

UKŁAD LIMFATYCZNY

Układ limfatyczny nazywany także chłonnym stanowi zasadnicze podłoże komórkowo-narządowe układu odpornościowego (immunologicznego). Komórki tworzące układ limfatyczny: limfocyty, komórki dendrytyczne i makrofagi wywodzą się z KKM. Stanowią one zasadniczy, z punktu widzenia budowy i funkcji, składnik narządów limfatycznych (chłonnych): centralnych i obwodowych. **Centralne** narządy limfatyczne to szpik i grasica, a **obwodowe** to węzły chłonne, śledziona, migdałki oraz grudki chłonne związane z układem pokarmowym i oddechowym (MALT). Narządy centralne stanowią miejsce namnażania, różnicowania i wstępnego dojrzewania limfocytów, natomiast narządy obwodowe to miejsce ostatecznego ich dojrzewania pod wpływem swoistego antygeny i cytokin oraz tworzenia klonów komórek skierowanych przeciw temu antygenowi.

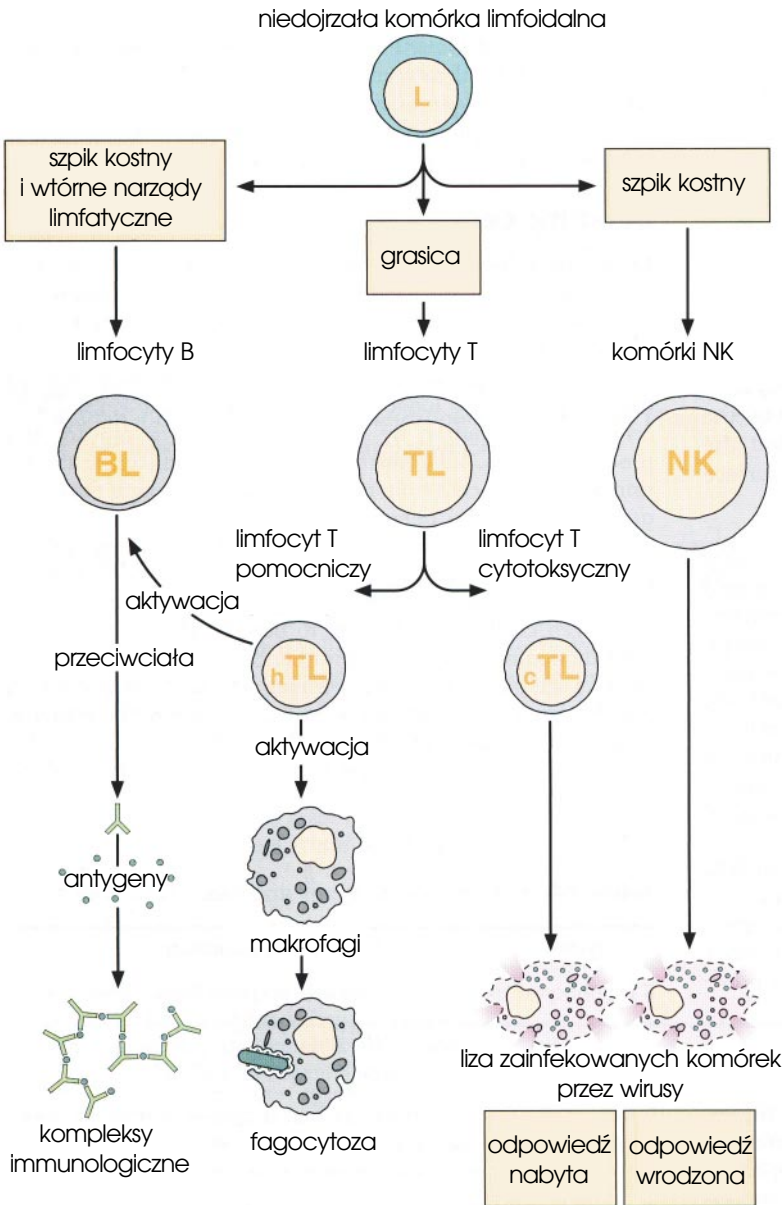
11.1. KOMÓRKI UKŁADU LIMFATYCZNEGO

Limfocyty powstają w szpiku z KKM we wczesnym etapie różnicowania tej komórki, jako linia limfocytarna, która dzieli się następnie na linię prekursorów limfocytów T, NK oraz B. **Prekursory limfocytów T** wcześniej opuszczają szpik i drogą krwionośną docierają do grasicy, stąd nazwa ($T = Thymus$), gdzie podlegają rozplemowi i dalszemu różnicowaniu. Po opuszczeniu grasicy zasiedlają tzw. **grasiczozależne strefy obwodowych narządów limfatycznych**. Limfocyty T odpowiadają głównie za reakcje immunologiczne typu komórkowego. Wykazano istnienie różnych subpopulacji (odmian) limfocytów T. Najważniejsze to limfocyty pomocnicze (T_h), cytotoksyczne (T_c) oraz regulacyjne (T_{reg}). Posiadają one zarówno wspólne jak i odróżniające je od siebie „markery” (znaczniki) antygenowe na powierzchni. Omawiane one będą, podobnie jak i funkcja subpopulacji limfocytów w ramach odporności nabytej.

