

Ю. И. Бородин¹, О. В. Горчакова¹, В. Н. Горчаков^{1, 2}

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЛИМФОИДНЫЕ СТРУКТУРЫ: ОБРАЗОВАНИЕ И ФУНКЦИЯ

¹ Лаборатория функциональной морфологии лимфатической системы (зав. — проф. В. Н. Горчаков), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии», г. Новосибирск; ² кафедра фундаментальной медицины (зав. — проф. А. Г. Покровский), Новосибирский государственный университет

Вопрос образования новых лимфоидных структур (неолимфогенез) является довольно спорным и широко обсуждаемым в литературе. В норме лимфоидные органы возникают лишь в процессе развития плода (органогенез), однако при длительных хронических воспалительных процессах, длительно незаживающих ранах, аутоиммунных заболеваниях, онкопатологии обнаружено спонтанное образование новых лимфоидных структур. К структурам периферических лимфоидных образований относят лимфоциты, расположенные одиночно и в виде скоплений (инфильтрат), лимфоидные узелки и лимфатические узлы. Продemonстрированы морфогенез компонентов лимфоидной ткани и возможность создания искусственных лимфоидных структур, воспроизводящих функцию естественных. Важную роль в развитии лимфоидных структур играют медиаторы воспаления, цитокины семейства лимфотоксинов, фактор некроза опухоли. Описаны возможности протезирования функции лимфоидных структур для активации защитных функций в организме.

Ключевые слова: лимфатическая система, лимфоидная ткань, неолимфогенез, лимфатический узел, лимфоидный узелок

Лимфоидная ткань и ее организация постоянно привлекают внимание морфологов, физиологов, иммунологов. Особый интерес представляют вопросы образования периферической лимфоидной ткани и ее защитная роль в существующем функциональном комплексе «лимфатическая система — лимфоидная (иммунная) система» при формировании иммунного статуса организма [2–4, 12, 21, 39]. Настоящий обзор посвящен систематизации сведений об образовании новых лимфоидных структур в ходе развития и при патологических состояниях, а также факторам, влияющим на эти процессы.

Периферические или вторичные лимфоидные органы включают лимфатические узлы, селезенку, скопления диффузной лимфоидной ткани в слизистой оболочке внутренних органов (агрегированные лимфоидные узелки — ЛУ, миндалины) [20, 22–24, 28, 49]. Основной структурной и функциональной единицей лимфоидной (иммунной) системы является лимфоцит. Большинство лимфоцитов постоянно циркулируют из крови в ткани и обратно, накапливаясь в лимфоидных органах. Лимфоциты могут находиться как поодиночке, так и образуя скопления (инфильтрат), а также входя в состав лимфоидной ткани, представленной единичными или агрегированными ЛУ с герминативными центрами и без них. Эктопические очаги скопления иммунокомпетентных клеток иногда называют третичными лимфоидными «органами» [41]. Последние в отличие от вторичных могут исчезать после прекращения воздействия антигенов.

К периферическим лимфоидным образованиям относят единичные лимфоциты и их скопления (инфильтрат), ЛУ (фолликул), агрегированные ЛУ (*noduli lymphatici aggregati*), неинкапсулированные лимфатические узлы [20, 22–24,

28, 49], часто рассматривая их как стадии образования лимфатических узлов *de novo* [24, 32, 36, 37].

В описании периферических лимфоидных структур выделяют инфильтрацию лимфоидными клетками соединительнотканной основы органа, получившей название «лимфоцитарной инфильтрации», «лимфоидно-клеточного инфильтрата» [11], а также лимфоидные (неолимфоидные) скопления (узелки), *neolymphoid aggregates* [4, 18, 51], которые могут рассматриваться как отдельные лимфоидные образования, так и в составе «лимфоцитарно-тканевой ассоциации», подразумевающей ассоциированную со слизистыми оболочками лимфоидную ткань (MALT) [35]. В свою очередь они могут быть факультативными, временными лимфоидными структурами [2, 12, 18], возникающими при патологических процессах в органах, где в норме лимфоидная ткань отсутствует. Появление их — это проявление компенсаторно-приспособительной реакции и связано с реактивными изменениями лимфоидной ткани в ответ на различные воздействия на организм. Например, ЛУ формируются в портальных трактах печени при хроническом вирусном гепатите, щитовидной железе при аутоиммунном тиреоидите и в других органах при различных заболеваниях [4, 5, 18, 40, 41, 47, 48, 62–65].

