же антигеном, реагирует большое количество клеток памяти, и организм может быстро и сильно дать вторичный ответ.



Мозговое вещество (М) – продолжение паракортикальной части к центру. Состоит из ветвящихся и анастомозирующих мозговых тяжей диффузной лимфатической ткани, разделенных сетью мозговых синусов. Мозговое вещество состоит из богатой сети ретикулярных волокон и ретикулярных клеток малых лимфоцитов, зрелых плазматических клеток, макрофагов. Главная особенность мозгового вещества – это сцепленные лимфатические каналы, называемые мозговыми синусами, собирающиеся вместе у эфферентных лимфатических сосудов в воротах (хилусе). Только большие каналы лимфатического компартмента могут визуализироваться в световом микроскопе. Кортиковые синусы трудно увидеть из-за из свернутой формы и множества конечных удлинений, которые проникают в клеточную массу коры. Чрезвычайно тонкие и бледно-окрашенные эндотелиальные клетки синусов почти невидимы при обычных методах окрашивания.



Мозговое вещество содержит мозговые тяжи, окруженные мозговыми синусами. Мозговые тяжи, в основном, состоят из макрофагов и плазмоцитов.

Циркуляция лимфы через лимфатический узел:

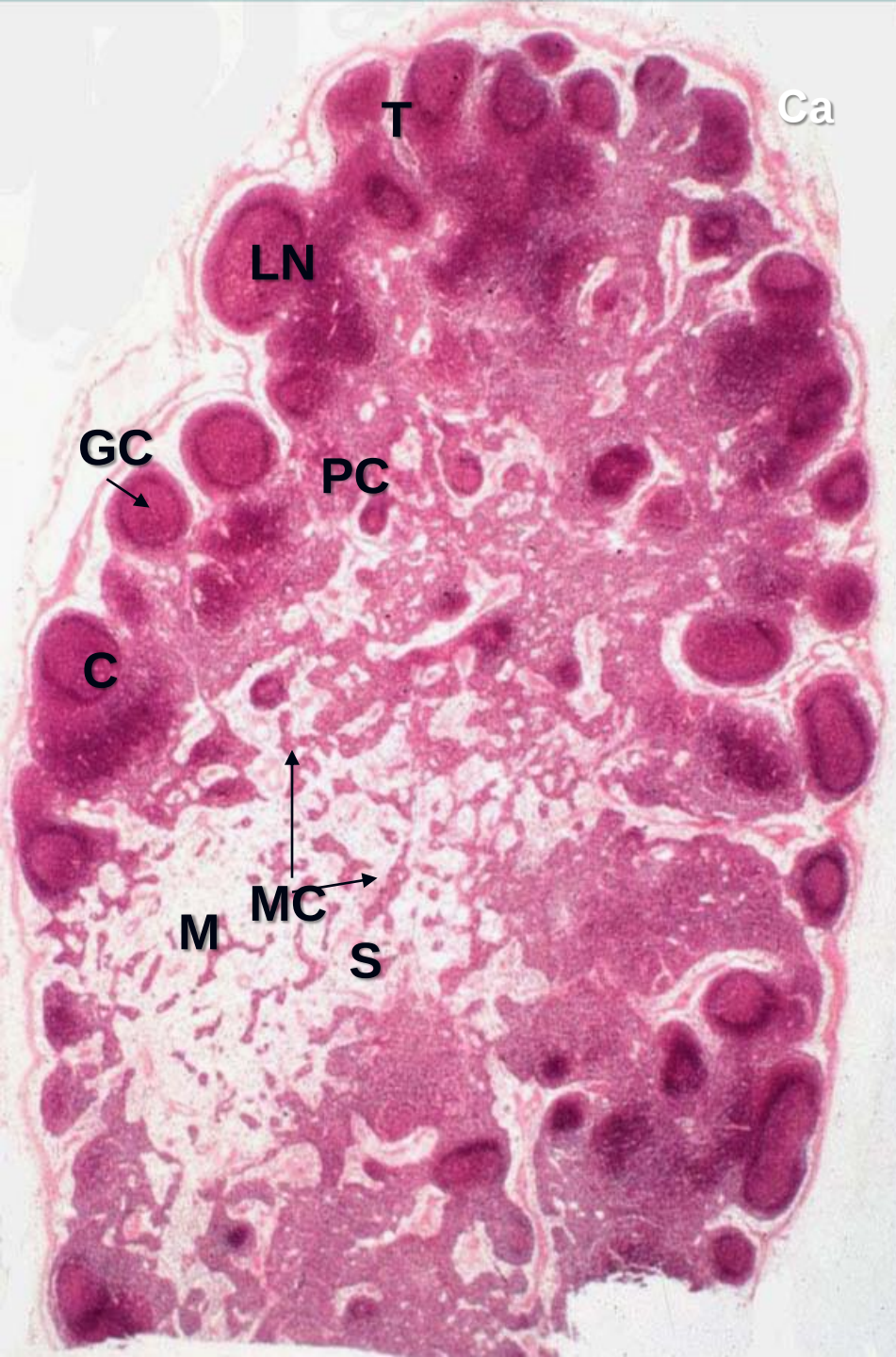
- 1) афферентные лимфатические сосуды прободают капсулу и открываются в субкапсулярный синус,
- 2) паратрабекулярные синусы продолжают субкапсулярный и проводят лимфу через корковое вещество лимфоузла,
- 3) в мозговом веществе паратрабекулярные синусы ветвятся на мозговые синусы, окруженные мозговыми тяжами,
- 4) у ворот мозговые синусы собираются в эфферентный лимфатический сосуд, который выносит лимфу из лимфатического узла.

Главным источником лимфоцитов в лимфатическом узле является кровеносное русло.

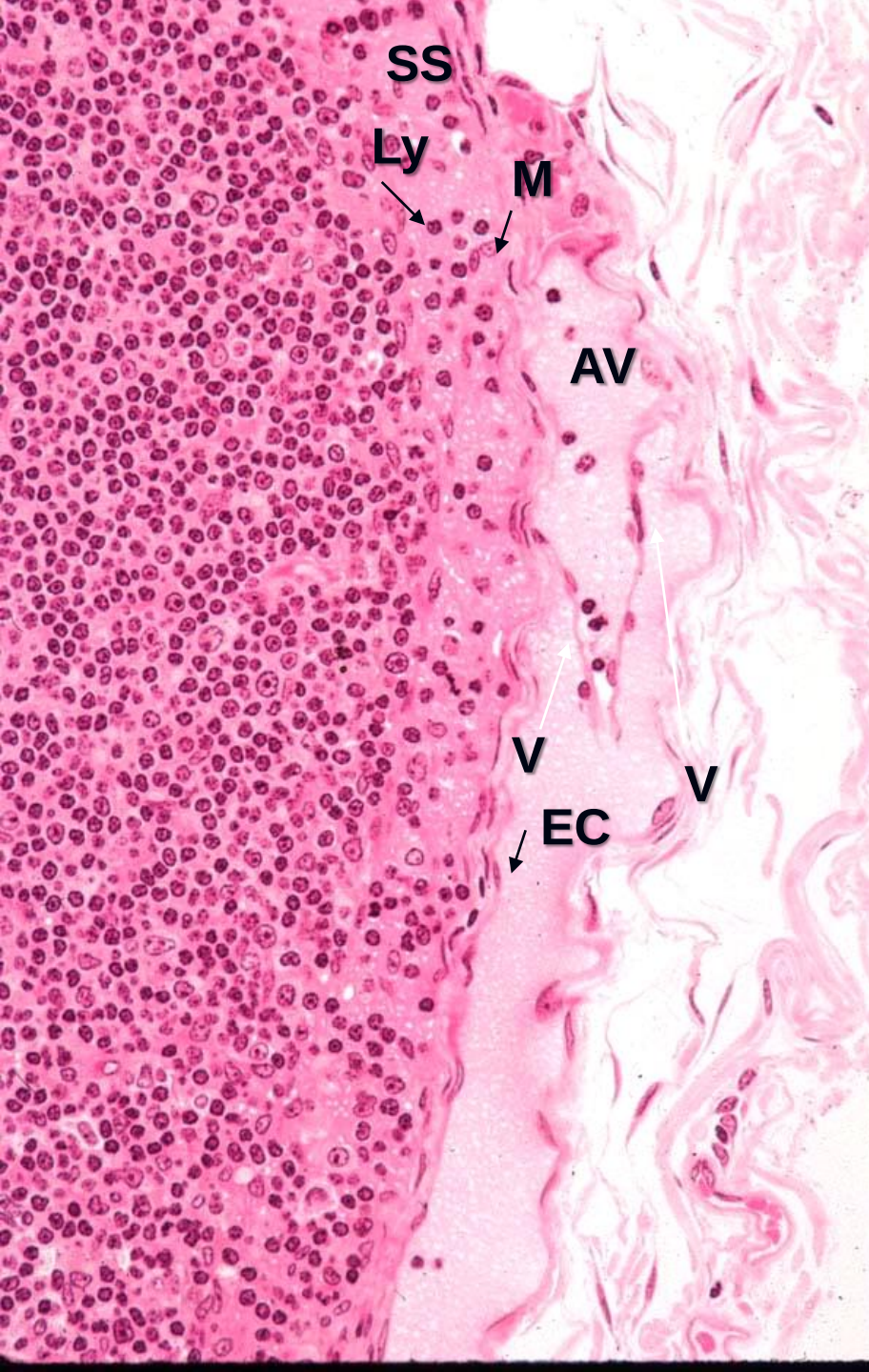
Один или несколько артериальных сосудов входят в лимфоузел через ворота и делятся на ветви, которые, в свою очередь, образуют капиллярную сеть в коре лимфатического узла, вокруг лимфатических узелков, и в паракортексе. Стенка посткапиллярных венул выстлана особым кубическим эндотелием, клетки которого содержат особые рецепторы, которые распознают лимфоциты циркулирующей крови способствуют прохождению лимфоцитов из крови в лимфоузел. Посткапиллярные венулы часто описываются как венулы с высоким эндотелием.

Кровеносные сосуды коркового вещества и мозгового вещества лимфоузла не содержат специализированного эндотелия и не способствуют выходу лимфоцитов из кровеносного русла в лимфоузел. Мелкие вены покидают лимфатический узел через его ворота.

Лимфатический узел. x 14.

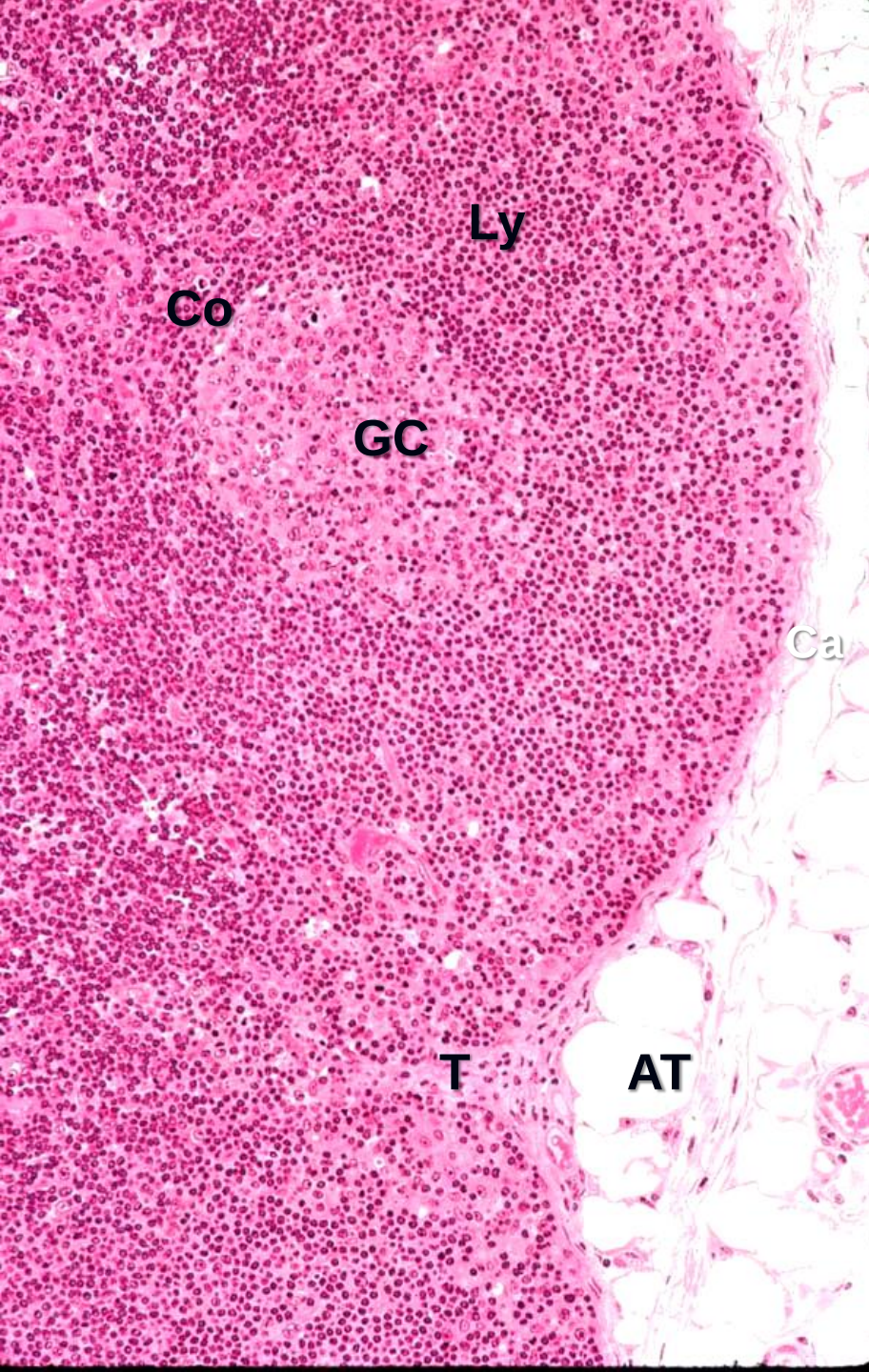


Лимфатический узел имеет почкообразную форму, выпуклую и вогнутую (ворота) поверхности. Они покрыты соединительно-тканной капсулой (Ca), имеющей трабекулы (T) в веществе узла, подразделяющие его на компартменты. Компартментализация очевидна в коре (C), периферической части лимфатического узла. Слабоокрашенная центральная часть – мозговое вещество (M), а зона между корой и мозговым веществом – околочорковое вещество (паракортекс) (PC). В коре находится большое число лимфатических узелков (LN), множество центров развития (Gc). Это зоны В-клеток, в то время, как паракортекс богата Т-клетками. Мозговое вещество содержит синусоиды (S), трабекулы (T) из соединительной ткани, проводящие кровяные сосуды и мозговые тяжи (MC).