Limfocyty B podlegają u człowieka różnicowaniu w miejscu powstania tzn. w szpiku kostnym. Nazwę B zawdzięczają torebce Fabrycjusza (*bursa Fabricii*), która u ptaków jest ich miejscem powstawania i różnicowania, a gdzie pierwszy raz doświadczalnie wykazano ich istnienie, jako odrębnej linii limfocytów. Wytwarzają immunoglobuliny związane z powierzchnią oraz wolne. Pod wpływem antygeny mogą przekształcać się w komórki plazmatyczne – **plazmocyty**.

Istnieją także limfocyty, które nie należą ani do linii T, ani B i określa się je jako *null* (0). Do tych limfocytów należą m.in. duże limfocyty ziarniste (LGL) mające właściwości działania jako naturalne komórki cytotoksyczne (NK).

Komórki dendrytyczne zawdzięczają swoją nazwę drzewiasto (gr. *dendron* = drzewo) rozgałęziającym się wypustkom cytoplazmatycznym. Występują w obwodowych narządach



Ryc. 11.1. Pochodzenie, rozwój i aktywność głównych rodzajów limfocytów.

limfatycznych oraz poza nimi, np. w skórze jako **pająkowe jasne komórki naskórka** (Langerhansa) (str. 293). Komórki dendrytyczne, obok makrofagów i limfocytów B, należą do komórek prezentujących antygen – **APC** (ang. *antigen presenting cells*), ponieważ mają zdolność wiązania do swej powierzchni antygenów bez ich fagocytowania, co zapewnia długotrwałe ich prezentowanie immunokompetentnym limfocytom. Jak już wspomniano, komórki te wywodzą się ze szpikowej KKM i tworzą dwie subpopulacje: mieloidalną, czyli szpikową i limfoidalną. Należące do pierwszej mogą tworzyć się bezpośrednio z monocytów, wydzielają dużo IL-12 i aktywują limfocyty Th1, zaś druga aktywuje głównie limfocyty Th2. Występują wszędzie z wyjątkiem mózgu (tabela 11.1). Ich właściwości to markery powierzchniowe CD1, CD40, CD80, obecność dużego stężenia

Tabela 11.1. Lokalizacja komórek dendrytycznych.

Narządy nielimfatyczne	komórki Langerhansa w naskórku śródmiażdżowe komórki dendrytyczne w tkance łącznej różnych narządów
Krążenie	komórki dendrytyczne krwi obwodowej komórki welonowate w naczyniach limfatycznych
Narządy limfatyczne	komórki dendrytyczne rdzenia grasicy komórki dendrytyczne spletające się w strefie podkorowej węzła chłonnego komórki dendrytyczne grudek limfatycznych

Tabela 11.2. Produkty sekrecyjne makrofagów.