Для характеристики лимфоидных структур используют термины «новообразование» и производные от него — «неогенез лимфоидной ткани» [19], «лимфогенез», или «неолимфогенез» [6–8], хотя последний обозначает образование лимфы, а не лимфоцитов, реже «неолимфоаденогенез» [50]. Следует помнить, что чаще всего понятие «новообразование» отождествляется с опухолевым процессом, применительно к

Сведения об авторах:

Бородин Юрий Иванович (e-mail: lymphology@niikel.ru), Горчакова Ольга Владимировна (e-mail: ovgor@inbox.ru), лаборатория функциональной морфологии лимфатической системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, 630060, г. Новосибирск-60, ул. Тимакова, 2

Горчаков Владимир Николаевич (e-mail: vgorchak@yandex.ru), кафедра фундаментальной медицины, Новосибирский государственный университет, 630090, г. Новосибирск-90, ул. Пирогова, 2

лимфоидной системе — с лимфомами, источником которых могут быть клетки-предшественники (бласты) и зрелые клетки, ставшие атипичными в процессе дифференцировки в отношении характера роста и передающие эти свойства при последующем делении. Большинство лимфом состоят из В- и Т-лимфоцитов и имеют моноклональный характер, что помогает отличить лимфомы от реактивных состояний, которые являются поликлональными. На этом принципе базируется молекулярно-генетическое разделение лимфом и реактивных состояний, характеризующихся формированием лимфоидных образований в виде скопления лимфоцитов и ЛУ [17].

Третичные лимфоидные структуры как результат реактивных состояний. В практической медицине одной из задач является дифференциация реактивных скоплений клеток лимфоидного ряда (или лимфоидно-клеточных инфильтратов) от опухолевого процесса. Трудности их отличия могут быть обусловлены и тем, что термином «лимфома» обозначают еще и образования, возникшие в результате реактивных процессов (так называемая простая лимфома, *lymphoma simplex*), представляющих собой ограниченный инфильтрат из лимфоидных клеток без признаков атипии, морфологически идентичный ЛУ с более или менее выраженными герминативными центрами.

С иммунологической точки зрения, большинство реактивных процессов протекают с вовлечением многочисленных поликлональных лимфоцитов. В лимфоидной ткани имеются зоны с преимущественным содержанием В- или Т-лимфоцитов. В реактивных условиях каждый компонент может увеличиваться или уменьшаться, что приводит к изменению всей структуры при формировании иммунного ответа. Первоначальное появление скоплений лимфоцитов без четких границ можно рассматривать как диффузную, или предузелковую, стадию формирования периферических органов иммуногенеза. Такие скопления лимфоидной ткани, состоящие из лимфоцитов, образуются в период внутриутробного развития человека на месте будущих миндалин, агрегированных ЛУ, лимфатических узлов, а также в постнатальном периоде онтогенеза в стенке пищевода, дыхательных и мочевыводящих путей и других органов.

В течение жизни происходит усложнение защитной функции структур лимфоидной ткани [34]. Мелкие диффузные скопления лимфоидной ткани (предузелки) как бы уплотняются, приобретают четкие границы, в них формируется ретикулярная строма в ассоциации с лимфоцитами, что приводит к образованию ЛУ, в том числе и с герминативными центрами [30, 34, 38], появление последних является свидетельством высокой степени дифференцировки иммунной системы. Герминативные центры образуются в ЛУ при длительно действующих или сильных антигенных воздействиях. Следует отметить, что ЛУ органами, как таковыми, не являются [30].