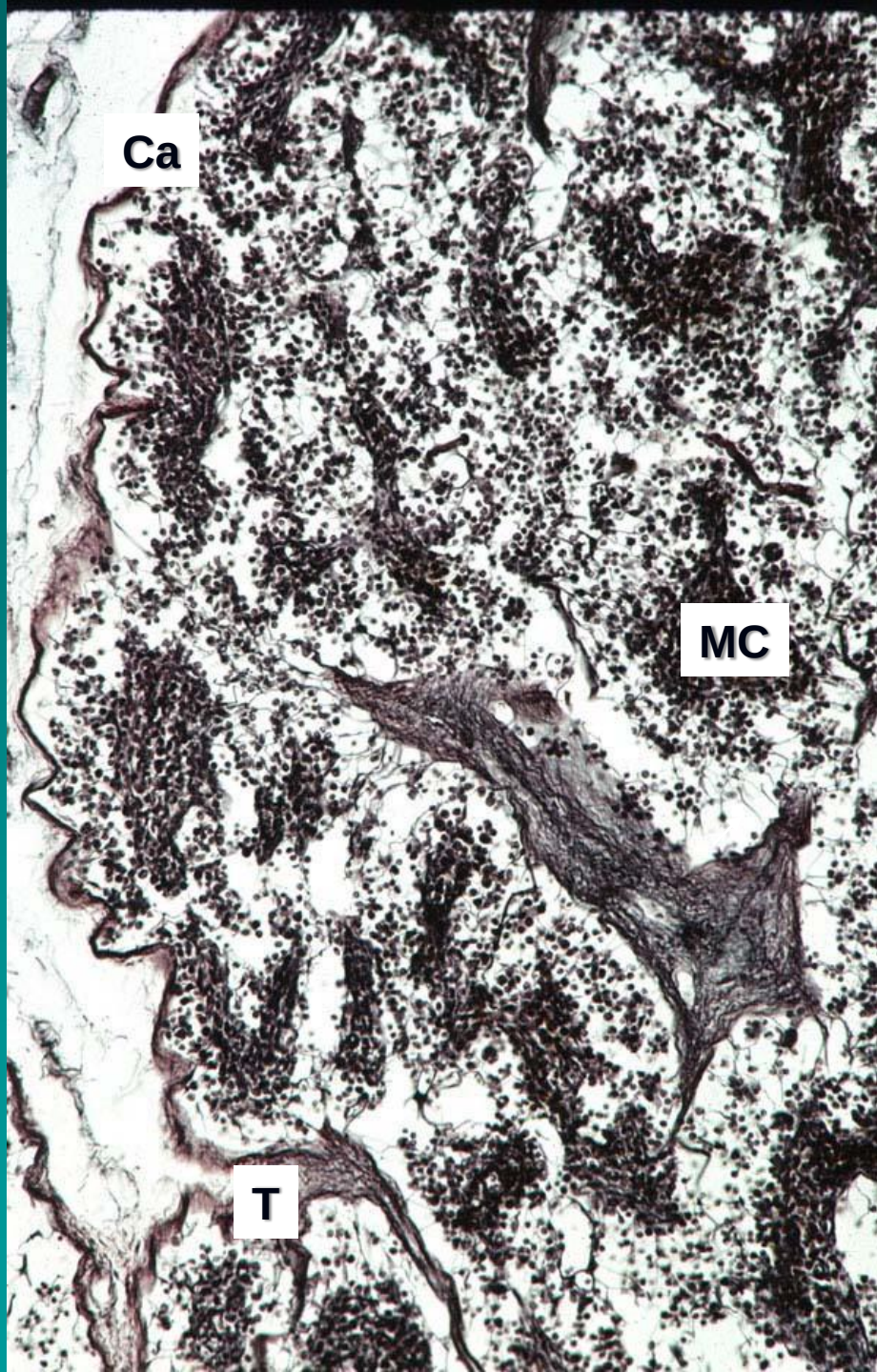
Лимфатический узел x 270.

Афферентные лимфатические сосуды (AV) проникают в лимфатический узел через его выпуклую поверхность. Эти сосуды имеют клапаны (V), регулирующие направление тока лимфы. Лимфа попадает в подкапсулярный синус (SS), содержащий большое количество макрофагов (Ma), лимфоцитов (Ly), и антиген-транспортирующих клеток. Эти синусы выстланы эндотелиальными клетками (EC), которые также граничат с коллагеновыми волокнами, для создания турбулентности тока лимфы. Из субкапсулярного синуса лимфа попадает в корковый синус, и в мозговые синусоиды. Понятно, что лимфоциты тоже мигрируют в синусоиды, покидая лимфатический узел через эфферентные лимфатические сосуды для выхода в конечном счете в общую циркуляцию.



Лимфатический узел. x 132.

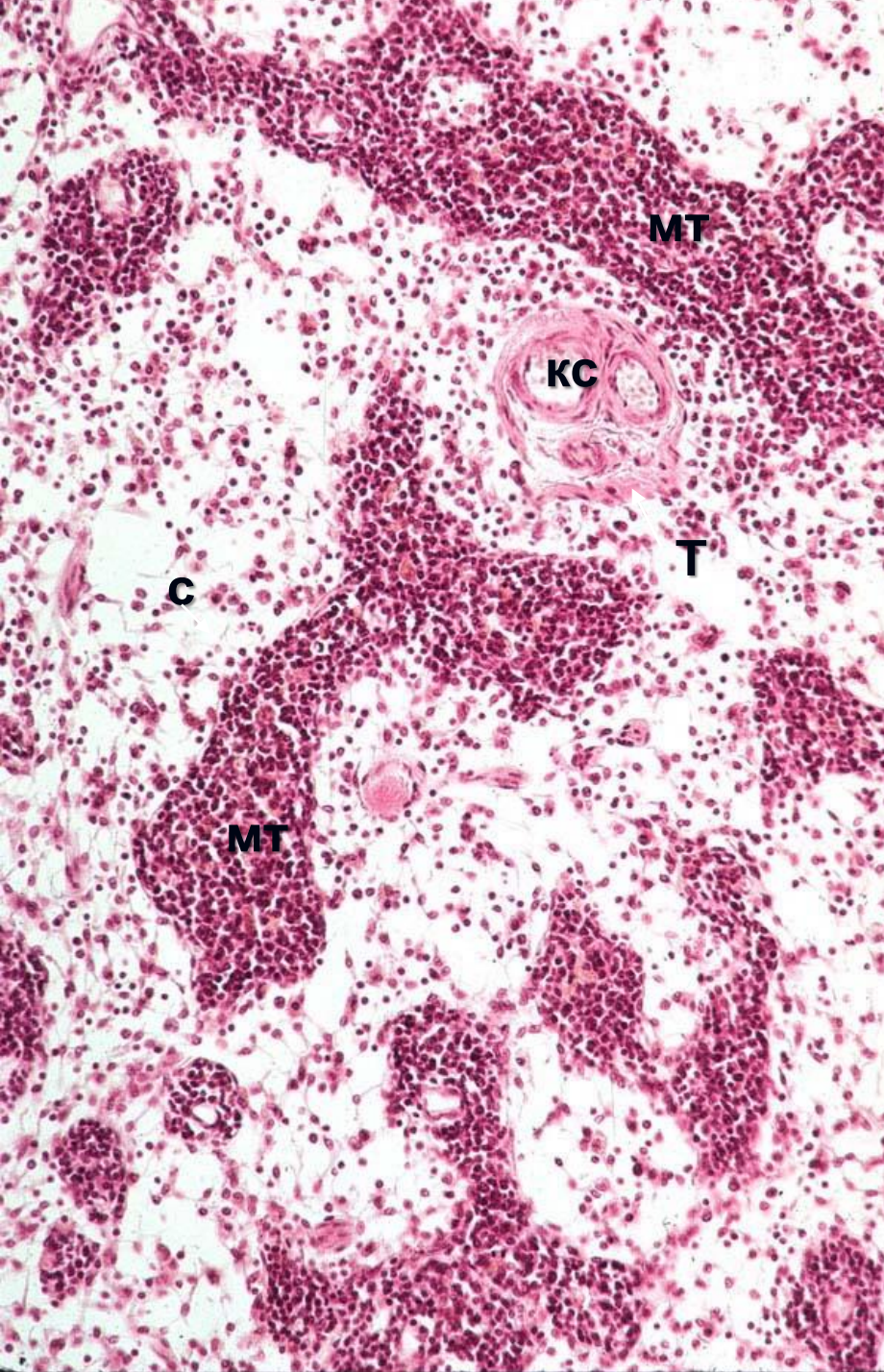
Корковое вещество лимфатического узла состоит из множества лимфатических узелков, один из которых представлен на этом слайде. Видно, что лимфатический узел обычно окружен жировой тканью (АТ). Тонкая соединительно-тканная капсула (Са) имеет трабекулы (Т) into в вещество узла. Отметьте, что лимфатические узелки имеют темно-окрашенную корону (Со), состоящую в основном из малых лимфоцитов (Ly), чьи гетерохроматические ядра ответственны за окраску. Герминативный центр (центр размножения) (GC) представлен множеством клеток со светло-окрашенным ядром, принадлежащим дендритным клеткам, плазмбластам и лимфобластам.



Лимфатический узел человека. Импрегнация серебром. X 132.

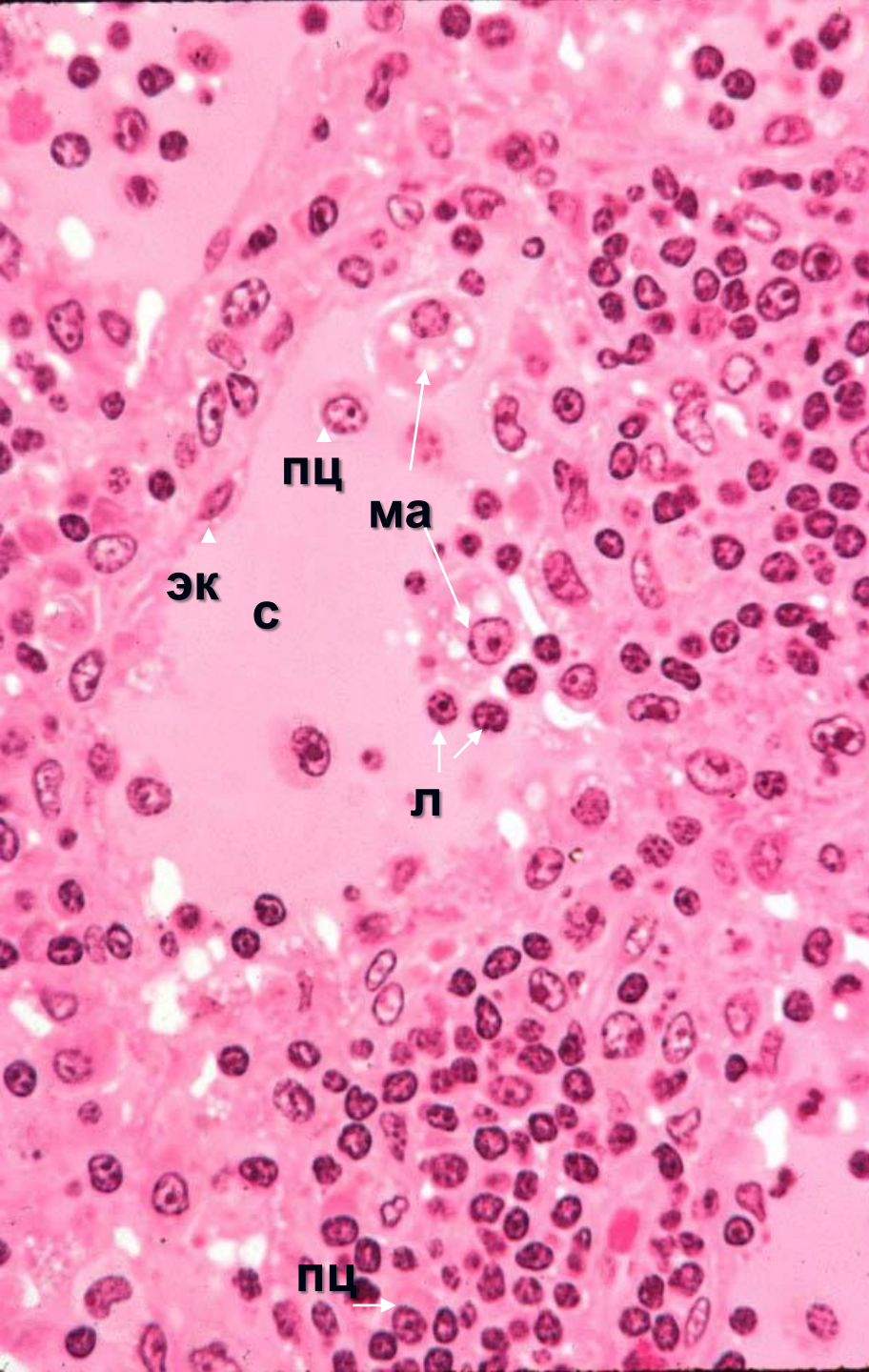
Лимфоузел покрыт соединительно-тканной капсулой, от которой отходят многочисленные трабекулы во внутрь лимфоузла. Ворота узла свободны от лимфатических узелков, однако, лимфатические узелки могут встречаться в мозговых тяжах.

Строма лимфоузла и мозговых тяжей представлена тонкими ретикулярными волокнами, которые связаны с коллагеновыми пучками трабекул и капсулы.



Лимфоузел x132

Мозговое вещество лимфоузла содержит многочисленных синусы, выстланных эндотелием и получающим лимфу из кортикальных синусов. Синусы (с) окружены мозговыми тяжами (мт), состоящими из макрофагов, малых лимфоцитов и плазматических клеток, чьи ядра интенсивно окрашены. Оба вида лимфоцитов, Т- и В-лимфоциты, найдены в мозговых тяжах, т.к. эти клетки мигрируют из паракортеса и коркового вещества. Часть лимфоцитов покидает лимфоузел через синусы и эфферентные лимфатические сосуды. Мозговое вещество замещает соединительнотканые трабекулы, несущие кровеносные сосуды (кс). Кровеносные сосуды входят в лимфоузел через ворота лимфоузла.



Лимфатический узел х540
Большое увеличение
синусоида и окружающих
тяжей в мозговом веществе
лимфатического узла.

Мозговые тяжи
представляют собой
скопления макрофагов (ма),
плазматиков (пц) и малых
лимфоцитов (л). Синусоиды
(с) не имеют сплошной
выстилки эндотелиальными
клетками (эк).

Просвет синусоида содержит
малые лимфоциты, и
макрофаги. Эти клетки активно
фагоцитируют мелкие
частицы, которые находятся в
виде вакуолей в цитоплазме
этих клеток.