Enzymy: hydrolazy lizosomalne, lizozym, arginaza, proteinazy obojętne: aktywator plazminogenu, kolagenaza, elastaza
Białka układu dopełniacza: C1, C2, C3, C4, C5, czynniki B i D
Czynniki wpływające na aktywność komórek i ich proliferację: interferony, czynniki stymulujące wzrost kolonii granulocytarnych i makrofagalnych (CSF), interleukina 1, czynniki chemotaktyczne dla granulocytów obojętnochołennych, alfa-2-makroglobulina (inhibitor enzymów proteolitycznych)
Pochodne kwasu arachidonowego: prostaglandyny, prostacykliny, leukotrieny, tromboksan

cząsteczek MHC klasy I i II, słabe zdolności fagocytarne. Komórki dendrytyczne mogą wykazywać własności cytotoksyczne.

Makrofagi z miejsca swego powstania tzn. szpiku kostnego do narządów limfatycznych trafiają drogą krwionośną pod postacią monocytów. Poza naczyniami przyjmują kształt nieregularny z licznymi wypustkami. Mogą wykazywać znaczną zdolność do przemieszczania się, czyli migracji. Wykonują różnorakie funkcje, zasadnicze dla układu immunologicznego:

1. uczestniczą w prezentacji antygenów, przez co obok komórek dendrytycznych należą do „komórek prezentujących antygen” (APC);
2. wykazują silne właściwości fagocytarne, co odróżnia je od komórek dendrytycznych;
3. uczestniczą w reakcji immunologicznej przez produkcję cytokin nazywanych **monokinami**, substancji oddziałujących na inne komórki układu immunologicznego;
4. gromadzą się w tkankach pod wpływem czynników chemotaktycznych;
5. mogą wywierać swoisty efekt cytotoksyczny pod wpływem specjalnej limfokiny (IFN γ) wytwarzanej przez limfocyty T;
6. niszczą sfagocytowane bakterie przez wytworzenie nadtlenu wodoru i wolnych rodników (rodnik hydroksylowy), oraz za pomocą enzymów lizosomalnych i lizozymu;
7. mogą przenikać przez tkanki dzięki wydzielaniu kolagenazy, elastazy i aktywatora plazminogenu (tabela 11.2).

Zależnie od lokalizacji tkankowej makrofagi, jak stwierdzono, wykazują pewne różnicowanie czynnościowe. Wszystkie makrofagi, zarówno znajdujące się w układzie limfatycznym, jak i poza nim, zalicza się do układu określanego jako **układ fagocytów jednojądrzastych** (tabela 5.1).

11.2. CENTRALNE NARZĄDY LIMFATYCZNE

11.2.1. SZPIK KOSTNY

Szpik kostny jest siedliskiem KKM, które dają początek wszystkim komórkom układu limfatycznego. Jednocześnie jest miejscem różnicowania się limfocytów linii B u człowieka oraz produkcji przeciwciał.

11.2.2. GRASICA

Grasica (*thymus*) powstaje z nabłonka endodermalnego 3 i 4 kieszonki skrzelowej, oraz napływających najpierw z wątroby i śledziony, a potem ze szpiku komórek prekursorowych limfocytów T, a także makrofagów. Nabłonek endodermalny różnicuje się w zrąb w postaci sieci utworzonej z rozgałęzionych komórek połączonych wypustkami i desmosomami. Największy stopień rozwoju osiąga w okresie pokwitania, po czym ulega procesowi zanikania – **inwolucji**. W okresie pełnego rozwoju, wewnątrz otoczonej torebką łącznotkankową grasicy można wyróżnić **korę** i **rdzeń**.

