Аблякимов Эльмар Тофикович [1], Кривенцов Максим Андреевич [2]

[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь).
Эл. почта: ablyakimov1995@bk.ru

[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, д.м.н.

Функции телец Гассаля и их связь с микроокружением

Аннотация. Тимус является центральным органом иммуногенеза и эндокринной железой. Специфичной чертой и отличительным признаком морфологии мозгового вещества долек вилочковой железы является присутствие телец Гассаля. Название дано в честь английского врача А. Гассаля (1817—1894) который описал их в 1852 г. Однако даже спустя столько времени исследования тимических телец, происхождение, особенность строения и функции эпителиальных жемчужин в большинстве случаев до сих пор остаются недостаточно изученными.
Слоистые тельца тимуса, возможно, имеют фагоцитарную активность, принимая участие в утилизации стареющих тимоцитов. Не исключено, что они также вовлечены в сложные иммунологические реакции. В частности принимают участие в дифференцировке предшественников Т-лимфоцитов, в зрелые клетки. Однако нельзя и исключать немало важную роль микроокружения Телец Гассаля, состоящего из множества клеточных популяций различного происхождения, которые динамично кооперируют между собой с помощью различных механизмов. Но более вероятно, что это группы изношенных и стареющих эпителиоретикулярных клеток.
Ключевые слова: тельца Гассаля, Т-лимфоциты, микроокружение.

Гистологически в вилочковой железе выделяют более темно окрашивающееся корковое вещество, расположенное по периферии, и более светлое – мозговое вещество - расположенное в центре дольки. В соответствии с расширенной классификацией, в корковом веществе разграничивают субкапсулярный отдел, внешние зоны коркового вещества (наружная кора) и внутренние зоны коркового вещества (внутренняя кора) [1, 5, 7]. Также выделяют функционально значимую зону в области перехода коркового вещества в мозговое вещество тимуса (кортико-медуллярную зону) [7].

Корковое вещество тимуса включает концентрически расположенные, малые, незрелые лимфоциты, которые на гистологическом срезе накладываются на редкие эпителиальные клетки. В субкапсулярной зоне находятся большие лимфобласты. [5, 7].

Мозговое вещество окрашивается менее интенсивно относительно коркового вещества и отличается меньшей плотностью клеточной популяции, которая включает в себя преимущественно дифференцированные, зрелые Т-лимфоциты, эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки (отличительной чертой которых является отсутствие фагоцитарной активности, и костномозговое происхождение), единичные В-лимфоциты и миоидные (мышечно-подобные) клетки, диффузно расположенные нейроэндокринные клетки. В средней части мозгового вещества эпителиальные клетки образуют слоистые тельца Гассаля, которые синтезируют цитокин, называемый тимическим стромальным лимфопоэтином (TSLP). Эта молекула стимулирует дендритные клетки тимуса к участию в процессе негативной селекции [2, 4].

Кроме TSLP, тельца Гассаля синтезируют хемокин Mig, который в отличии тимического стромального лимфопоэтина привлекает другую субпопуляцию тимоцитов (зрелые CD8-клетки и NK-клетки). Можно сделать вывод, что тельца вызывают положительный хемотаксис, в результате которого эффекторные клетки окончательно элиминируют аутореактивные тимоциты, таким образом, максимально снижая риск поступления последних в периферическую кровь, исключая развитие аутоиммунных заболеваний. В свою очередь, можно сделать следующий не менее интересный вывод, максимальный количественный апоптоз происходит возле телец Гассаля, что также подтверждается скоплением около них CD68-положительных макрофагов.

Однако, концентрация макрофагов в мозговом веществе ниже по сравнению с корковым веществом, что в свою очередь отражает различие интенсивности и выраженности степени апоптоза в данных зонах тимуса. Так, при позитивной селекции погибают тимоциты, не связавшие ни одного из доступных комплексов «МНС-пептид», или связавшие данный комплекс с высокой аффинностью. В результате позитивной селекции в тимусе погибает около 90% тимоцитов в корковом веществе. При негативной селекции элиминируются клоны тимоцитов распознавшие комплекс «МНС-аутоантиген». В результате апоптозу и фагоцитозу подвергаются от 10-70% тимоцитов прошедшие положительную селекцию в мозговом веществе тимуса. [4, 11,12].

Прежде, чем говорить о функции тимических телец, следует кратко разобрать их развитие и морфологию. Выделяют порядка 12 стадий развития телец Гассаля, которые можно объединить в 4 основные стадии.

I — накопление кератина и увеличение эпителиальных клеток, в результате набухания цитоплазмы и ядра эпителиоретикулярной клетки.

II — концентрическое наслоение эпителиальных клеток, и тесное связывание друг с другом с помощью множественных десмосом,

III — некроз, киста в образовании которого участвуют макрофаги, гиалиноз,

IV — обызвествление детрита, свободные кальцинаты. [8].