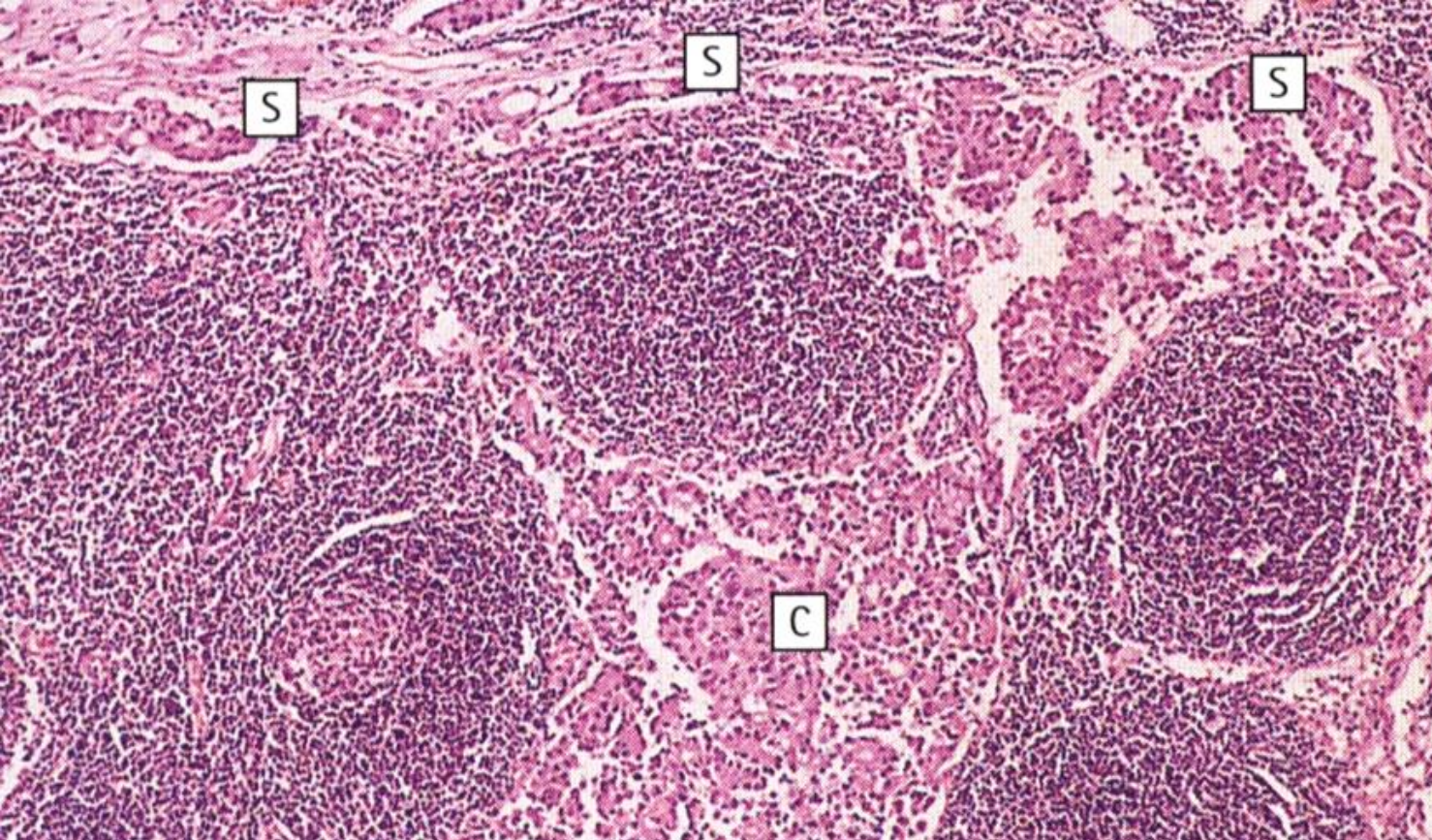


Функциональные компартменты лимфатического узла.

Антигены, дополнительные клетки и тимоциты попадают в лимфоузел через афферентные лимфатические сосуды, далее в субкапсулярный синус, затем в кортикальные синусы. Эти антигены, дополнительные клетки и лимфоциты могут остаться в системе синусов и покинуть узел через эфферентные лимфатические сосуды или проникнуть в поверхностную кору, содержащую Т-лимфоциты. Большинство лимфоцитов входит в лимфоузел через вены с высоким эпителием (ВВЭ), которые выстланы эндотелием, имеющим специальные рецепторы.



Лимфа течет в лимфатическом узле через его синусы. Афферентные лимфатические сосуды прободают лимфоузел, и лимфа по субкапсулярному синусу омывает периферию лимфоузла. Далее через кортикальные синусы лимфа попадает в мозговое вещество лимфатического узла.



Распространение рака по лимфатическому узлу

Лимфатические узлы расположены в виде цепочек по ходу лимфатических сосудов. Таким образом лимфа течет от одного лимфатического узла к другому и, следовательно, инфекция и малигнизированные клетки распространяются от первичного очага в отдаленные участки тела.

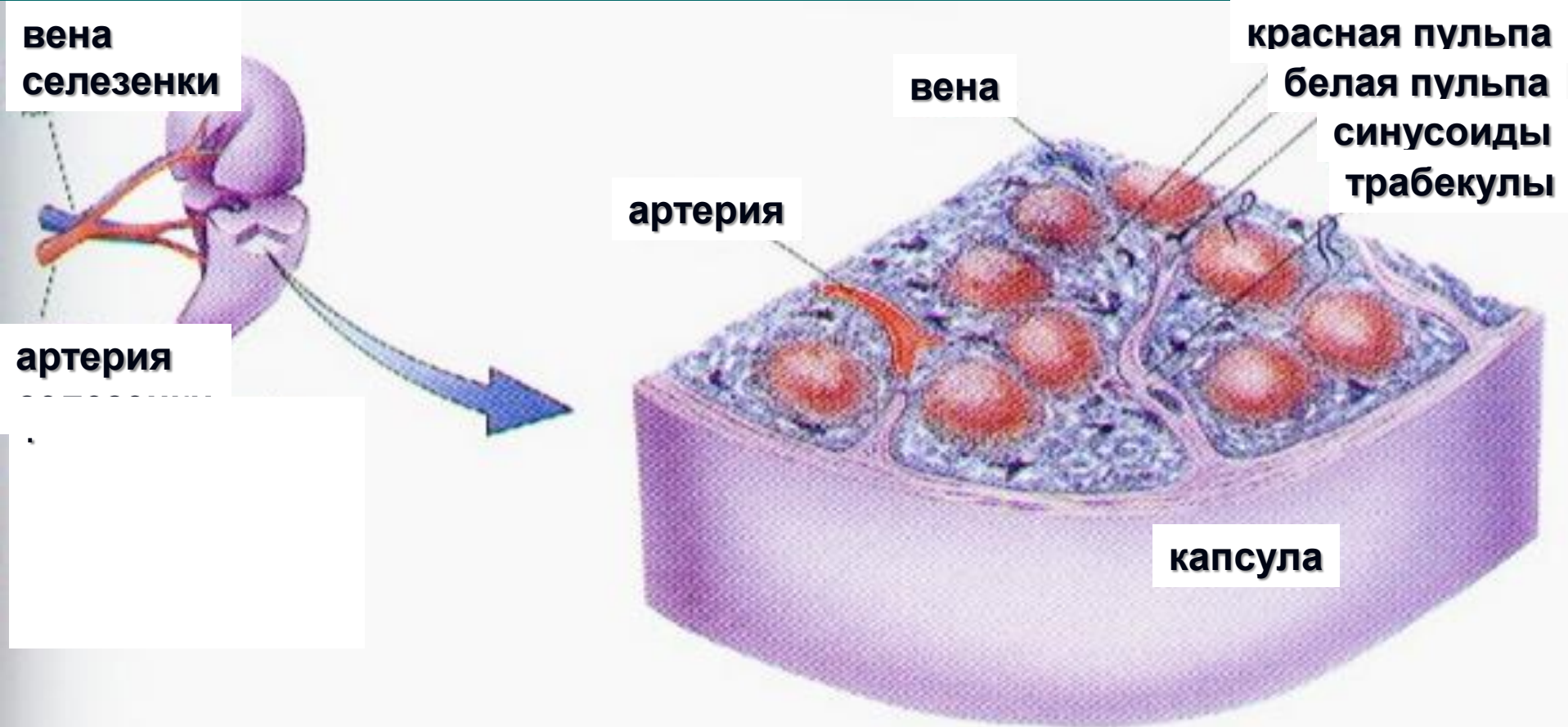
Раковые клетки отрываются от первичной опухоли попадают в лимфатические сосуды и с током лимфы мигрируют через лимфатические узлы. Некоторые из раковых клеток задерживаются в лимфатических узлах и пролиферируют в синусах.

На данной микрофотографии изображены скопления раковых клеток субкапсулярном и кортикальном синусах лимфатического узла. Первичный очаг – карцинома желудка.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

- Служат для обеспечения взаимодействия между антигеном и лимфоцитом;
- Иммунный ответ – основа развития лимфоцитов;
- Фолликулы состоят из В-клеток (центральные клетки фолликула);
- Околокорковое вещество состоит из Т-клеток;
- Мозговое вещество содержит плазматические клетки и макрофаги;
- Большинство лимфоцитов проникают в лимфатический узел через специальные эндотелиальные венулы;
- Антиген из тканей попадает в лимфу узла, которая циркулирует по синусам.

СЕЛЕЗЕНКА



Селезенка – самый большой лимфатический орган, ограничен соединительно-тканной коллагеновой капсулой, имеет выпуклую поверхность и вогнутый участок (хилус). Селезенка очищает кровь, удаляя отработанные эритроциты, формирует Т- и В-клетки и у некоторых животных (не у человека) депонирует эритроциты.

- Селезенка — паренхиматозный овальной формы темно-красный орган, расположенный между желудком, печенью, почкой.

- Покрывает фиброзной капсулой, содержащей гладкие миоциты.

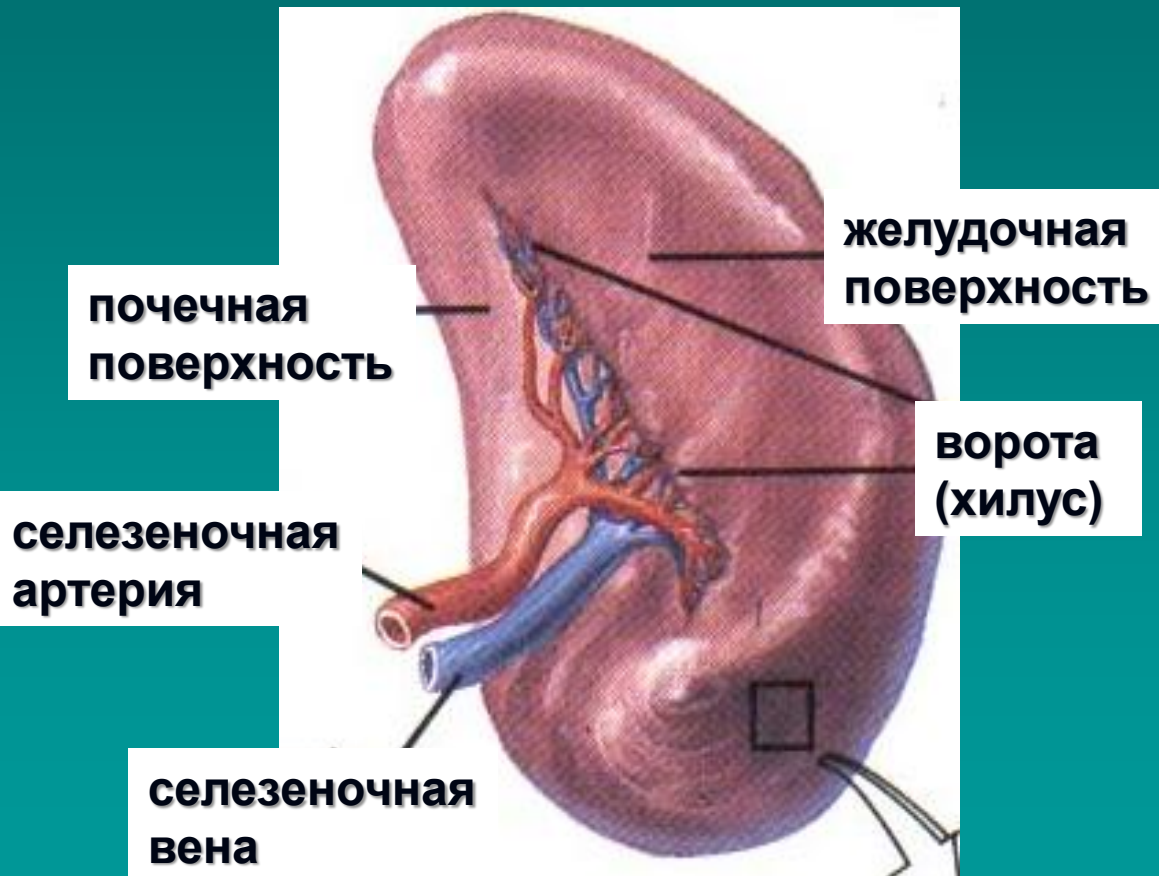
- Имеет диафрагмальную и висцеральную поверхности.

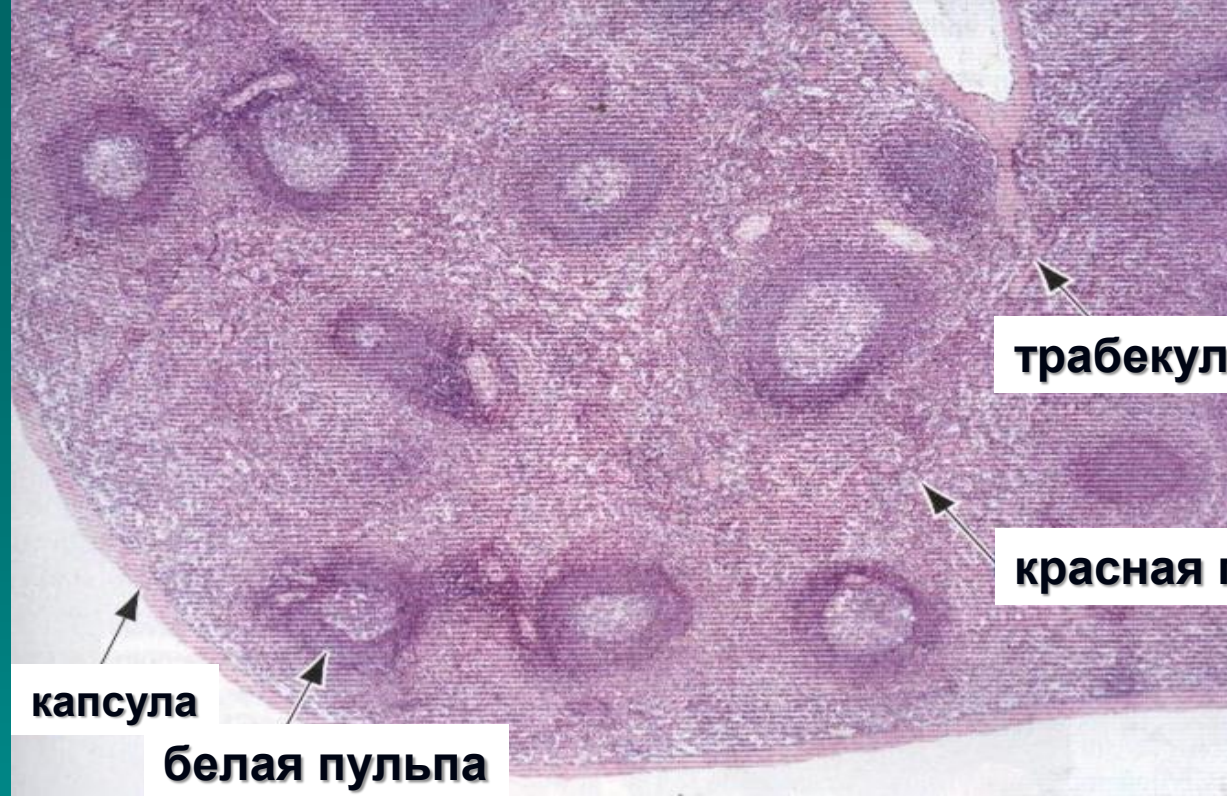
- Верхний и нижний края.