Kora grasicy wyróżnia się luźniejszym układem komórek zrębu i jednocześnie znacznym zagęszczeniem komórek limfatycznych zwanych **tymocytami**, przez co cała ta stre-

fa barwi się silnie zasadochłennie: w rutynowym barwieniu hematoksyliną i eozyną na kolor silnie niebieski. W korze, podtorebkowo, zlokalizowane są najmniej zróżnicowane komórki, te które dotarły tu ze szpiku. Zachodzi tutaj ich silna proliferacja. Mnożą się i jednocześnie ulegając różnicowaniu, tymocyty przemieszczają się do rdzenia, tutaj komórki zróżnicowane – **immunokompetentne limfocyty T** przechodzą do krwioobiegu. Jak stwierdzono tylko niewielka część powstających i różnicujących się tymocytów opuszcza ostatecznie grasicę, większość ulega w wyniku selekcji (str. 172) apoptozie i fagocytozie przez obecne w grasicy makrofagi.

Rdzeń grasicy zawiera mniej tymocytów w porównaniu z korą, dlatego też barwi się jaśniej. Występują tutaj twory charakterystyczne dla narządu tzw. **ciałka grasicze** (Has-sala). Są różnej wielkości (50–200 μm) i składają się ze spłaszczonych komórek przylegających do siebie jak płatki cebuli. Mogą ulegać w rozmaitym stopniu zrogowaceniu i wykazują wyraźną kwasochłonność, przez co barwią się eozyną na różowo. Liczba ciałek grasiczych zwiększa się z wiekiem, a ich znaczenie czynnościowe nadal jest niejasne.

Grasica nie posiada naczyń limfatycznych, a układ naczyń krwionośnych wewnątrz narządu cechuje strukturalno-czynnościowa specyfika. Naczynia krwionośne łącznie z włosowatymi, szczególnie w korze otoczone są pochwą zbudowaną z płaskich komórek, ściśle do siebie przylegających, które są zmodyfikowanymi komórkami nabłonkowego zrębu grasicy. Łącznie z ciągłym śródbłonkiem naczyń włosowatych i ciągłą ich błoną podstawną, pochwka nabłonkowa warunkuje istnienie w korze grasicy **bariery krwio-grasiczej**, blokującej dostęp do mięszu grasicy stosunkowo drobnych cząstek, co wykazano przy pomocy ME. Jak się uważa istnienie tej bariery ma izolować różnicujące się tymocyty od kontaktu z antygenami.