При некоторых патологических состояниях длительно существующие воспалительные клеточные инфильтраты трансформируются в структуры, напоминающие по функции и архитектуре ЛУ [40–42]. Накопление моноклеарных клеток может быть вызвано хроническим воспалением, опухолевым процессом, инфекцией или аутоиммунными реакциями, а также связано с образованием новых лимфоидных структур [53]. Они напоминают нормальные лимфоидные «органы», развитие которых заканчивается после рождения, с сегрегацией в зонах Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, лимфатических сосудов и посткапиллярных венул. При лимфоидном органогенезе активация стромальных клеток приводит к высвобождению молекул, которые контролируют

процессы восстановления, распространения и выживания лейкоцитов. Так, хроническое воспаление, вызванное инфекцией, аутоиммунной или иной, неизвестной причиной, приводит к накоплению экстранодальной лимфоидной ткани, что может предшествовать возникновению MALT-лимфомы [11]. Образование лимфоидных структур может возникать и спонтанно [31, 62]. Примеры таких ситуаций, когда воспаление сохраняется длительно, а возникающий при этом лимфоидный инфильтрат приобретает вид нового лимфоидного «органа», — это лимфоидные скопления (ЛУ) при болезни Хашимото (аутоиммунный тиреоидит) у человека или тиреоидитах у крыс, лимфоидные инфильтраты в тимусе при миастении, в синовиальной оболочке суставов при ревматоидном артрите, хронической реакции отторжения трансплантата в пересаженных органах [40–42, 58, 61].

Для пожилого и старческого возраста характерно увеличение лимфоидных инфильтратов в строме, расцениваемых многими авторами как проявление аутоиммунных процессов, нарастающих с возрастом [14, 35]. При исследовании секционного материала показано, что у людей старше 40 лет, как правило, у женщин, в 25% случаев в щитовидной железе обнаруживаются лимфоидные инфильтраты, состоящие в основном из зрелых лимфоцитов [13, 27]. Происхождение лимфоидных инфильтратов в щитовидной железе и их значение не совсем ясное. Их появление связывают с нарушением тканевого обмена и не рассматривают как признак воспаления [27]. Известно, что некоторые болезни имеют аутоиммунный генез, обусловленный потерей толерантности лимфоцитов к «собственным» антигенам, что характерно для пожилого и старческого возраста.

Лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки желудка имеет место при разновидности хронического гастрита — лимфоцитарном гастрите. Полагают, что это своеобразная иммунопатологическая реакция слизистой оболочки желудка на ее обсеменение *Helicobacter pylori*, которая исчезает при излечении [56].

В ответ на повреждение наблюдается формирование ЛУ (или «неолимфоидных агрегатов»), которые рассматриваются как временные структуры лимфоидной ткани [2]. Их описывают в печени при экспериментальном ожирении и коррекции мелатонином, в почке при хроническом нефрите и в других органах и тканях при разных заболеваниях [4, 5, 11, 17, 18, 40–42, 46–48, 56, 58, 61–65].

Подобные эктопические скопления иммунокомпетентных клеток (так называемые третичные лимфоидные «органы» [41]) могут состоять из дискретных Т- и В-клеточных зон, фолликулярных дендритных клеток, специализированных посткапиллярных венул и лимфатических сосудов. В отличие от лимфатических узлов третичные лимфоидные образования не инкапсулируются, что предполагает непосредственное взаимодействие иммунокомпетентных клеток с антигенами окружающих тканей. Такое расположение и строение позволяют осуществлять антигенную презентацию наивным Т- и В-лимфоцитам в непосредственной близости от места предполагаемого внедрения инфекционного агента, предотвращая его диссеминацию [57].

Формирование третичных лимфоидных образований происходит под влиянием тех же хемотаксических молекул, которые участвуют в развитии обычных лимфатических узлов. В экспериментах на животных показано, что при развитии лимфоидных образований отмечается высокий уровень фактора некроза опухоли (ФНО α) и интерлейкина-17А (ИЛ-17А), индуцирующих экспрессию аттрактантов для Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток — хемокинов CXCL12,

CXCL13, CCL19 и CCL21 [41, 43, 55, 57]. Продукция клетками хемоаттрактантов приводит к миграции наивных Т-лимфоцитов в образованные лимфоидные структуры, где может осуществляться презентация антигена дендритными клетками, приводящая к появлению функционально зрелых эффекторных Т-лимфоцитов [43–45].

