

ГИСТОГЕНЕЗ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

Абдуллин Т. Г., Зайцев В. Б., Абдуллин А. Т., Гамгия А. В.

К ВОПРОСУ О РЕГЕНЕРАЦИИ ТИМУСА

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (заведующий – проф. В. Б. Зайцев)
Кировской государственной медицинской академии, Киров, e-mail: Zaitsev@kirovgma.ru*

Тимус (Т) легко повреждается различными патогенными факторами, что отражается на состоянии иммунной системы. Поэтому вызывает большой интерес проблема восстановления Т после повреждения, что зависит прежде всего от его стромы. Представления о клетках стромы и их участии в созревании Т-лимфоцитов существенно изменились в последние годы.

До недавнего времени считали, что в строме Т имеется два типа длинноотростчатых клеток – дендритные и интердигитирующие, которые образуются из моноцитов, способные представлять антигены, не указывая, каким клеткам и какие антигены они представляют. Ныне установлено, что дендритные клетки (ДК) человека происходят не из моноцитов, а из предшественников, содержащихся в костном мозге. Они обнаруживаются и в циркулирующей крови, дают начало образованию ДК в различных органах. Из предшественников миелоидного ряда образуются клетки Лангерганса и интерстициальные дендритные клетки, а из лимфоидного предшественника – тимические дендритные клетки – ТДК [1]. ТДК мозгового вещества представляют собственные антигены в комплексе с молекулами ГКГ I и II аутореактивным тимоцитам [5]. Последние своими Fas-рецепторами связывают массивные дозы аутоантигенов, что вызывает апоптоз Т-клеток или анергию. Этот процесс назван отрицательной селекцией Т-лимфоцитов, он обеспечивает центральную иммунологическую толерантность. Недавно установлено, что ДК, родственные тимическим, образуются в Т-зонах периферических органов лимфопоэза. Они представляют Т-лимфоцитам аутоантигены, не поступающие в Т, и обеспечивают периферическую иммунологическую толерантность.

Не подтвердилось также предположение о том, что за созревание Т-лимфоцитов ответственны клетки-няньки. Это мнение обосновывалось тем, что на теле клеточек-нянек обнаруживаются до 20 и более тимоцитов. По современным представлениям, развитие Т-лимфоцитов обеспечивается совокупностью стромальных клеток Т [2]. Претимоциты, реагируя на хемокины из Т и паратирин, выходят из костного мозга в кровь и поступают в Т на кортико-медуллярной границе. Далее они постоянно мигрируют, вступая в контакты с различными клетками стромы. Эти контакты порождают сигналы, вызывающие транскрипцию определенных генов Т-клеток, что приводит к последовательным изменениям их фенотипа с экспрессией антигенов дифференцировки, рецепторов, адгезивных и других молекул.

Вышедшие из крови претимоциты в мозговом веществе взаимодействуют со стромальными клетками подтипа V CAM-1, в результате чего их фенотип изменяется с дважды негативного (DN) CD4⁻CD8⁻ на дважды позитивный (DP) CD4⁺CD8⁺. Через 14 суток после этого DP-клетки обнаруживаются в наружной коре в контакте с клетками стромы, имеют вид крупных делящихся лимфобластов.

Здесь у них появляются Т-клеточные рецепторы (ТКР). Через 3–5 дней после миграции в наружную кору в популяции DP-клеток образуется очень большое количество ($> 10^8$) ТКР-специфичных клонов, каждый из которых может связывать только один определенный антиген [2]. Эти тимоциты переходят в глубокую кору, где встречаются с клетками стромы особого типа, содержащими большое количество продуктов ГКГ. При этом тимоциты могут взаимодействовать с молекулами ГКГ I или II класса. В первом случае они дифференцируются в однополитивные $CD4^+CD8^+$ предшественники Т-киллеров или супрессоров, а во втором — в $CD4^+CD8^-$ Т-хелперов. Т-клетки, не способные связаться с антигенами ГКГ («своего»), уничтожаются. Это — положительная селекция Т-лимфоцитов, в осуществлении которой главную роль играют клетки-няньки [5]. Поэтому в контакте с ними должны побывать все тимоциты, способные связаться с молекулами ГКГ и получить сигнал на выживание. Этим, вероятно, объясняется закономерное выявление на телах клеток-нянек десятков Т-лимфоцитов. Клетки, прошедшие положительную селекцию, мигрируют в мозговое вещество, где подвергаются отрицательной селекции, после чего выжившие клетки покидают Т [6].