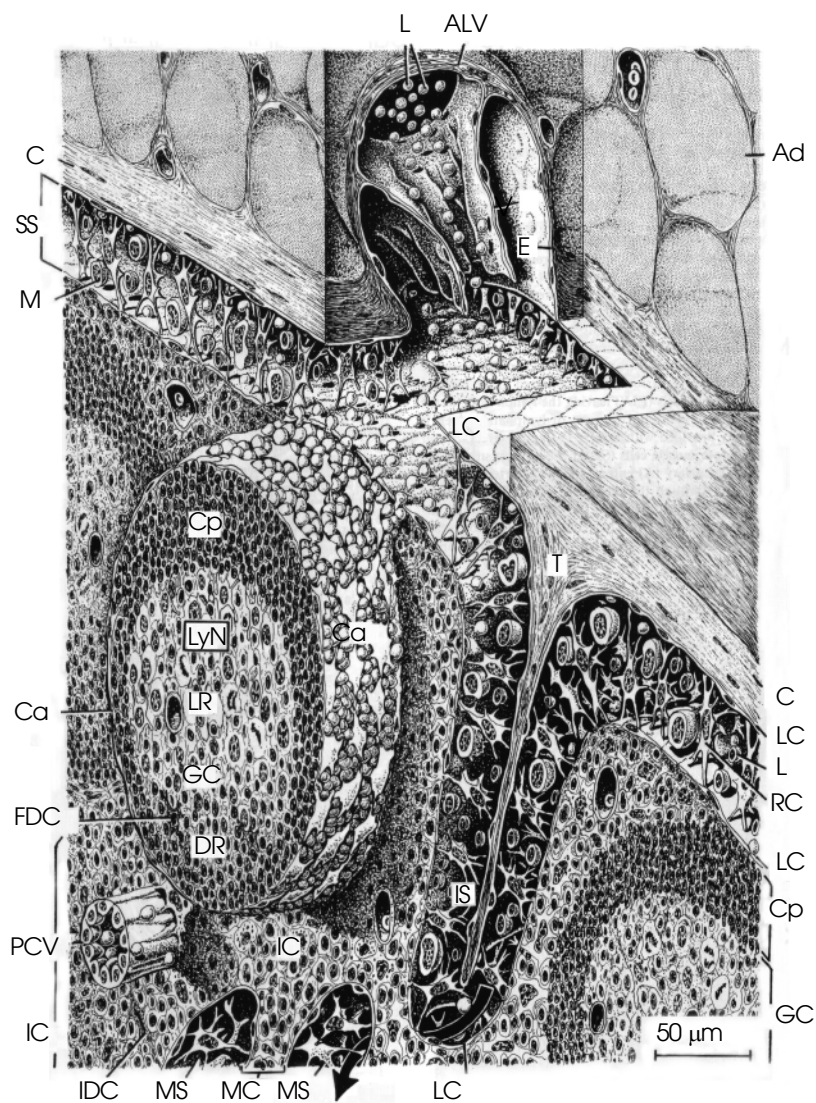
Funkcja grasicy to tworzenie podłoża dla rozplemu i różnicowania tymocytów będących prekursorami limfocytów T. W procesie różnicowania ma odgrywać rolę kontakt tych komórek z komórkami zrębu, jak również funkcja wydzielnicza komórek zrębu nabłonkowego. Wyodrębniono kilka hormonów grasiczych, które są polipeptydami i noszą nazwę: **tymozyna**, **tymopoetyna**, **grasiczy czynnik surowiczy** oraz **grasiczy czynnik X (TFX)**. Limfocyty T uwolnione z grasicy zasiedlają obwodowe narządy limfatyczne, a strefy mięszu tych narządów utworzone głównie z limfocytów T nazywa się **strefami grasiczoza-leżnymi**. Proces zasiedlania narządów obwodowych jest szczególnie ważny w okresie okołoporodowym. Jak wykazano usunięcie grasicy (zwierzętom doświadczalnym) w tym okresie, prowadzi do zaburzeń rozwoju narządów obwodowych i znacznego obniżenia niektórych funkcji układu immunologicznego.

W okresie dojrzewania płciowego grasica zaczyna podlegać inwolucji. Zanika mięsz gruczołu, szczególnie część korowa, a zastępuje go tkanka łączna, głównie tłuszczowa.

11.3. OBWODOWE NARZĄDY LIMFATYCZNE

Ich pełny rozwój zależny jest od narządów centralnych oraz kontaktu organizmu z antygenami. Zwierzęta hodowane w warunkach wolnych od antygenów mają narządy obwodowe niedorozwinięte.

11.3.1. WĘZŁY CHŁONNE



Ryc. 11.2. Kora węzła chłonnego.

Ad – tkanka tłuszczowa, ALV – naczynia chłonne doprowadzające, V – zastawka, L – limfocyty, S – zatoka brzeżna, LC – komórki brzeżne, RC – komórki siateczki, M – makrofagi, T – beleczka łącznotkankowa, IS – zatoka promienista, MS – zatoka rdzenna, LyN – grudka chłonna, Ca – torebka, Cp – „czapka”, GC – centrum rozmnażania, LR – strefa jasna, DR – strefa ciemna, IC – kora wewnętrzna, FDC – komórka dendrytyczna, PCV – żyłka, IDC – komórka spletająca, MC – sznur rdzeniowy.