В состав тимических телец входят 2 типа эпителиоцитов, которые отличаются по многим параметрам. В первую очередь, это экспрессией цитокератинов 8 и 14. Первый тип клеток телец Гассаля, происходит из $K14^{-}K8^{+}$ субпопуляции эпителиоцитов, а второй тип клеток соответственно из $K14^{+}K8^{-}$. Возникновение тельца начинается с дифференцировки клетки I типа, расположенные возле посткапиллярной венулы в мозговом веществе тимуса. Отличительным морфологическим признаком I типа клеток является: округлая форма, эухроматиновое ядро с глубокими инвагинациями кариолеммы, наличие аутофагосом. При этом нарушение процесса аутофагии приводит к ошибкам негативной селекции. Клетки этой субпопуляции имеют высокий уровень экспрессии молекул МНС II. Именно эти клетки экспрессируют ген Aire. Возможно, процесс аутофагии связан с накоплением аутоантигенов в полости тельца для последующей антигенпрезентации тимоцитам. II тип клеток отличается уплощенной формой, вытянутым ядром, отсутствием аутофагосом в цитоплазме и накопления аутоантигенов. Также клетки II типа плотно связаны между собой и с эпителиоретикулоцитами мозгового вещества тимуса, миоидными клетками. Вероятно, клетки II типа выполняют опорную функцию. [3, 4].

Кроме того, непосредственно в состав тимических телец входят миоидные клетки – которые, так же как и тельца Гассаля встречаются только в мозговом веществе долек тимуса, что свидетельствует об их тесной топографической и функциональной взаимосвязи. Также не исключено, что они оба имеют эктодермальное происхождение. Кроме того, миоидные клетки синхронно развиваются со слоистыми тельцами тимуса исходя из того, что на всех стадиях

развития телец обнаруживаются отростки миоидных клеток, контактирующие с клетками периферического слоя телец Гассаля. Поскольку полость тимического тельца сообщается с посткапиллярной венулой, миоидные клетки, возможно, принимают участие в сокращении тельца, таким образом, способствуя транспорту антигенов из полости телец в кровеносное русло и наоборот. [6].

Помимо миоидных клеток в состав слоистых телец Гассаля входят молодые и созревающие дендритные клетки, которые локализуются возле периферических слоев тельца, тогда как зрелые дендритные клетки не принимают участия в формировании телец. Подобные незрелые дендритные клетки, как и миоидные клетки встречаются в тимусе только в мозговом веществе тимуса, что также свидетельствует об их тесной взаимосвязи между собой так и с тельцами Гассаля. [3].

Согласно данным автора [3] дендритные клетки телец Гассаля, имеют высокую активность поглощения антигенов, которые поставляются эпителиальными клетками I типа. Возможно, тельца Гассаля играют существенную роль в дифференцировке и обучении дендритных клеток тимуса. CD68-положительные макрофаги мозгового вещества тимуса, также расположенные возле периферического слоя телец вероятно, фагоцитируют не минувшие селекцию тимоциты. К тому же макрофаги совместно с эозинофилами участвуют в разрушении тимических телец.

Тельца Гассаля сохраняют связь с посткапиллярной венулой посредством каналов-проводников, которые связывают полость тельца Гассаля с кровеносными сосудами и способны к транспорту веществ (антигенов) в обоих направлениях.

Посткапиллярная венула имеет высокий эндотелий, где происходит хоуминг лимфоцитов – собственно здесь происходит поступление Т-лимфоцитов из циркулирующей крови. Венулы с высоким эндотелием – специфический атрибут всех лимфоидных органов, кроме селезенки. [4].

Кроме макрофагов, миоидных клеток и дендритных клеток, в состав микроокружения телец Гассаля входят нейроэндокринные клетки. Последние секретируют широкого спектра гормоны, которые выполняют иммунорегуляторную функцию, непосредственно участвую в таких процессах, как клеточная пролиферация, дифференцировка, миграция, секреция, апоптоз и продукция цитокинов. [10]. В соответствии с исследованиями автора [10] нейроэндокринные клетки располагаются, в определенных участках мозгового вещества создавая, таким образом, микроокружение и локальную концентрацию пептидных и непептидных гормонов для дифференцировки и тимоцитов.

Тельца Гассаля контактируют и взаимодействуют с разнообразными типами клеток, в том числе и с тимоцитами. Существует теория, которая получила широкое распространение, согласно которой тимические тельца обладают фагоцитарной активностью. В пользу этой теории свидетельствует высокая активность лизосомальных ферментов притом, что концентрация последних выше в клетках I типа. Таким образом, тельца Гассаля принимают участие в элиминации аутореактивных (реагирующие на собственные антигены организма) тимоцитов, не прошедшие позитивную или негативную селекцию. В тоже время, существуют исследования, которые доказывает, что тельца Гассаля напротив, способствуют созреванию тимоцитов. [11]. Следовательно, можно выдвинуть третью точку зрения, относительно данной проблемы, при которой эти две теории будут не противопоставляться, а наоборот дополнять друг друга. Как видим, это дает более широкое понимание функции эпителиальных жемчужин тимуса.