При действии малых доз токсинов Т обычно восстанавливается, а от больших доз необратимо исчезают Т-лимфоциты и атрофируется строма Т [3]. Случаи восстановления Т после такого рода повреждений неизвестны.

Материал и методы исследования. В целях изучения микроструктурных изменений Т, обусловленных стрессом, нами проведены опыты на трехмесячных белых крысах. Стресс вызывали иммобилизацией животных путем содержания поодиночке в тесных камерах в течение 12 часов. Микропрепараты готовили общепринятыми методами из замороженных срезов толщиной 4 мкм. На рис. 1, 2 в качестве контроля приведены микрофотографии срезов Т интактных крыс. На первом из них четко различаются корковое и мозговое вещество долек Т. Клетки стромы не выявляются. На втором рисунке — мозговое вещество Т, где лимфоцитов мало, видны эпителиоретикулярные клетки (ЭРК), связанные друг с другом отростками.



Рис. 1. Дольки интактного тимуса.
Окраска: Г-Э, ув. 100

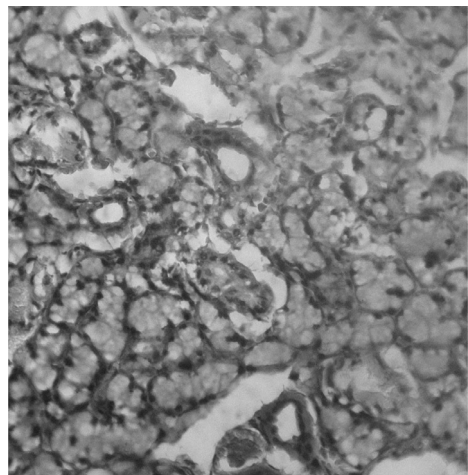


Рис. 2. Мозговое вещество тимуса.
Окраска: Г-Э, ув. 400

Результаты исследования и их обсуждение. После стресса корковое и мозговое вещество долек выглядит одинаково: в них почти отсутствуют лимфоциты, а количество ЭРК и тучных клеток резко увеличено (рис. 3, 4), очевидно, в результате их размножения. В популяции ЭРК часть клеток окрашена слабооксифильно, остальные – слабобазофильно, а в интактном Т все клетки окрашиваются умеренно оксифильно. Нарушено взаиморасположение ЭРК: большинство клеток образуют сеть, а остальные лежат компактными скоплениями в виде розеток.

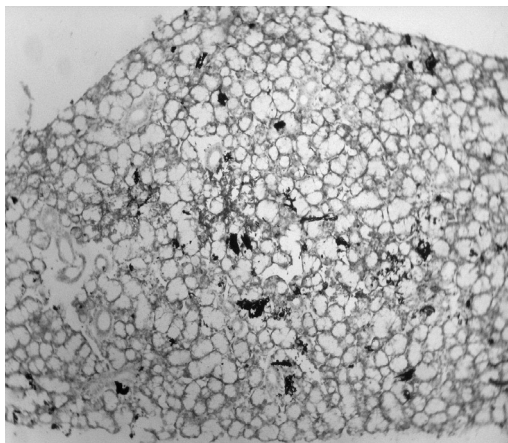


Рис. 3. Долька тимуса после стресса.
Окраска по Севки, ув. 200

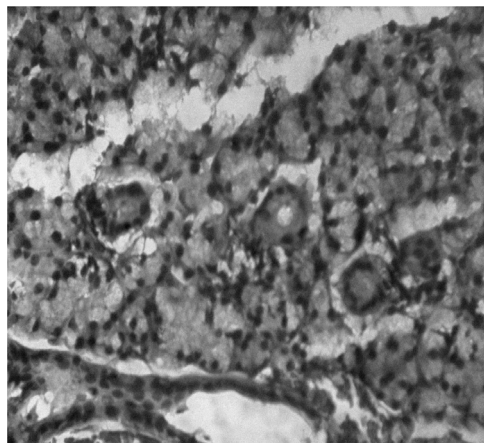


Рис. 4. Дольки тимуса после стресса.
Окраска: Г-Э, ув. 600

Через 30 суток после стресса изменения в строме Т усугубились. Появились скопления ЭРК не только в виде розеток, но и наподобие балок и трубочек, в составе которых имелись деградирующие клетки с уплотненным ядром. Местами в этих структурах отмечался распад клеток и образование пустот (рис. 5). Наряду с этим в строме имеется значительное количество ЭРК нормального вида.