- Переднюю и заднюю поверхности.

- Висцеральная поверхность селезенки прилежит к желудку, почке и петле кишечника.

Селезенка





СЕЛЕЗЕНКА, Г-Э

трабекула

красная пульпа

капсула

белая пульпа

1. Селезенка покрыта капсулой, содержащей коллагеновые, эластические волокна и гладкомышечные клетки.
2. Капсула отдает трабекулы, частично разделяющие паренхиму. В трабекулах проходят ветви селезеночной артерии. Селезенка не имеет коркового и мозгового вещества. Строма селезенки представлена ретикулярной тканью, состоящей из ретикулярных волокон, поддерживающих два больших компартмента селезенки: белую и красную пульпу
3. Белая пульпа состоит из лимфатических узелков, периартериальных лимфатических влагилиц и маргинальной зоны и содержит В- и Т-клетки, антиген-представляющие клетки, плазматические клетки.
4. Красная пульпа состоит из венозных синусов и селезеночных тяжей (Бильрота).

трабекула

Маргинальная зона
располагается по периферии
ПАЛВ и узелков на границе
белой и красной пульпы.
Служит местом начального
поступления в белую пульпу
селезенки Т- и В-клеток и
антигенов.

капсула	корона	гермина- тивный центр	Центральная артериола, окруженная Т-клетками
---------	--------	-----------------------------	---

Селезенка, Г-Э

капсула
центр.

трабекула
лимфатич.
узелок

Трабекуляр
ные артер.
и вена

Лимфати
ческий
центр.
артерия

герминатив-
ный центр

центр размножения

Центр. артерия

трабекулы

селезеночные
шнуры(крас.пульпа)

венозные
синусы
(крас.пульпа)

пульпарная
артерия

Селезенка напоминает лимфатический узел в большом масштабе. Селезенка покрыта фиброзной капсулой, которая окружена висцеральным листком брюшины. Гладкая поверхность органа обеспечивается наличием однослойного плоского эпителия, покрывающего селезенку. Селезеночная артерия, селезеночная вена и эфферентный лимфатический сосуд входят и выходят из селезенки через ворота (хилум). При вхождении в ворота селезеночная артерия разветвляется на трабекулярные ветви и входит в белую пульпу как центральные артерии.

**Селезеночный
шнур
венозный
синус
лимфатич.
узелок**

**центр. артерия
герменативный
центр**

SPLEEN, H & E



**Трабекуляр.
вена**

**селезеночная
шнур**

**венозный
синус**

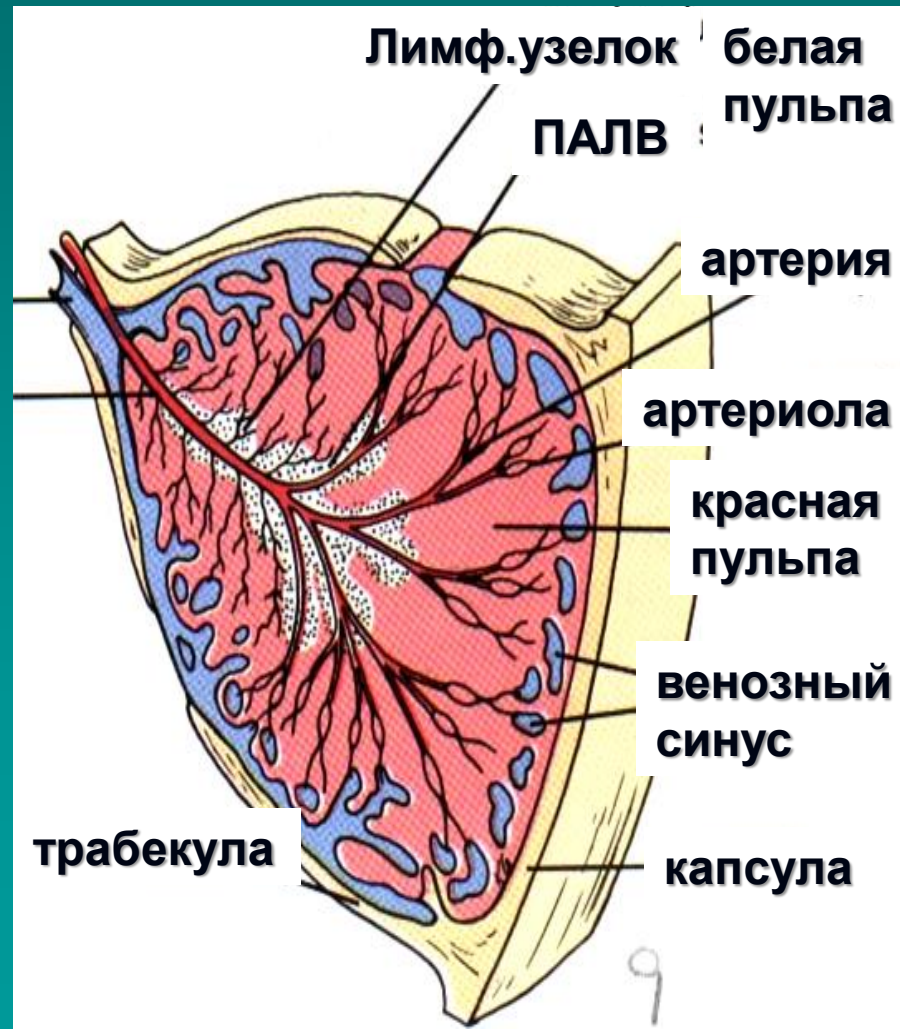
**пульпарная
артерия**

**Трабекуляр
артерия**

Селезенка выполняет две основные функции- удаление из кровотока старых и отработанных эритроцитов и формирование иммунного ответа в ответ на антигены, особенно, бактерий, попадающих в кровоток. Имуногенная способность селезенки обеспечивает пролиферацию Т и В лимфоцитов. Селезенка фильтрует кровь, в ней образуются лимфоидные клетки, элиминирует и инактивирует антигены разрушает старые отработанные тромбоциты и эритроциты, участвует в гемопоэзе.

Селезенка кровоснабжается селезеночной артерией, отток крови осуществляется через селезеночную вену. Оба сосуда входят в селезенку через ворота селезенки - хилус.

В воротах селезенки селезеночная артерия проникает через капсулу и делится на ветви – трабекулярные артерии, которые проходят внутрь органа по трабекулам и постепенно уменьшаются в размерах. Когда диаметр трабекулярных артерий становится примерно 0,2 мм, они покидают трабекулы. Адвентиция мелких сосудов становится рыхлой и инфильтрируется лимфоцитами, образуя периартериальное лимфатическое влагалище (ПАЛВ). Так как сосуды занимают примерно центр ПАЛВ, они называются центральными артериями. Концевые отделы центральных артерий теряют лимфатическую оболочку и снова подразделяются на несколько коротких параллельных веточек, называющихся кисточковыми артериями. Они входят в красную пульпу.



Кисточковые артерии имеют три отдела : пульпарные артериолы, гильзовые артериолы (эллипсоиды), окруженные муфтой из макрофагов и терминальные капилляры .

Хотя точно известно, что терминальные капилляры несут кровь в синусы, до конца не понятно, каков механизм циркуляции крови в селезенке:

- 1) открытый тип циркуляции
- 2) закрытый тип циркуляции
- 3) комбинация закрытого и открытого типов

Сторонники теории закрытого типа кровообращения считают, что эндотелий терминальных капилляров продолжается в эндотелий синусов селезенки.

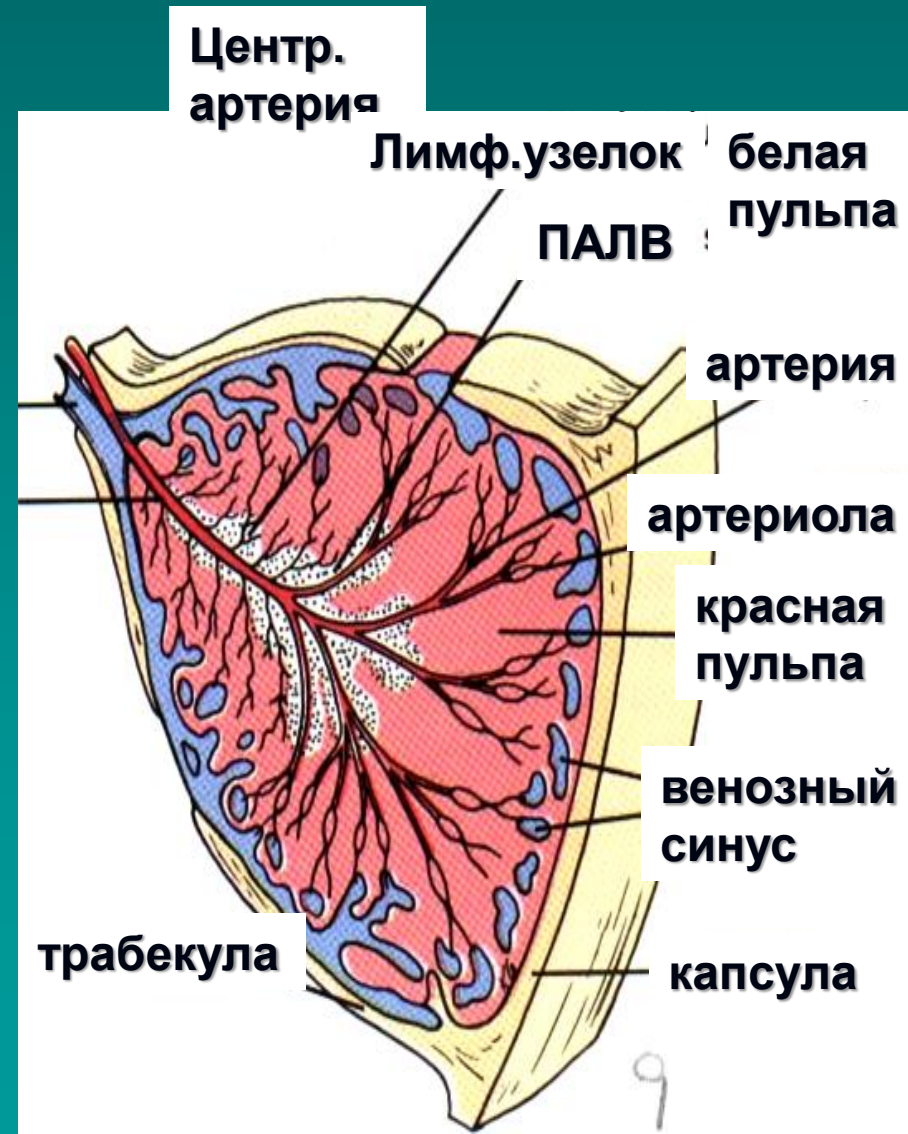
Сторонники теории открытого типа кровообращения полагают, что терминальные капилляры заканчиваются прежде, чем они достигнут синусов, и кровь из терминальных капилляров просачивается (фильтруется) через красную пульпу и затем попадает в синусы.

Третья группа исследователей считает, что оба типа кровообращения присутствует в селезенке.

Кровь из синусов собирается в малые вены пульпы, затем поступает в вены большего и большего калибра и в конце концов кровь оттекает из селезенки по селезеночной вене – ветви портальной вены.

Кровь притекает к селезенке по селезеночной артерии , которая делится на трабекулярные ветви, дающие начало центральным артериям . Центральные артерии окружены скоплениями Т-лимфоцитов . Это участки белой пульпы селезенки.

Что касается эритроцитов, то они поступают через центральные артерии, а затем в красную пульпу- в кисточковые артериолы и эллипсоиды и после этого попадают в паренхиму селезенки - пульпарные (селезеночные) шнуры. Кровь медленно, как через сито, просачивается через узкие пространства между ретикулярными клетками в пульпарных тяжах (шнурах) и собирается в венозных синусах. Нормальные эритроциты имеют эластичную мембрану и не повреждаются при прохождении через щелевидные пространства в стенке пульпарных тяжей. Напротив, старые эритроциты со складчатой мембраной повреждаются во время этого пассажа и лизируются. Фрагменты разрушенных эритроцитов фагоцитируются макрофагами , находящимися вдоль стенки венозного синуса.

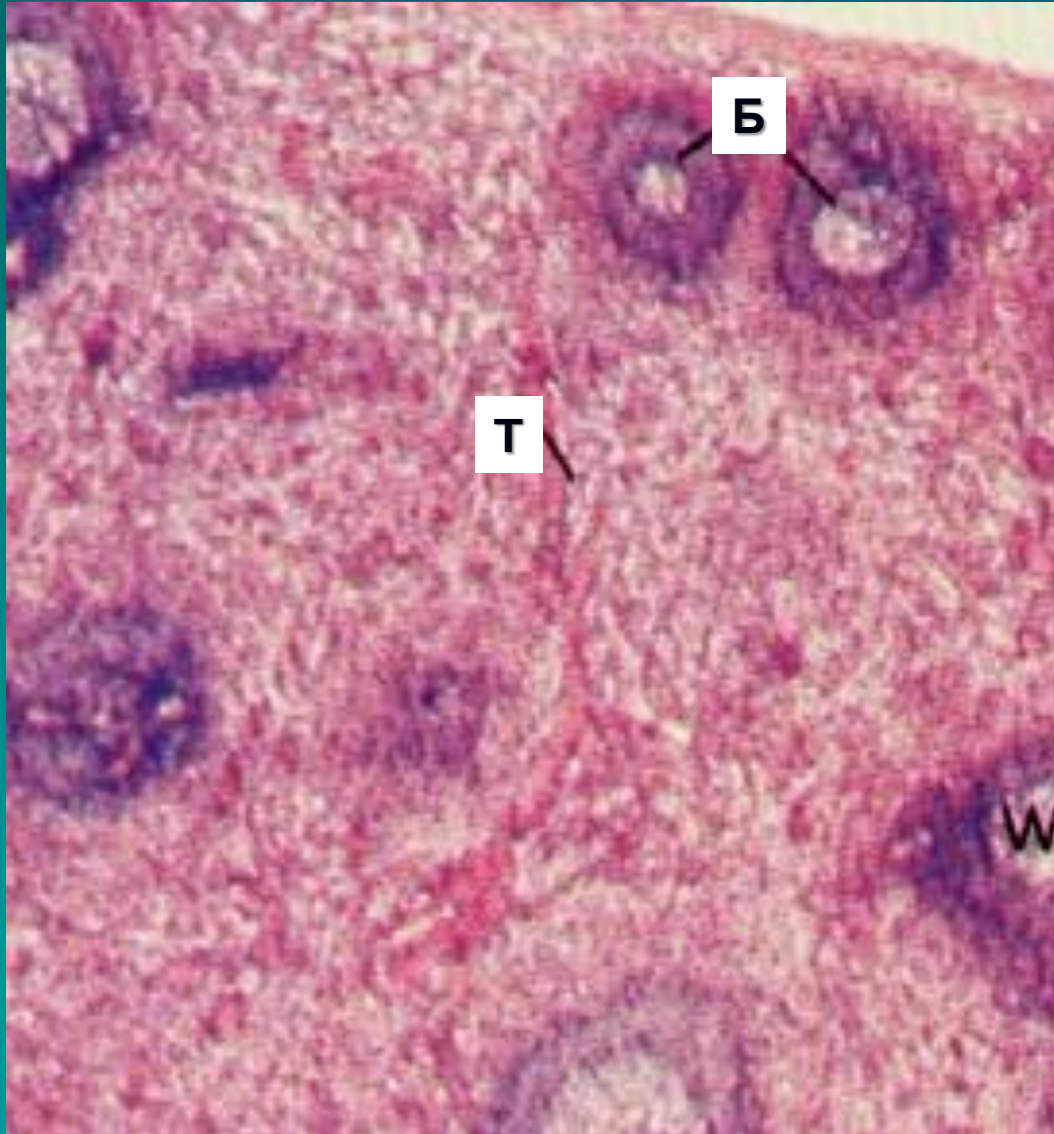


Типы кровообращения в селезенке (открытый и закрытый)