В мозговом веществе тимоцит проходит негативную селекцию, взаимодействую с дендритными клетками. Если тимоцит имеет TCR (Т-клеточный рецептор), который вероятно реактивный к аутоантигенам, то при контакте с

дендритной клеткой, происходит его активация. Сигнал передается через Т-клеточный рецептор в цитоплазму и ядро, индуцируя синтез ИЛ-4, который ауто- и паракринно стимулирует синтез и экспрессию рецептора CD30. Возможно, ИЛ-4 таким же образом стимулирует экспрессию рецептора CD30L на клетках тельцах Гассаля. Тимоциты с данным рецептором мигрируют непосредственно к тельцам Гассаля, в итоге происходит их взаимодействие CD30/ CD30L. Таким образом, происходит необратимая активация тимоцита, в результате которого сигнал передается в цитоплазму, где происходит активация механизмов ответственные за апоптоз аутореактивных тимоцитов. Следовательно, нарушение экспрессии CD30 приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. Часть аутореактивных тимоцитов дифференцируются в T-reg (регуляторы). Этому также способствуют тельца Гассаля, которые синтезируют TSLP. Последний вызывает созревание дендритных клеток, ответственные за образование T-reg из аутореактивных тимоцитов. [11, 12].

Заключение.

Таким образом, в состав микроокружения телец Гассаля входят не только с CD68-положительные макрофаги, миоидные клетки, дендритные клетки, нейроэндокринные клетки, но и созревающие тимоциты в дифференцировке которых они принимают активное участие. Данные клетки, локализуясь около тимических телец, динамично участвуют в формировании, как самих телец, так и в формирования иммунной толерантности. Этому способствует ряд особенностей строения телец Гассаля, облегчающий транспорт антигенов: система межклеточных каналов и каналы-проводники, соединяющие полость телец с посткапиллярной венулой через которые осуществляется транспорт антигенов в двух направлениях. В этом процессе тельцам помогают миоидные клетки. Тельца играют важную роль в процессах негативной селекции созревающих тимоцитов. Они также принимают непосредственное участие совместно с клетками микроокружения в элиминации аутореактивных тимоцитов, путем их апоптоза, таким образом, уменьшая риск развития аутоиммунных заболеваний.

Ссылки на источники

1. Мороз Г.А. Строение тимуса интактных крыс-самцов линии Вистар разного возраста / Г.А.Мороз // Світ медицини та біології. – 2009. – Т. 5, № 3-2. – С. 98-102.
2. Беловешкин А. Г. Роль телец Гассаля тимуса человека в позитивной и негативной селекции тимоцитов // Молодой ученый. — 2012. — №7. — С. 334-338.
3. Беловешкин А.Г. Системная организация телец Гассаля тимуса детей первого года жизни: автореф. дис. на соиск. ученой степени канд. мед. наук: спец. 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология. Минск -2013. -
4. Улумбеков Э.Г., Челышева Ю.А. и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник /- 4-е изд., перераб. и доп. — 2016. — 927 с.: ил
5. Сапин М.Р. Иммунная система человека / М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген // М.: Медицина, 1996. – 304с
6. Беловешкин А.Г., Студеникина Т.М. Участие миоидных клеток в морфогенезе телец Гассаля тимуса человека УО «Белорусский государственный медицинский университет».
7. Pearse G. Normal structure, function and histology of the thymus / G. Pearse // Noxicologic pathology. – 2006. – Vol. 34, No 5. – P. 504-514.
8. Парамзин Ф. Н. Морфологическая характеристика телец Гассаля в случаях уменьшения массы тимуса // Новые задачи современной медицины: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.). — СПб: Заневская площадь, 2014. — С. 54-55.
9. Волошин Н.А. Закономерности строения и морфогенеза эпителиальных канальцев вилочковой железы в раннем постнатальном периоде: автореф. дис. на соиск. научной степени докт. мед. наук: спец. 14.00.02 «Анатомия человека» / Н.А. Волошин. – Моква, 1990. – 32с.
10. Беловешкин А. Г., Стельмах И., Студеникина Т. Субпопуляции нейроэндокринных клеток мозгового вещества тимуса человека // Молодой ученый. — 2013. — №4. — С. 627-631.
11. Беловешкин А. Г. Роль телец Гассаля тимуса человека в позитивной и негативной селекции тимоцитов // Молодой ученый. — 2012. — №7. — С. 334-338.
12. Хаитов М.Р. Иммунология: учебник /- 3-е изд., перераб. и доп. — 2016. — 490 с.: ил