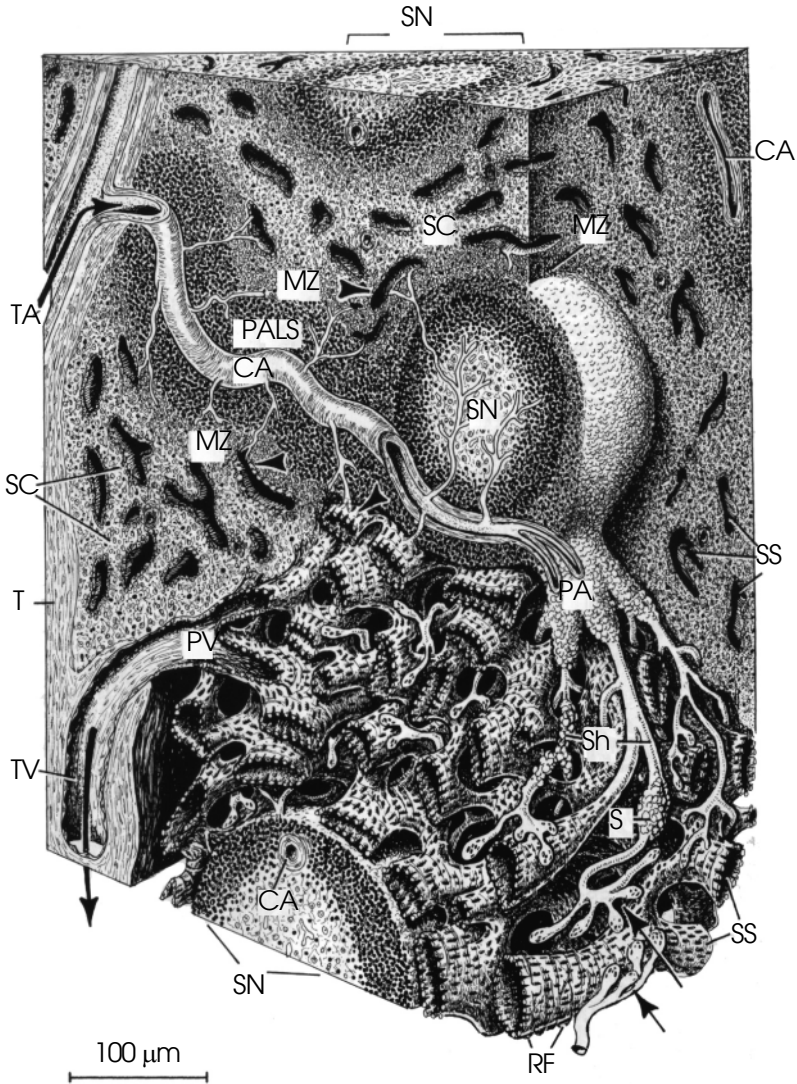
Węzły chłonne rozprzestrzenione w całym organizmie stanowią jego pierwszą linię obrony przed inwazją różnego rodzaju mikroorganizmów, przesączają bowiem chłonkę docierającą do nich z tkanek, są także miejscem namnażania limfocytów oraz miejscem reakcji immunologicznych.

Węzeł chłonny ma kształt kulisty lub nerkowaty, różną wielkość (kilka mm – 1 cm) i otoczony jest łącznotkankową torebką, która wnika do wnętrza węzła (ryc. 11.1). Wewnątrz torebki i pomiędzy beleczkami łącznotkankowymi znajduje się zrąb węzła, który stanowi tkanka siateczkowata, w jej oczkach znajdują się przede wszystkim limfocyty oraz komórki dendrytyczne i makrofagi. Siateczka zrębu jest pod torebką oraz przy beleczkach łącznotkankowych wyraźnie luźniejsza i tędy właśnie może przez węzeł przepływać chłonka. Te obszary miąższu węzła nazywamy **zatokami**, odpowiednio: pod torebką – **brzeźnymi**, wzdłuż beleczek – **promienistymi**, które przechodzą w **rdzenie**. W miąższu węzła wyróżniamy **korę** i **rdzeń**. **Kora** węzła leżąca pod torebką zawiera zgrupowania limfocytów nazywane **grudkami chłonnymi**. Są to twory kuliste, o średnicy 1–2 mm. Część środkowa grudki barwi się jaśniej, gdyż zawiera komórki z obfitą cytoplazmą i dużym jądrem (limfoblasty), jest miejscem rozplemu limfocytów, dlatego nazywana jest **centrum rozmnażania**. Obok limfocytów ważnym czynnościowo składnikiem grudek są **komórki dendrytyczne**. Tworzące grudkę limfocyty to głównie limfocyty B, natomiast ta część kory, która graniczy z rdzeniem zawiera głównie limfocyty T – jest strefą grasiczozależną. Tworzące grudkę chłonną limfocyty to głównie limfocyty B, natomiast ta część kory, która graniczy z rdzeniem, określana jako strefa podkorowa, zawiera głównie limfocyty T, dlatego należy do stref grasiczozależnych. Łączy się z **rdzeniem** tworzącym pasma rdzenie, które obok limfocytów mogą zawierać niekiedy liczne komórki plazmatyczne. Znajdują się tu również komórki określone jako **komórki splatające**, które odpowiadają komórkom dendrytycznym w grudkach, a więc należą także do APC.