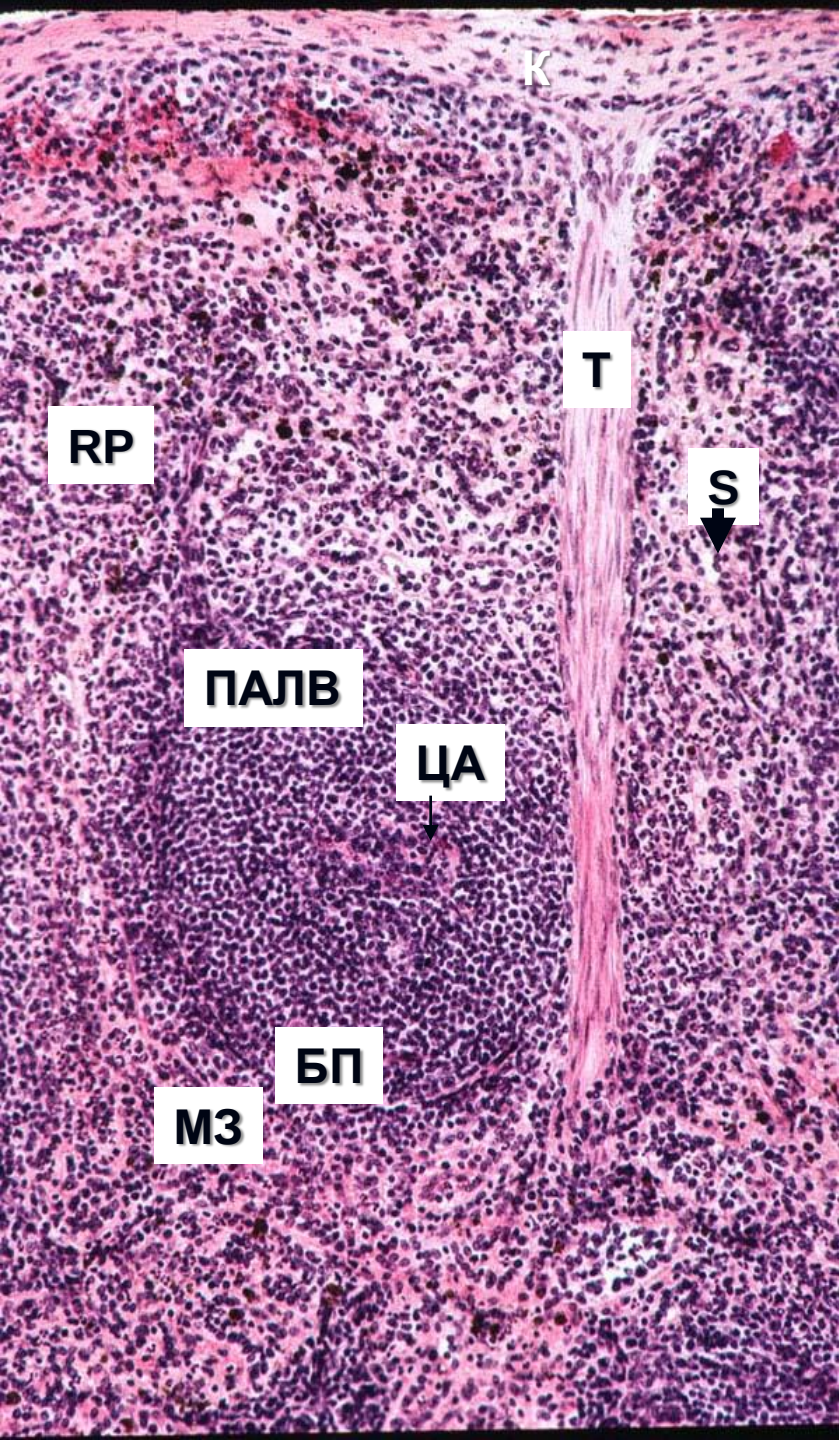
- Кровь фильтруется в процессе прохождения ее через паренхиму селезенки (селезеночные шнуры) и затем кровь поступает в синусоиды - открытый тип циркуляции – основной путь циркуляции крови в селезенке человека .
- Закрытый тип кровообращения составляет значительно меньшую часть циркуляции. Кровь из перимаргинальных синусов проходит через паренхиму селезенки и поступает вместо синусоид в систему селезеночных вен. Этот тип кровообращения быстрый, т. к. через него кровь проходит без фильтрации.

- Соответственно теории открытого кровообращения кровь поступает из артерий прямо селезеночные шнуры, в конце концов собираясь в венозных синусах чтобы дальше поступить в вены. По теории закрытого кровообращения кровь попадает из артериол сразу в вены.
- Функции — фагоцитоз, гемопоэз, депонирование крови (у животных), созревание и дифференцировка антител-продуцирующих плазматических клеток.
- Во втором триместре беременности селезенка активно участвует в гемопоэзе. Однако, после рождения единственным местом образования элементов крови является красный костный мозг. Только при необходимости селезенка может восстанавливать свою гемопоэтическую функцию.

Селезенка, Г-Э

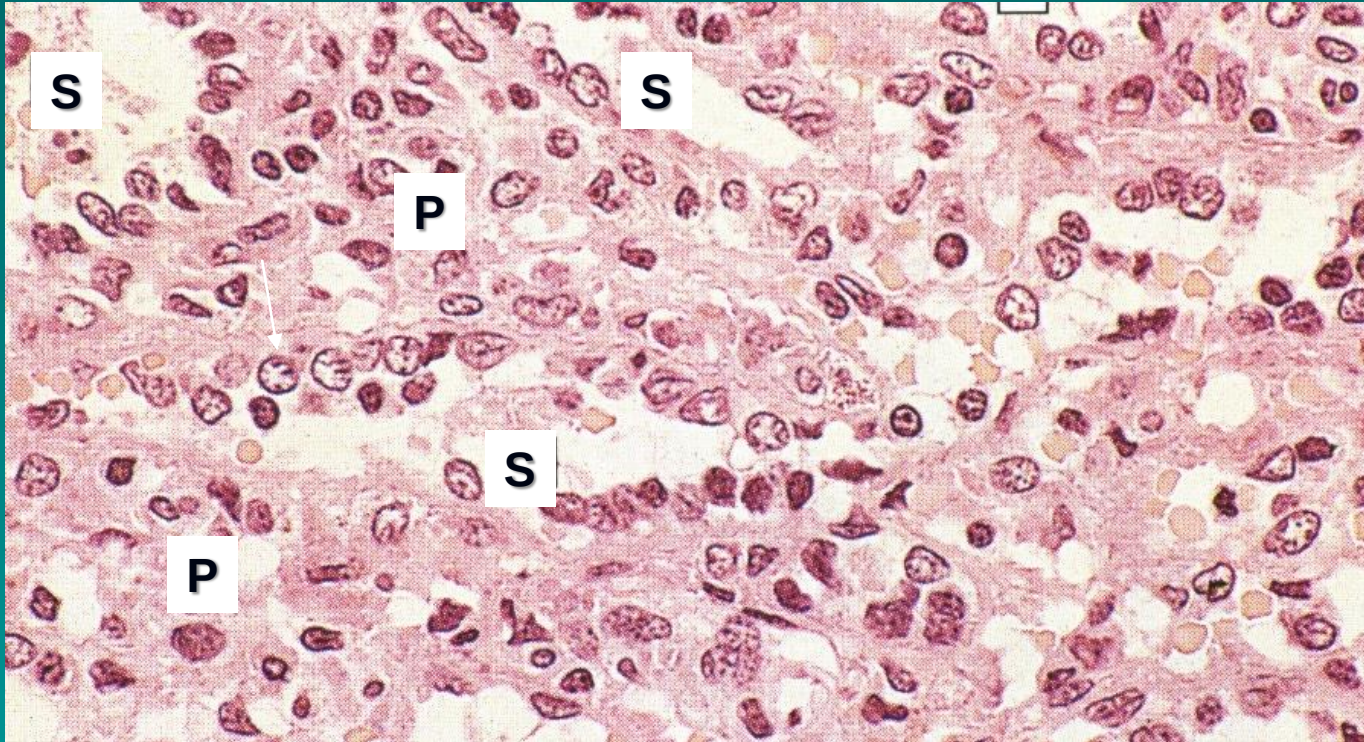


Артериоларные ветви селезеночной артерии покидают трабекулы (Т) и их адвентициальная оболочка замещается лимфоидной тканью, которая дальше сопровождает сосуды и их ветви. Эти лимфоидные скопления, сопровождающие сосуды составляют белую пульпу селезенки (Б), по сравнению с темно-красным цветом окружающей ткани красной пульпы.



Селезенка человека. х132. Селезенка – самый большой орган иммунной системы. Покрывается толстой соединительно-тканной капсулой (К), которая в свою очередь покрыта плоским однослойным эпителием. От капсулы в глубь органа отходят соединительнотканые трабекулы (Т), содержащие кровеносные сосуды. Селезенка не содержит мозгового и коркового вещества. Вместо этого она подразделяется на белую (БП) и красную (КП) пульпу. Белая пульпа представляет собой лимфоидное покрытие вокруг центральных артерий (ЦА), в то время как красная пульпа состоит из синусоидов – пространств между извилистыми скоплениями клеток – пульпарными (селезеночными) шнурами. В белой пульпе различают периартериальные лимфатические влагища (ПАЛВ), состоящие из Т-лимфоцитов, и маргинальную (краевую) зону – место соединения ПАЛВ и красной пульпы (МЗ).

Красная пульпа селезенки. Состоит из паренхиматозной части – селезеночных шнуров (шнуры Бильрота) и синусоид. Синусоидные сосуды поддерживаются ретикулярной сетью. Эндотелиальные клетки выступают в просвет синусоид.



Большая часть селезенки состоит из большого количества синусоид и синусов , заполненных кровью(красная пульпа). Красная пульпа напоминает губку , пространства в которой – это синусы, а между синусами располагаются селезеночные шнуры. Эндотелиальные клетки, выстилающие синусы, веретенообразной формы, базальная мембрана прерывна. Синусы окружены ретикулярными волокнами, которые продолжают на селезеночные шнуры.

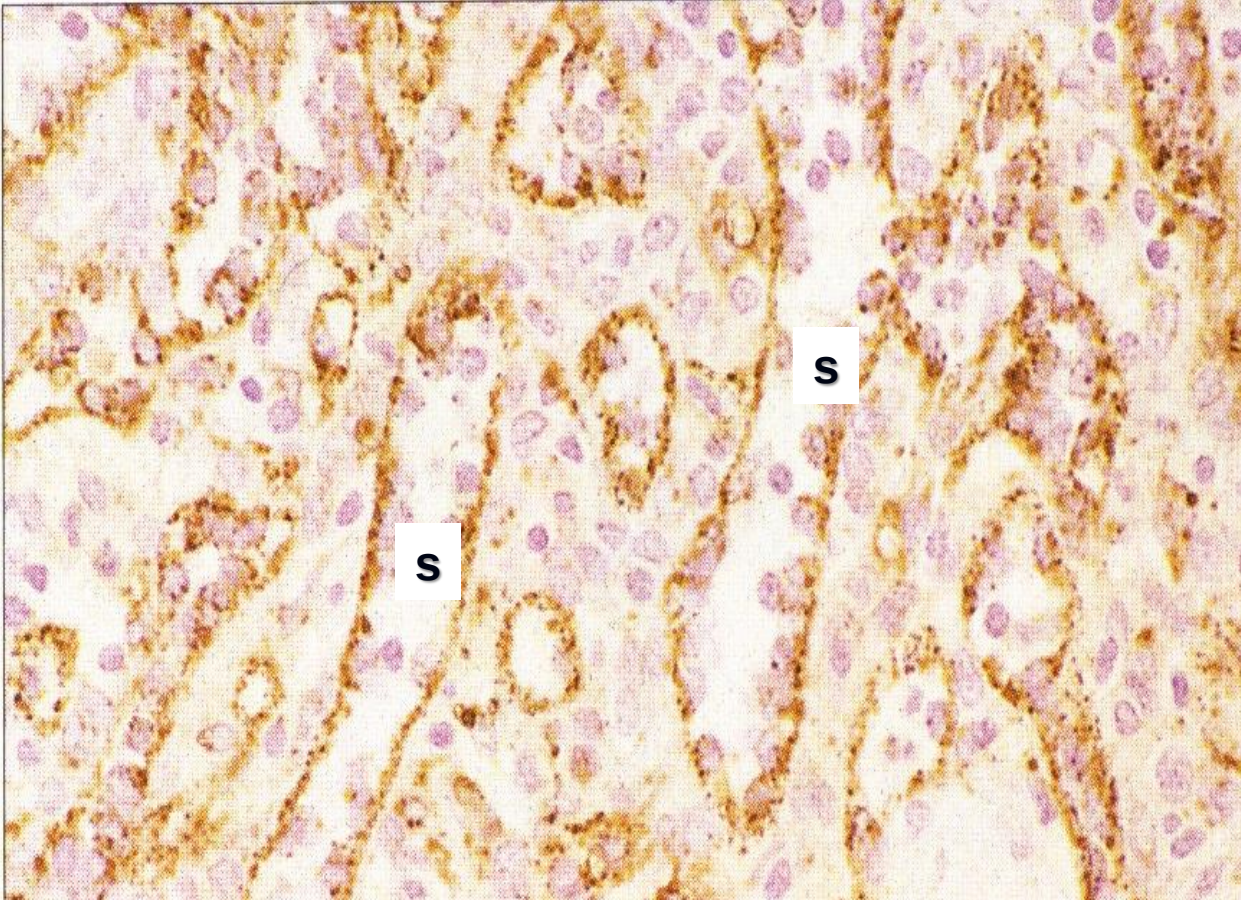
Красная пульпа селезенки состоит из удлинённых скоплений клеток, разделённых синусоидами.

В основе красной пульпы лежит рыхлая соединительная ткань, поддерживаемая ретикулярными волокнами. Функционально в красной пульпе выделяют несколько регионов:

- Капилляры, которыми заканчиваются артерии, покрыты муфтой (гильзой) состоящей из макрофагов.
- Паренхима, составленная из звездчатой формы ретикулярных клеток, которые окружают губчатообразные полости, через которые кровь медленно просачивается в синусоиды.
- Стенки венозных синусов примыкают к паренхиме и фильтруют кровь, часть же крови поступает в синусы не через паренхиму, а прямо из капилляров, минуя губчатое вещество селезенки.