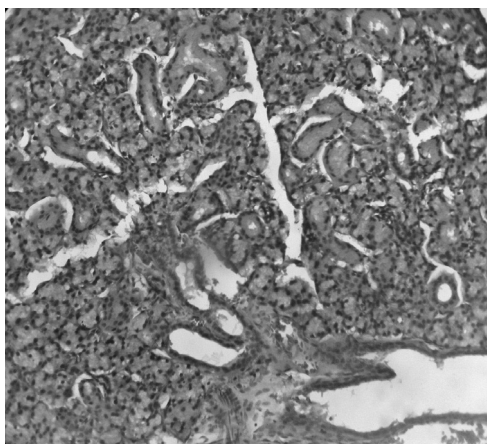


Рис. 5. Дольки тимуса через 30 дней после стресса. Окраска: Г-Э, ув. 400

Проблема восстановления Т после сильного стресса весьма актуальна. Имеются основания считать, что поиски в этом направлении могут быть успешными, о чем свидетельствуют следующие факты.

1. У экспериментальных животных после сильного стресса в Т длительно сохраняется в большом количестве основной тип клеток стромы – эпителиоретикулоциты.

2. В последние годы для изучения Т внедряется двухфотонный микроскоп, позволяющий визуализировать единичные клетки и проявления их деятельности в живой ткани органа [3]. Если на-

рушение функции Т после стресса обусловлено отсутствием в строме каких-то клеток, имеющих в контроле, использование двухфотонного микроскопа, возможно, позволит раскрыть эту причину.

3. В развитых странах разработана технология получения *in vitro* дендритных клеток с заданными свойствами, которая может быть адаптирована для получения клеток стромы, теряющихся при стрессе.

Выводы:

1. Сильный стресс, интоксикация и другие патогенные факторы вызывают опустошение тимуса лимфоцитами, нарушение его стромы и потерю функции.

2. Современный уровень науки позволяет проводить исследования в целях разработки способов восстановления структуры и функции поврежденного тимуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа // Иммунология. 2002. Т. 23. № 2. С. 313–321.
2. Bhacta N. R., Lewis R. S. Real-time measurement of signaling and motility during T cell development in the thymus // Semin. immunol. 2005. Vol. 17. P. 411–420.
3. Elmor S. Enhanced histopathology of the thymus // Toxicol. Pathol. 2006. Vol. 34. P. 656–665.
4. Pearse G. Normal structure, function and histology of the thymus // Toxicol. Pathol. 2006. Vol. 34. P. 504–514.
5. Ichimiya S., Kohjima T. Cellular networks of human thymic medullary stromas // J. Histochem. Cytochem. 2006. Vol. 54. P. 1277–1289.
6. Weinreich M. A., Hogquist K. A. Thymic emigration: when and how T cells leave home // J. Immunol. 2008. Vol. 181 (4). P. 2265–2270.

Адоева Е. Я.

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАПСУЛЫ ЦИСТИЦЕРКОВ ПЕЧЕНИ В ОРГАНИЧЕСКИХ КУЛЬТУРАХ

*Кафедра биологии (заведующий – проф. А. Ф. Никитин) Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: adoeva@mail.ru*

Тканевые паразиты вызывают в организме хозяина целый ряд местных и общих изменений, направленных на обеспечение себе длительного существования. Выделяя комплекс биологически активных веществ в составе секреторно-экскреторных продуктов (экзометаболитов), они изменяют защитную реакцию соединительной ткани хозяина, которая выражается в индукции формирования вокруг личинок гельминтов обильно васкуляризованной соединительнотканной капсулы специфического строения, функционирующей как биологический барьер с избирательной проницаемостью [1, 2]. Для выяснения характера взаимоотношений в системе «паразит–хозяин» широко используются цистицерки кошачьего цепня, инкапсулирующиеся в печени грызунов. Однако в экспериментах