Chłonka dociera do węzła, od jego strony wypukłej, naczyniami limfatycznymi doprowadzającymi i po przepłynięciu przez system zatok węzła opuszcza go od strony wneli naczyniami odprowadzającymi.

Naczynia krwionośne docierają do węzła chłonnego od strony jego wneli i rozgałęziając się w beleczkach dociera do jego wnętrza, tworząc sieć naczyń włosowatych w grudkach chłonnach, w strefie podkorowej i pasmach rdzennych. Krew zbierana jest w żyłki i przez wnelę odprowadzana z węzła. Limfocyty odprowadzane przez naczynia limfatyczne z wneli węzła trafiają do naczyń limfatycznych o coraz większej średnicy i ostatecznie do układu żylnego. Mogą one jednak wrócić do węzła, drogą krwionośną, a miejscem wniknięcia do miąższu węzła są żyłki w strefie podkorowej o charakterystycznym wysokim (sześciennym) śródbłonku, określane skrótem **HEV** (ang. *high endothelial venule*). Proces przechodzenia limfocytów z układu naczyń limfatycznych do krążenia krwi, a na obszarze węzła, poprzez HEV znowu do układu chłonnego, z szansą na powrót do krwi nazywamy **recyrkulacją limfocytów**. W procesie tym zasadniczą rolę odgrywają cząsteczki adhezyjne. Na limfocytach nazywane są receptorami zasiedlania, a na powierzchni śródbłonka – adresynami naczyniowymi. Receptory zasiedlania to cząsteczki: LAM-1 i CD44, natomiast adresyny to: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 oraz ELAM-1 (selektyna E).

11.3.2. ŚLEDZIONA



Ryc. 11.3. Mięsz śledziony. Mięsz biała i czerwona.

PALS – mięsz biała okołonacyniowa, CA – tętniczka środkowa, SN – grudka chłonna, SS – zatoki śledzionowe, RF – włókna siateczkowe, SC – sznury śledzionowe, MZ – strefa brzeżna, TA – tętnica bełczkowa, T – bełczka łącznotkankowa, PA – tętniczki pędzelkowe, Sh – tętniczki z osłonką, S – osłonka, PV – żyła miąższowa, TV – żyła bełczkowa (z R. V. Krstić, Human microscopic anatomy, 1991).