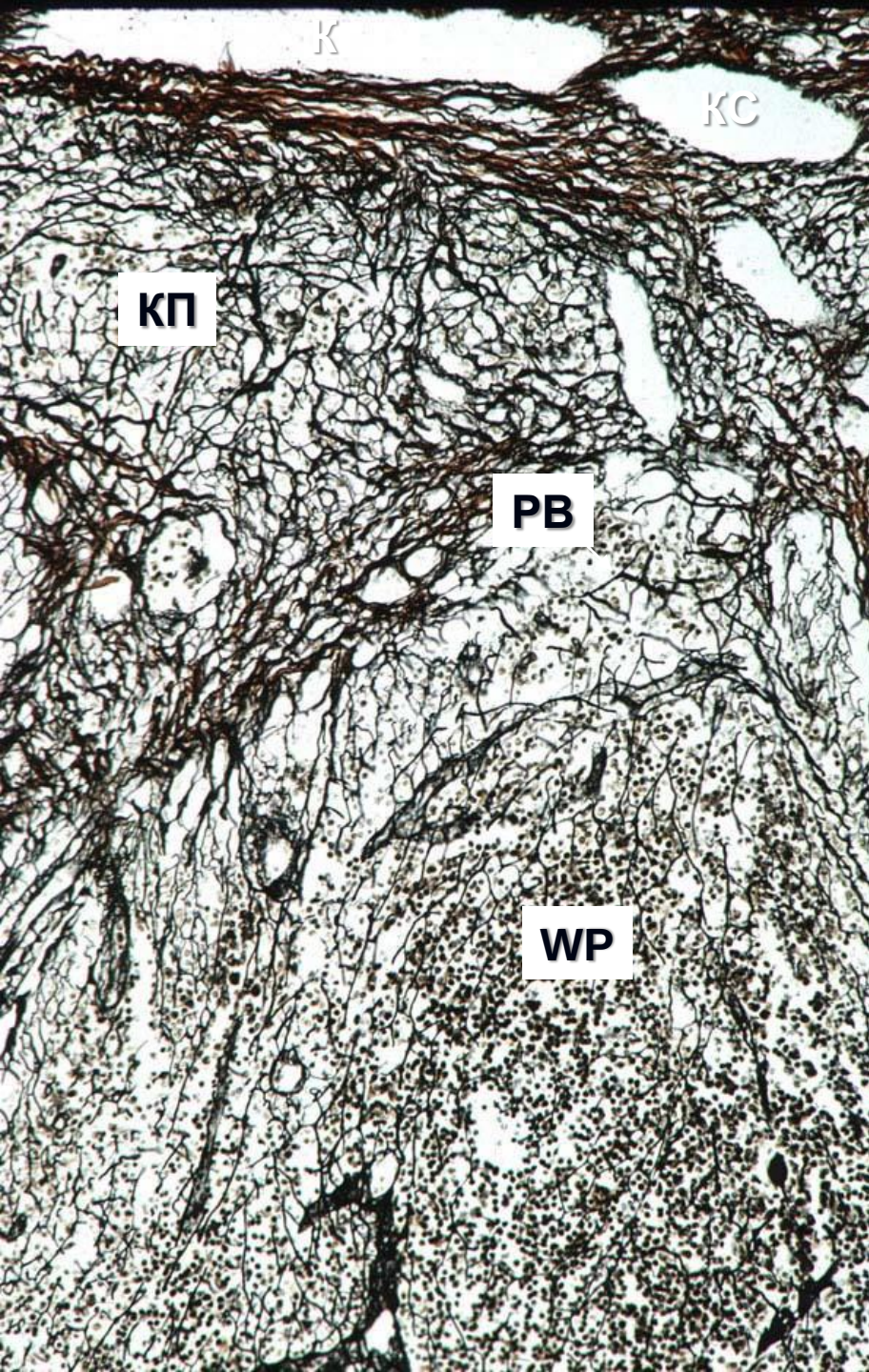


Эллипсоидный
капилляр (К) на
поперечном
сечении.
Красная пульпа.



Красная пульпа.
Венозные синусоиды,
окрашенные
иммуногистохимически
на лизосомальный
фермент катепсин-D.
Макрофаги,
ассоциированные со
стенками венозных
синусов, окрашены
коричневым.

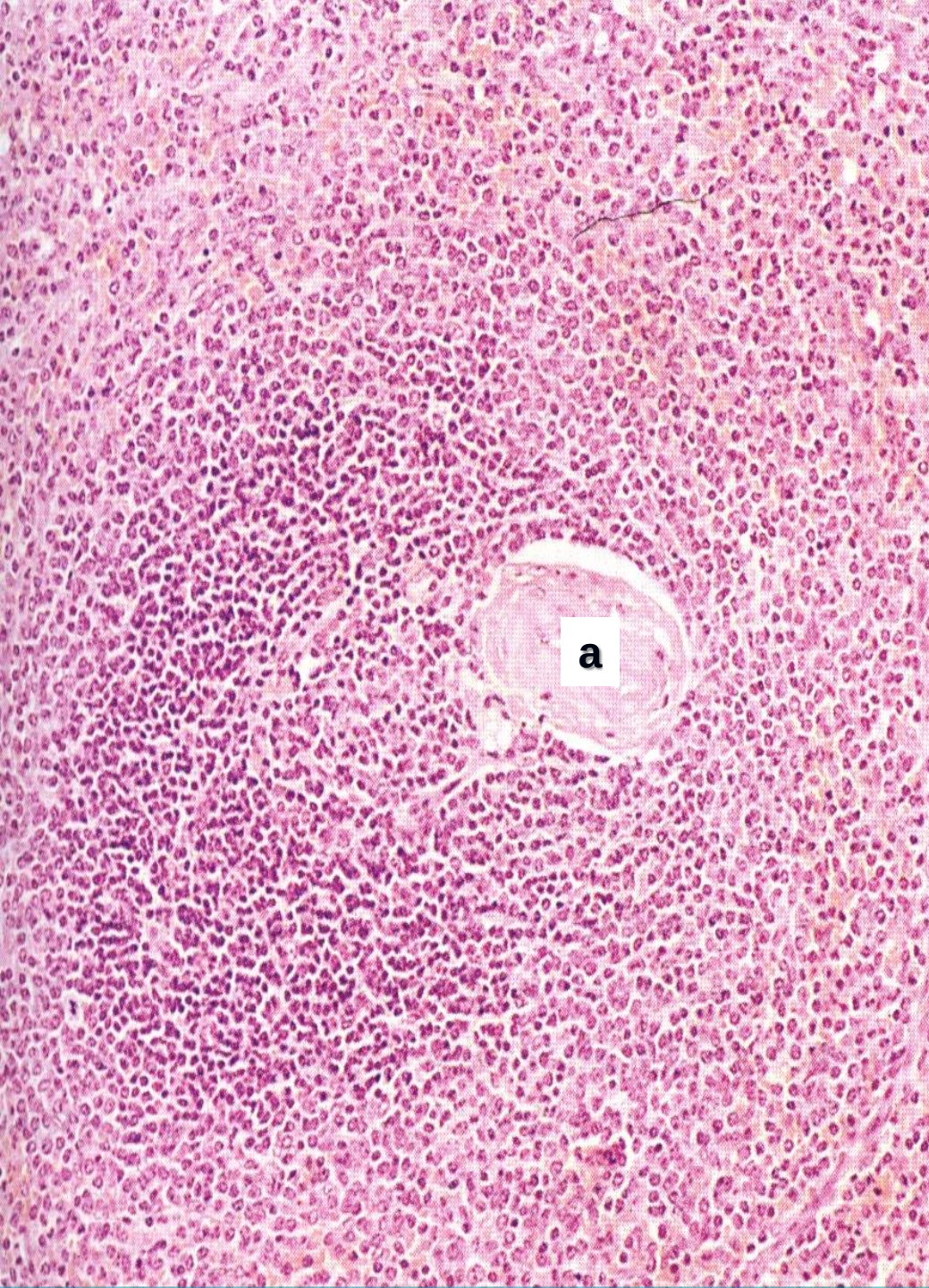
Синусы выстланы плоскими эндотелиальными клетками, располагающимися на прерывистой базальной мембране, через щели которой сжимаясь проходят эритроциты. Макрофаги тесно прилегают к стенкам синусов. Селезеночные шнуры поддерживаются рыхлой сетью ретикулярных волокон, через петли которой просачивается внесосудистая кровь. Ретикулярные волокна покрыты ретикулярными клетками. Тем самым достигается изоляция коллагена 3-го типа от крови и предотвращается реакция тромбоцитов на коллаген - реакция коагуляции.



Селезенка человека. Окраска серебром. X 132.

Соединительнотканый остов селезенки виден в результате осаждения серебра вокруг ретикулярных волокон. Капсула селезенки (К) пронизана кровеносными сосудами (КС) которые вступают в вещество селезенки вместе с трабекулами.

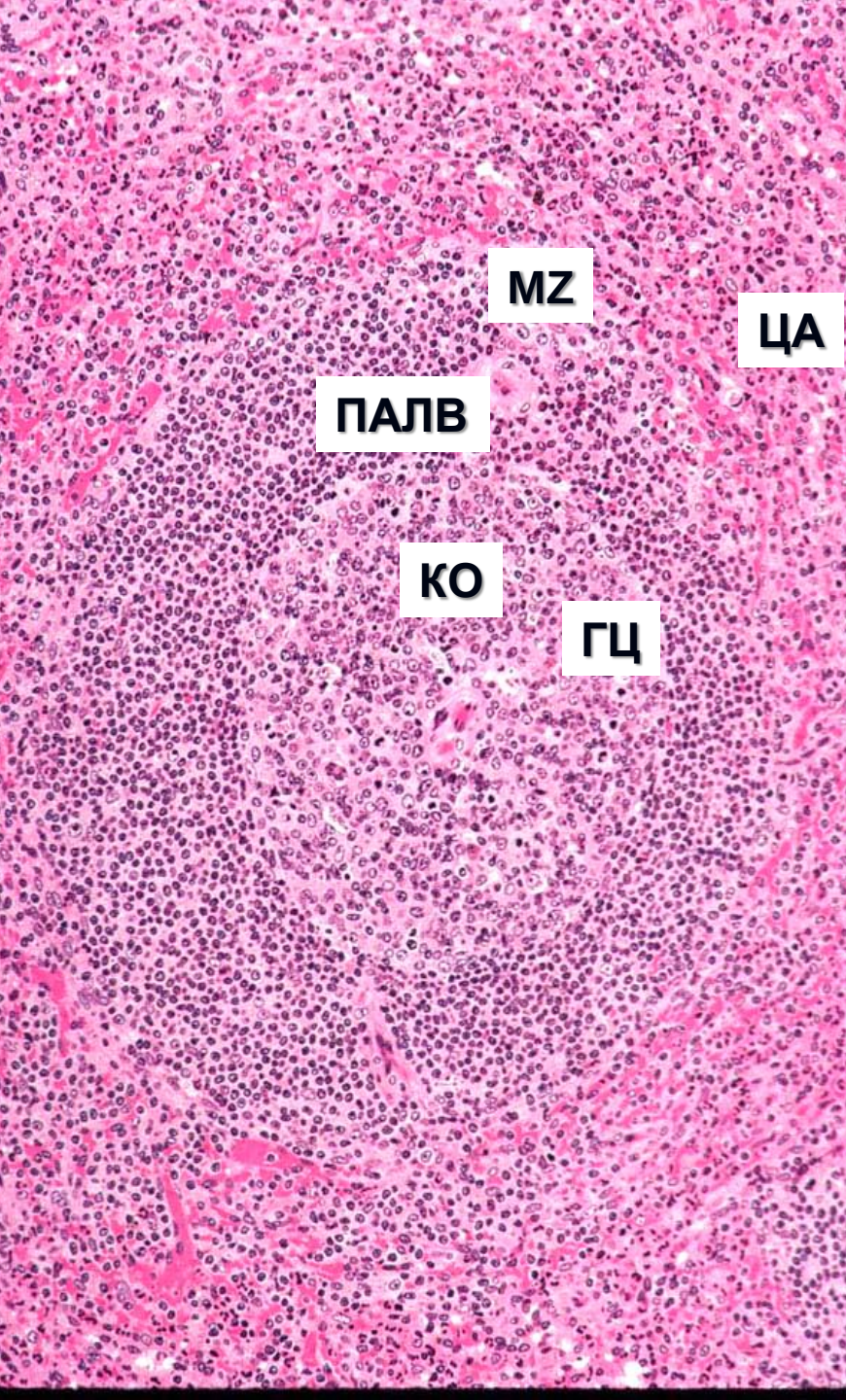
Обширная сеть ретикулярных волокон (RV) соединяет капсулу и трабекулы. Белая пульпа (БП) и красная пульпа (КП) хорошо видны. В лимфоидных узелках различимы корона и герминативный (светлый) центр.



Совокупность лимфоидной ткани, представленная скоплениями лимфоцитов вокруг сосудов, называется белой пульпой. Ее совокупный объем составляет 5-20% от массы органа. Белая пульпа представлена двумя типами клеток – Т-клетками и В-клетками. Т-лимфоциты локализованы в основном вокруг центральных артерий.

Селезенка. Г-Э.

Белая пульпа видна как плотно упакованная лимфоидными клетками ткань вокруг центральной артерии (а). Хорошо видны темно окрашенные ядра лимфоцитов. Красная пульпа более светлее окрашена, т.к. имеет меньше ядер. На данном слайде невозможно различить синусы и паренхиматозные компоненты селезенки.