O ile węzły chłonne odgrywają rolę w przesączaniu chłonki to narządem limfatycznym, który spełnia podobną rolę w stosunku do krwi jest **śledziona**. Podobnie jak w węzle mogą powstawać tu nowe limfocyty oraz mogą być wytwarzane przeciwciała. Ponadto niszczone są tutaj stare erytrocyty i płytki krwi. Śledzionę otacza silna torebka zbudowana z tkanki łącznej włóknistej. Tkanka ta wnika do wnętrza narządu w postaci beleczek. Miąższ śledziony tworzą tzw. **miazga czerwona i miazga biała** (ryc. 11.2). Zrąb śledziony stanowi tkanka siateczkowata oraz liczne komórki dendrytyczne i makrofagi. W miazdze czerwonej w oczkach zrębu znajdują się liczne erytrocyty, które nadają jej właśnie kolor czerwony. Erytrocyty przenikają do miazgi czerwonej z naczyń włosowatych zatokowych zwanych **zatokami śledzionowymi**. Są to szerokie (do 100 μm) naczynia, rozgałęziające się, wysłane komórkami śródbłonna o właściwościach żernych. Nie przylegają do siebie i brak jest błony podstawnej, natomiast oplatają je pętlami włókna siateczkowe. Krew dociera do zatok przez **tętniczki pędzelkowe**, które na pewnym odcinku nie mają w błonie środkowej komórek mięśniówki gładkiej a otoczone są **osłonką (Schweiggera–Seidla)** utworzoną z makrofagów. Tętniczki pędzelkowe są rozgałęzieniami **tętniczek pozabeleczkowych**, które są przedłużeniem **tętnic beleczkowych** docierających do wnęki w beleczkach łącznotkankowych. Tętniczki pozabeleczkowe otoczone są mankietem komórek tkanki limfoidalnej, przy czym komórki bezpośrednio otaczające naczynie, które nazywamy **środkowym**, to limfocyty T, a więc jest to strefa grasiczozaletna. Obwodowo od limfocytów T znajdować się mogą grudki chłonne zawierające tak jak i w węzłach głównie limfocyty B. Otaczająca naczynia tkanka limfoidalna, zarówno zawierająca limfocyty T jak i B to **miazga biała śledziony**. Od tętniczki centralnej przebiegającej przez zgrupowania miazgi białej, odchodzą unaczyniające tę miazgę naczynia włosowate, które na obwodzie miazgi przechodzą w naczynia zatokowe tworzące tzw. **strefą brzezną**. Tutaj ma, podobnie jak w HEV węzłów, następować powrót limfocytów z krążenia do tkanki limfatycznej. Krew z zatok śledzionowych zbierana jest przez żyłki, które przechodzą do żył beleczkowych biegnących do wnęki narządu.

11.3.3. MIGDAŁKI

Grudki chłonne występują w organizmie licznie również poza węzłami chłonnymi i śledzioną. Ich nagromadzenie w błonie śluzowej obserwujemy w układzie pokarmowym oraz na jego „skrzyżowaniu” z układem oddechowym. Tworzą one w gardle oraz nosogardzieli migdałki. Parzyste **migdałki podniebienne**, będące największym nagromadzeniem grudek, pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, który to nabłonek wnika w głąb migdałka tworząc tzw. **krypty**, często rozgałęzione; **migdałek językowy**, zlokalizowany na nasadzie języka to nieduże nagromadzenie grudek, pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, natomiast również pojedynczy **migdałek gardłowy**, zlokalizowany na górnej ścianie gardła pokrywa nabłonek **wielorzędowy migawkowy**.

Składniki układu chłonnego, głównie grudki chłonne związane z błonami śluzowymi określane są skrótem **MALT** (od ang. *mucosa – associated lymphoid tissues*), obejmuje on składniki układu chłonnego związane z układem oddechowym określane skrótem **NALT** (od ang. *nasal – associated lymphoid tissues*) i **BALT** (od ang. *bronchus – associated lym-*

phoid tissues) oraz związane z układem pokarmowym **GALT** (od ang. *gut – associated lymphoid tissues*). Podobnie składniki układu chłonnego związane ze skórą określa się skrótem **SALT** (od ang. *skin – associated lymphoid tissues*) lub **SIS** (od ang. *skin immune system*). Składniki układu chłonnego związane z błonami śluzowymi oraz ze skórą ze względu na lokalizację, stanowią wraz z pokrywającymi nabłonkami zasadniczą barierę zabezpieczającą wewnątrz organizmu przed inwazją mikroorganizmów i pasożytów. Ilościowo stanowią również istotną część układu chłonnego, określaną także jako jego **część nieotorbiona**.