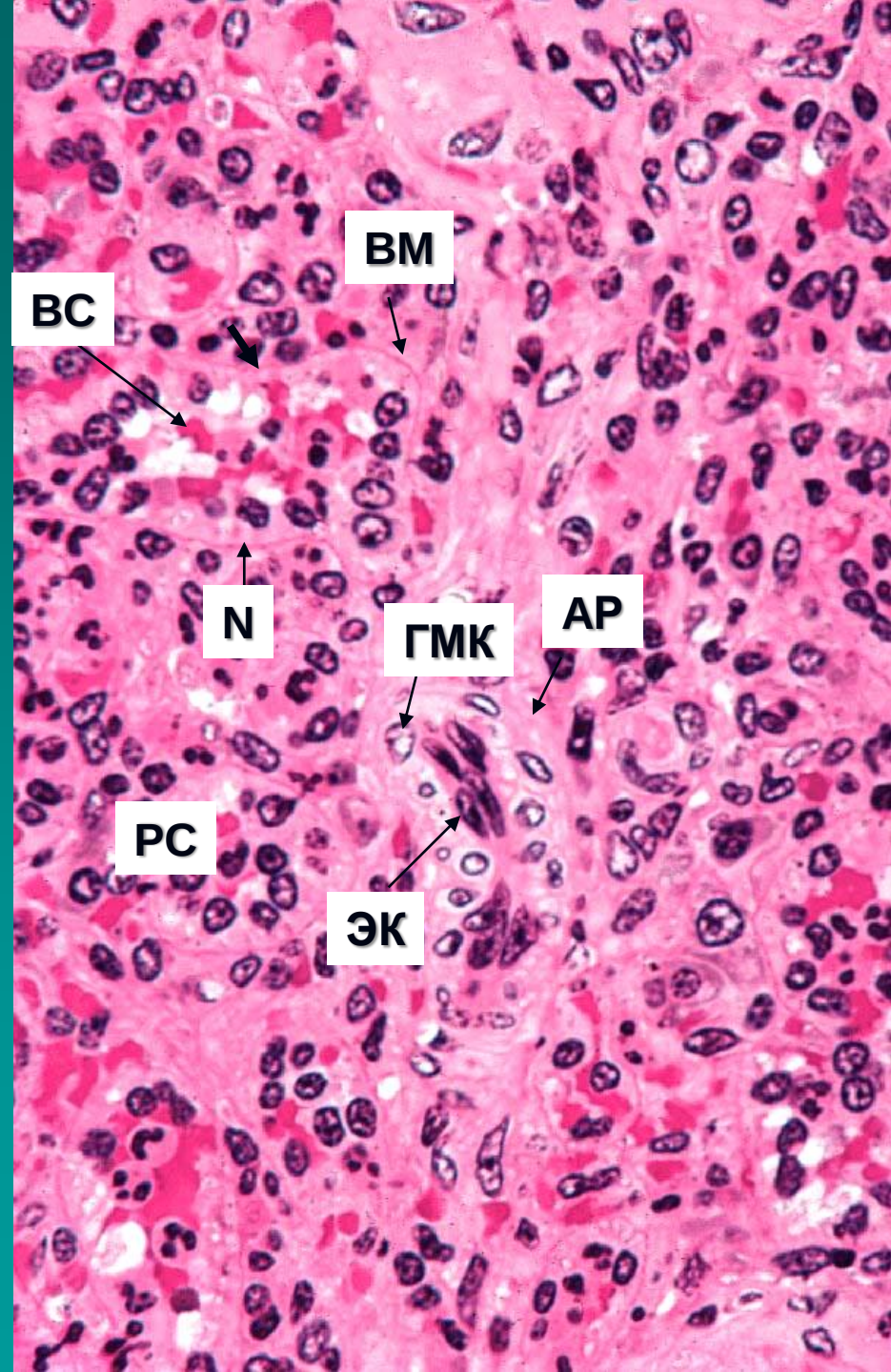
Селезенка. Х132

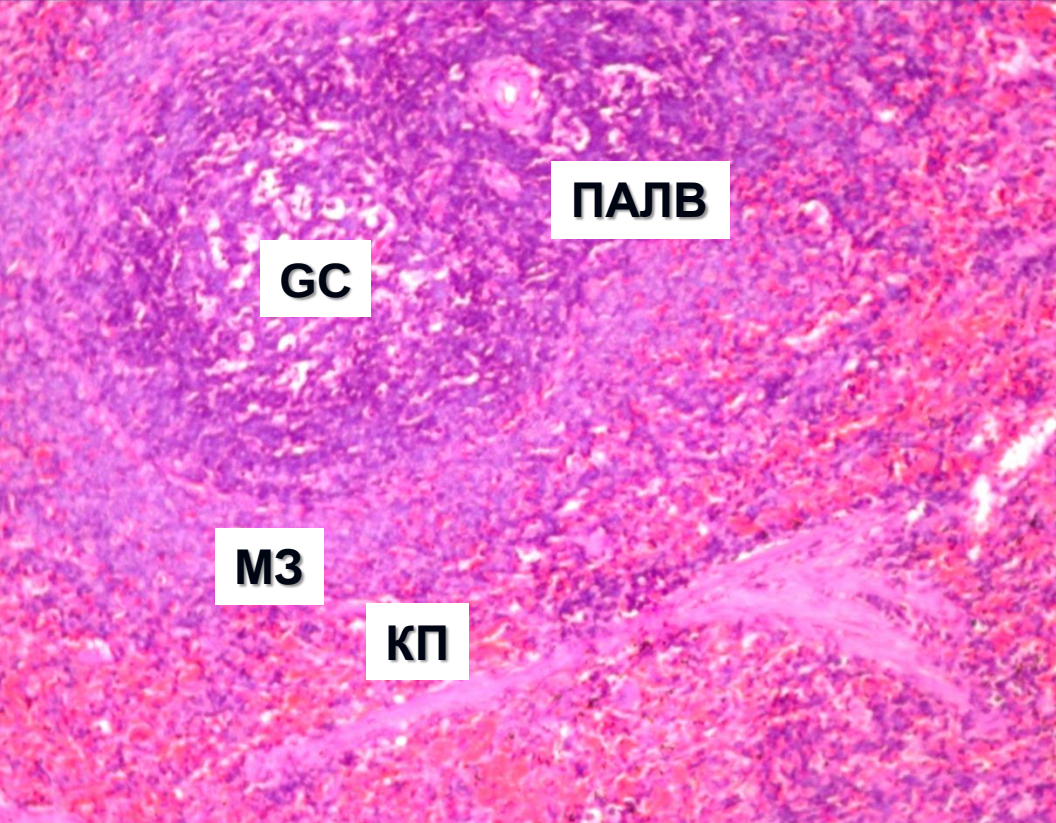
Помимо периартериальных лимфатических влаглищ (ПАЛВ) белая пульпа представлена лимфатическими узелками, содержащими герменативный центр (ГЦ). Лимфатические узелки представляют скопления в основном В-лимфоцитов вокруг центральной артерии. Темно окрашенная периферия лимфатического узелка называется короной (Ко). В центре узелка располагается герминативный центр – место пролиферирующих В-лимфобластов в ответ на антигенную стимуляцию. Вокруг лимфатического узелка выделяют маргинальную зону (МЗ), регион ,где лимфоциты впервые покидают кровеносное русло и вступают в контакт с соединительной тканью селезенки.

Маргинальная зона - отсюда Т-лимфоциты мигрируют к периартериальным лимфатическим влаглищам (ПАЛВ), в то время как В-лимфоциты двигаются к лимфатическим узелкам. И маргинальная зона, и белая пульпа содержат большое количество макрофагов и антигенпредставляющих клеток помимо лимфоцитов.

Селезенка. Х540

На этой микрофотографии различимы синусоиды (С) и пульпарные шнуры (ПШ) селезенки. Синусоиды выстланы прерывистым эпителием, лежащим на базальной мембране, которая представлена только отдельными участками. Синусоиды содержат много кровяных клеток. Ядра эндотелиоцитов выступают в просвет синусоидов. Пространства между синусоидами заняты пульпарными шнурами, содержащими различные элементы крови, макрофаги, ретикулярные клетки, плазматиты. Красная пульпа получает кровь из кисточковых артерий, от которых начинаются артериолы (АР), чьи эндотелиальные клетки (ЭК) гладкие мышечные клетки (ГМК) видны в центре данной микрофотографии.

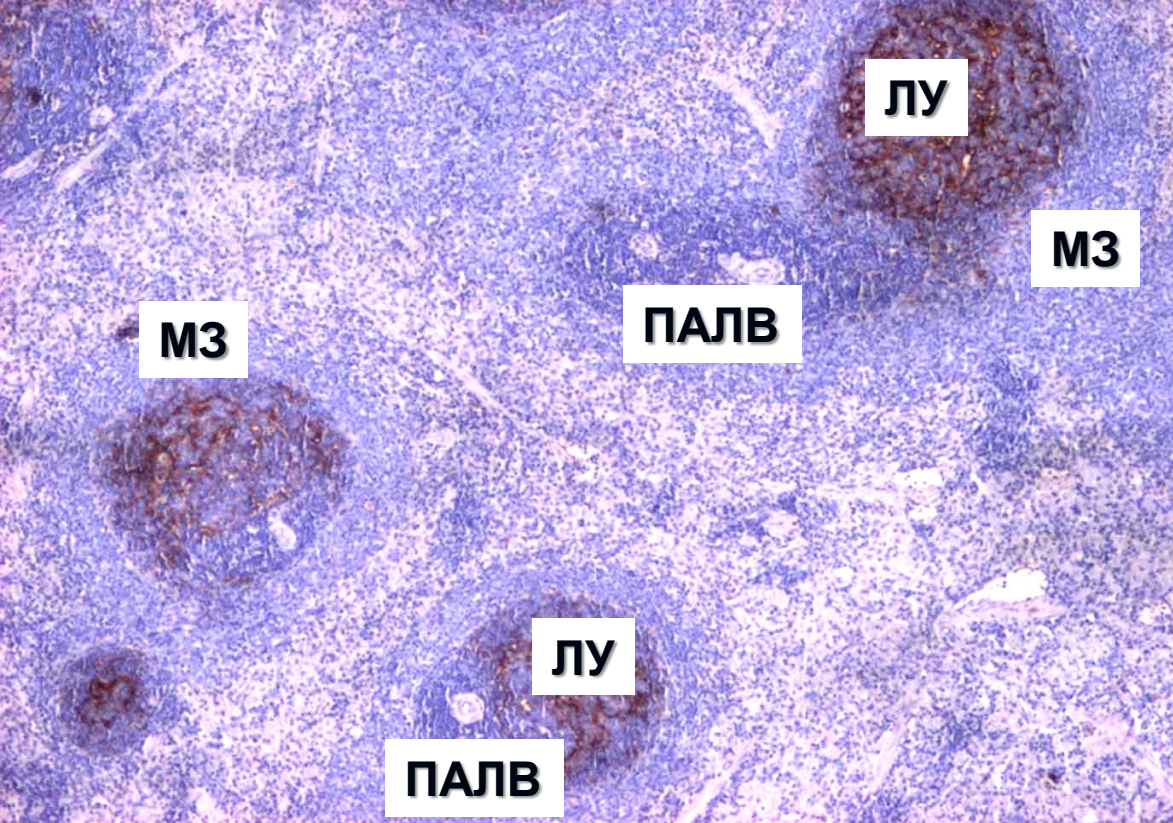




Белая пульпа состоит из ПАЛВ, содержащих Т-клетки, и лимфатических узелков, содержащих В-клетки. Маргинальная зона содержит В-клетки дифференцирующиеся, чтобы распознать тимус-независимые антигены.

Селезенка. Г-Э.

Белая пульпа окружена маргинальной зоной (МЗ) шириной 100 мкм, которая отделяет белую пульпу от красной. Эта зона образована плазматитами, Т- и В-клетками и антигенпредставляющими клетками. Дополнительно большое количество мелких сосудистых каналов – маргинальных синусов, окружающих лимфатические узелки- находится в маргинальной зоне. Тонкие кровеносные сосуды радиально отходящие от центральной артерии идут в красную пульпу (КП) и несут кровь к маргинальным синусам . Так как расстояния между эндотелиальными клетками 2-3 мкм, то клетки крови, антигены, и мелкие частицы проходят через поры эндотелия в паренхиму селезенки.

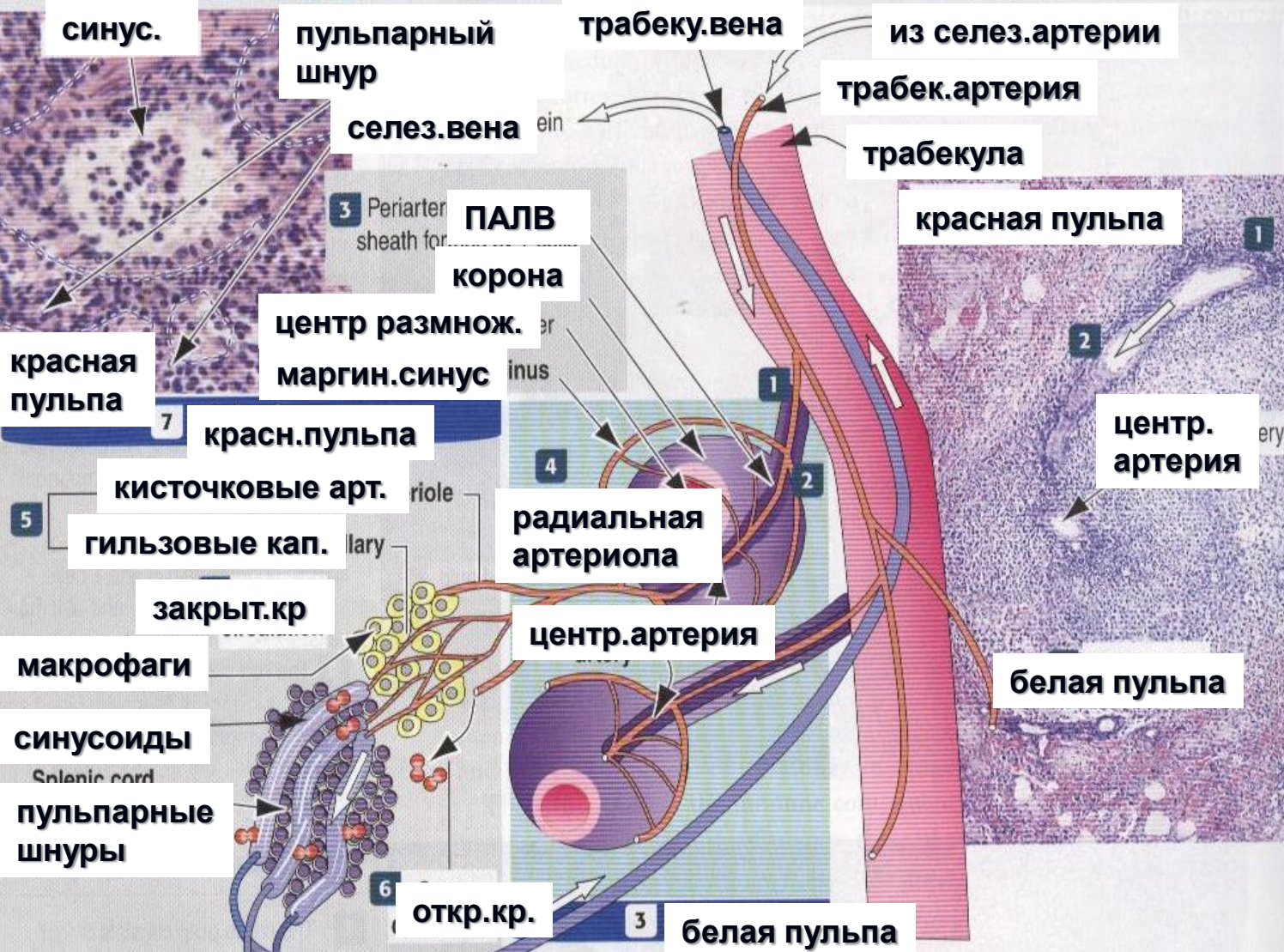


Селезенка.
Иммуногистохимический метод окраски на присутствие белка S100 .
В-клетки содержащая зона (лимфат.узелки - ЛУ) окрашена коричневым цветом, в то время как Т-зона (ПАЛВ) и смешанная маргинальная зона (МЗ) остаются неокрашенными.

События, происходящие в маргинальной зоне

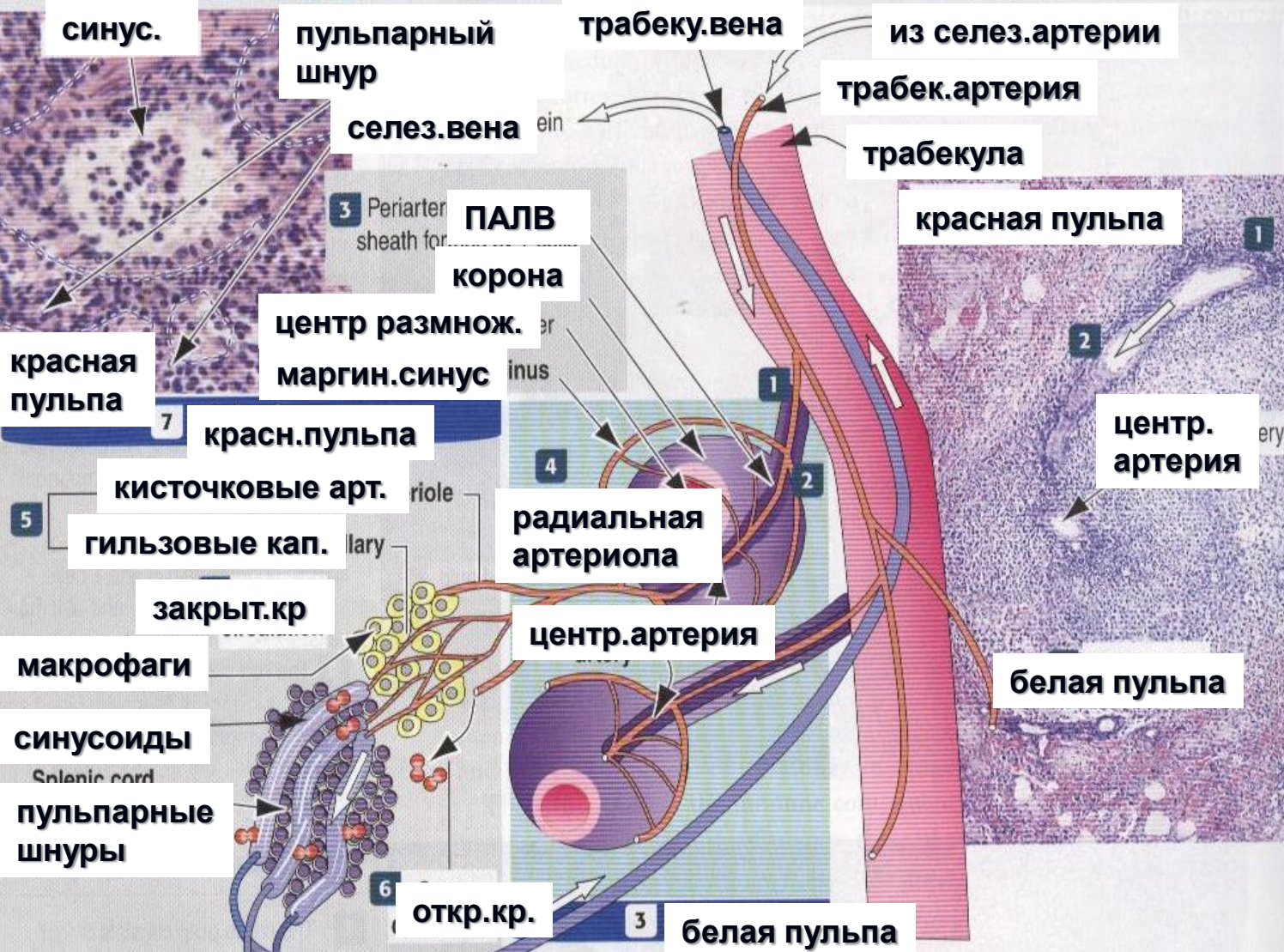
1. Антиген представляющие клетки (АПК) захватывают материал, поступающий в кровь и раскладывают его на антигены.
2. Макрофаги захватывают микроорганизмы, попавшие в кровь.
3. Циркулирующий пул Т- и В- лимфоцитов покидает кровеносное русло и занимает место в соответствующих локализациях белой пульпы.
4. Лимфоциты входят в контакт с АПК; если они распознают эпитоп-МНС комплекс, то лимфоциты начинают иммунный ответ в белой пульпе.
5. В-клетки распознают и реагируют с тимус-независимыми антигенами (например полисахариды бактериальной клеточной стенки).

Селезенка



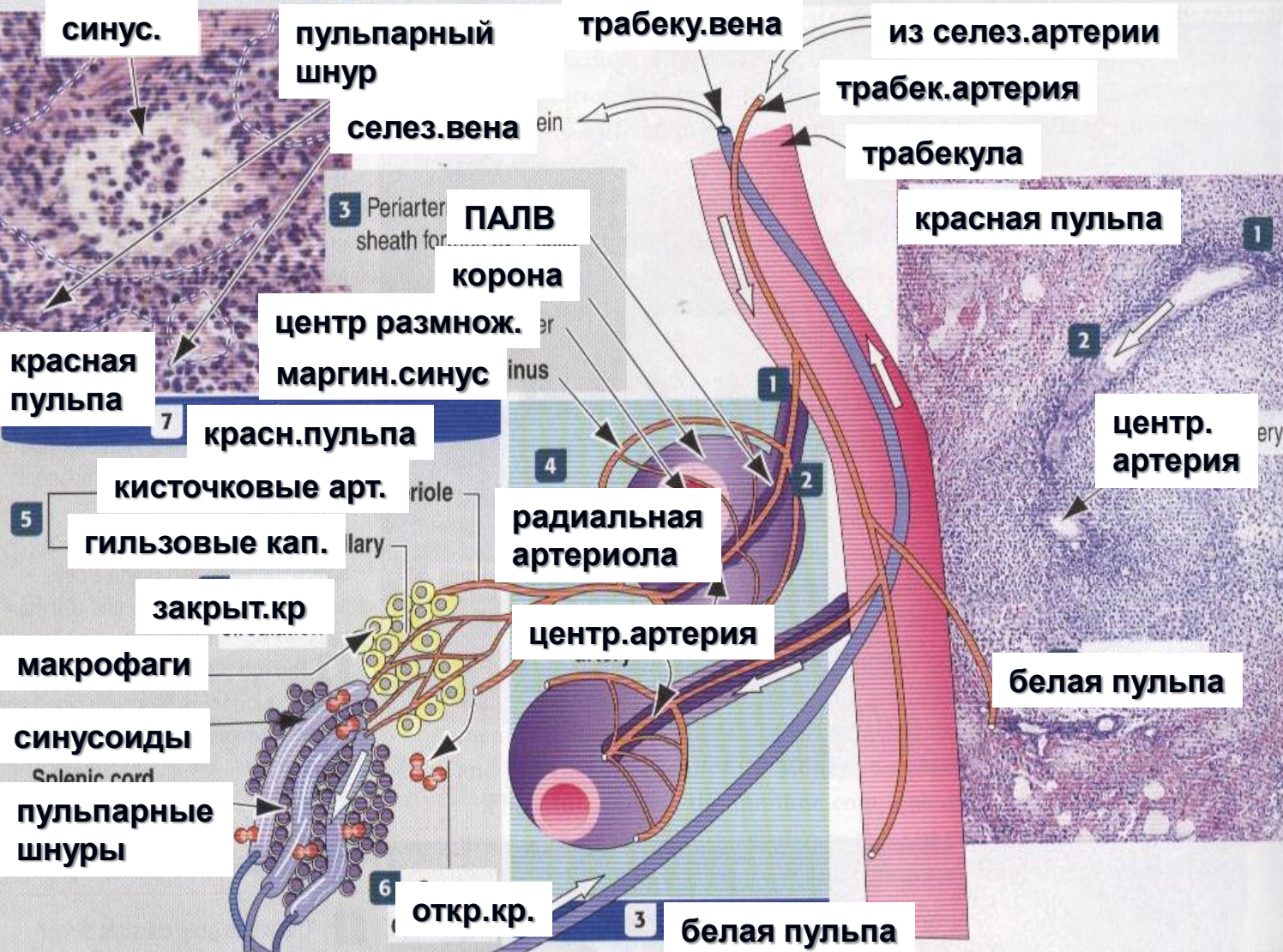
1. Трабекулярные артерии в составе трабекул входят в селезенку.
2. Когда трабекулярные артерии покидают трабекулы, они становятся окружены Т-клетками белой пульпы, формируя периартериальные лимфатические влаглища (ПАЛВ).

Селезенка



3. Белая пульпа состоит из: 1) центральной артерии, 2) ПАЛВ, 3) короны, составленной из В-клеток и АПК, 4) герминативного центра. Белая пульпа имеет структурные характеристики иммунных компонентов (В-клеток, Т-клеток, АПК).
4. Центральная артерия отдает радиальные ветви, радиальные артериолы, заканчивающиеся в маргинальном синусе, который окружает белую пульпу.

Селезенка



5. Кровь из маргинального синуса и центральной артерии проходит в кисточковые артериолы, которые заканчиваются капиллярной сетью, окруженной макрофагами. Эти капилляры называются эллипсоидами или гильзовыми капиллярами.
6. Кровь из эллипсоидов попадает в синусоиды (закрытое кровообращение) или в строму красной пульпы (открытое кровообращение).

7. Красная пульпа образована 1) кисточковыми артериолами, 2) эллипсоидами, 3) синусоидами, 4) ретикулярными клетками, формирующими строму пульпарных тяжей (шнуры Бильрота), 5) все форменные элементы крови.

Гистофизиология селезенки

Когда кровь поступает в краевую зону, то она течет через зону, богатую макрофагами. Макрофаги фагоцитируют из крови антигены, бактерии и другие чужеродные частицы. Этот материал элиминируется не в маргинальной зоне, а в селезеночных шнурах.

Лимфоидные клетки дифференцируются в белой пульпе в ответ на появление антигенов. Клетки памяти и плазматиты дифференцируются в лимфатических узелках, в то время как Т-клетки различных классов дифференцируются в ПАЛВ.

Вновь образованные Т- и В-лимфоциты поступают в маргинальные синусы или мигрируют к месту локализации антигена или становятся частью циркулирующего пула лимфоцитов.

Некоторое количество плазматитов может оставаться в маргинальной зоне, синтезируя антитела и высвобождая их в маргинальные синусы.

Большинство плазматитов мигрирует в красный костный мозг, чтобы там синтезировать антитела, которые затем поступают в кровоток через синусы красного костного мозга.

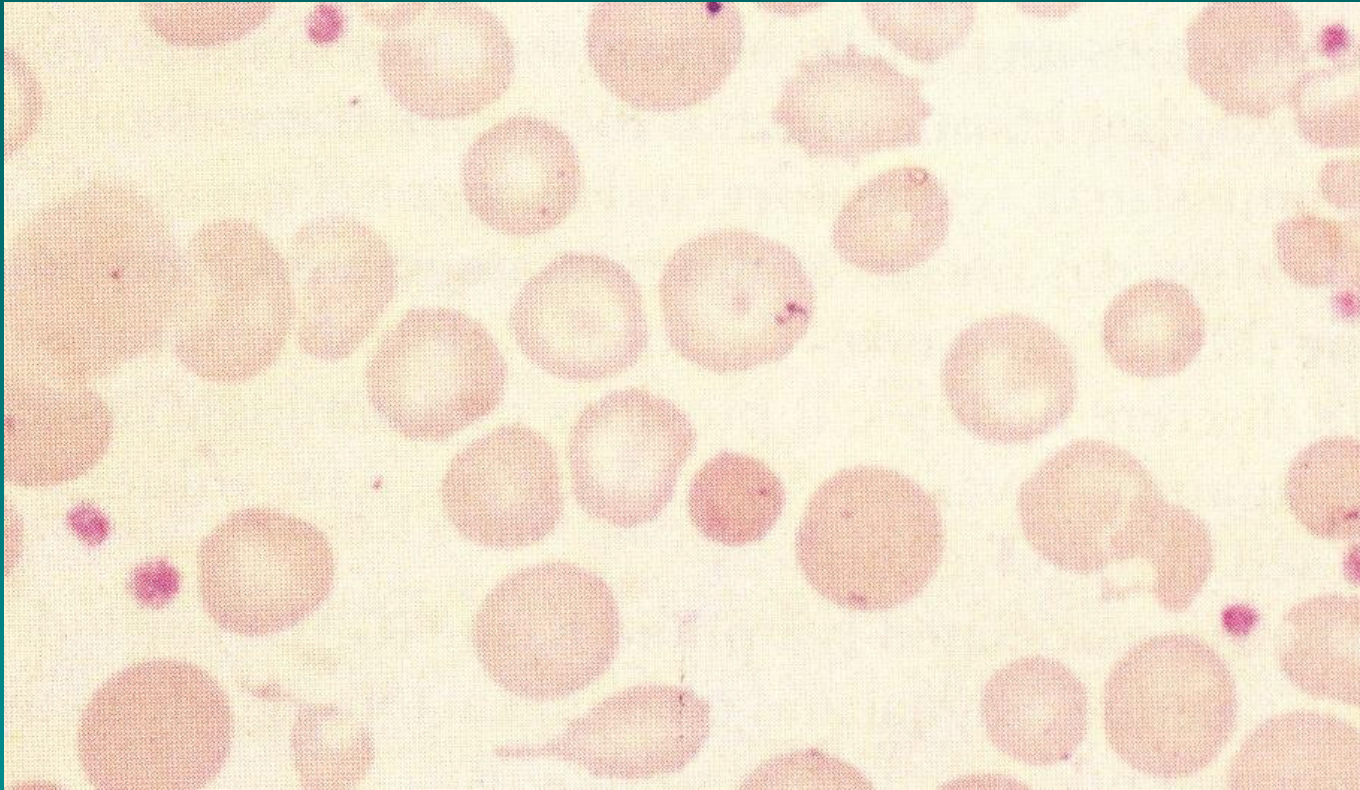
Гистофизиология селезенки

Антигены инактивируются антителами, в то время как бактерии опсонизируются и элиминируются макрофагами или нейтрофилами.

Вirus-трансформированные клетки убиваются Т-киллерами, созревшими в ПАЛВ белой пульпы.

Макрофаги фагоцитируют старые тромбоциты и анализируют эритроциты, т.к. они мигрируют из пульпарных шнуров между эндотелиальными клетками в синусы, т.к. старые эритроциты теряют свою эластичность, то они не могут проходить через поры между эндотелиоцитами и фагоцитируются макрофагами.

Макрофаги мониторируют поверхность оболочки эритроцитов, которые они разрушают.



Картина крови после спленэктомии.

Эритроциты имеют причудливые формы. Их цитоплазма содержит мелкие темно-окрашенные включения. Количество тромбоцитов увеличено.

Спленэктомия

Удаление селезенки необходимо при:

- Разрыв селезенки вследствие абдоминальной травмы
- При некоторых заболеваниях, например лимфомах,
- Как часть большой хирургической операции, например при удалении опухоли желудка.

Удаление селезенки ведет к следующим результатам:

Изменения в крови. В крови повышается количество тромбоцитов и атипичных эритроцитов, имеющих измененную форму. Старые эритроциты содержат клеточный материал - базофильно-окрашенные тельца. При наличии селезенки эти атипичные клетки были бы удалены из кровотока.

Инфекции. У пациентов после спленэктомии высок риск развития сепсиса, который чаще всего вызывается *Streptococcus pneumoniae*. Пациентам, подвергшимся спленэктомии, рекомендовано обеспечивать медикаментозный иммунитет против *S. pneumoniae*.

ВЫВОДЫ:

СЕЛЕЗЕНКА:

- Разрушает отработанные старые эритроциты;**
- Фильтрует антигены, циркулирующие в крови;**
- Состоит из красной и белой пульпы.**