Развитие лимфоидных образований и воспаление имеют много общего. Ключевую роль играют медиаторы воспаления, а также цитокины семейства лимфотоксинов и ФНО α [42, 59]. Исследования, проведенные на животных, полученных с помощью генной инженерии, показали, что цитокины и хемокины, являющиеся медиаторами воспаления и иммунного ответа, одновременно играют важную роль в неогенезе лимфоидной ткани на этапе создания лимфоидной ниши в матриксе соединительной ткани [41]. Создание этой ниши для поступающих клеток опосредуется компонентами внеклеточного матрикса, молекулами адгезии, цитокинами и хемокинами. ФНО α и лимфотоксин- α (LT- α) экспрессируются кровеворотными клетками и играют важную роль в активации цитокинов и хемокинов в мезенхимальных, стромальных и эндотелиальных клетках [41]. В поддержании микроархитектуры лимфоидной ткани цитокины воспаления, семейства ФНО α и LT- α тесно взаимодействуют с гомеостатическими хемокинами CXCL13, CCL21, CCL19 и CXCL12 [54].

Исследования хемокинов и их рецепторов у мышей привели к пониманию молекулярных и межклеточных взаимодействий, которые лежат в основе неогенеза лимфоидной ткани [42]. Так у трансгенных мышей с гиперэкспрессией лимфоидных хемокинов или LT- α происходит развитие органоспецифических лимфоидных образований. Известно, что повышенная экспрессия ФНО α у животных также приводит к образованию новых лимфоидных структур и развитию хронических воспалительных реакций [40–42].

ЛУ особенно с герминативным центром при локализации вне лимфатического узла рассматриваются как элементы новообразования [6–8]. Появлению первичных ЛУ всегда предшествует круглой или овальной формы скопление лимфоцитов в матриксе соединительной ткани. В ответ на действия антигенов увеличивается их размер и в них образуются маргинальная зона и герминативный центр, что приводит к формированию вторичных ЛУ. В дальнейшем могут наблюдаться регресс и постепенное исчезновение ЛУ.

Среди лимфоидных образований особо выделяют периваскулярные ЛУ, имеющие особенности строения и морфологически изменяющиеся с возрастом [22, 23, 30, 38]. Первоначально периваскулярные ЛУ образуются вокруг лимфатических капилляров или венул в виде скоплений лимфоидных клеток. В последующем в них появляются герминативные центры и сосудистая сеть. Периваскулярные ЛУ поддерживают иммунный гомеостаз, образуя систему быстрого ответа на антиген, который циркулирует в крови или лимфе.

Для реализации адаптивного иммунного ответа требуется участие вторичных лимфоидных органов, в том числе и лимфатических узлов. Количество вторичных лимфоидных органов, формирующихся в процессе эмбриогенеза, ограничено и не всегда позволяет эффективно развить иммунный ответ на антигенную стимуляцию [6, 57]. Подтверждением адаптационных процессов служит появление крупных лимфоидных скоплений — ЛУ [6]. Не безучастны в этом отношении и лимфатические узлы, неотъемлемой составной частью которых являются ЛУ, которые появляются незадолго до рождения или вскоре после него при антигенном воздействии. ЛУ в периферических лимфоидных органах рассматриваются как признак морфологической зрелости

органов иммунной системы и их готовности выполнять защитные функции. Необходимо отметить, что после полихимиотерапии в лимфатических узлах имеет место дистопия ЛУ с герминативными центрами и без них [1, 15, 16]. При этом ЛУ располагаются не только в корковом веществе, но и в центре паракортикальной зоны, на ее границе с мозговым веществом и даже в самом мозговом веществе. Это доказано иммуногистохимическим методом при использовании антител к CD38, которые специфичны для зрелых клеток В-линии (плазмочиты и плазмобласты). CD38-позитивные клетки отсутствуют в ЛУ, расположенных в области мозговых тяжей, что указывает на их новообразование в мозговом веществе в условиях полихимиотерапии [16]. Усиление пролиферации лимфоцитов в результате озono- и фитотерапии сопровождается образованием ЛУ как в субкапсулярной зоне, так и за ее пределами, в частности, в области мозговых тяжей лимфатического узла, претерпевшего возрастные изменения [9, 50].

Неогенез лимфатических узлов. Вопрос образования новых лимфатических узлов является довольно спорным и широко обсуждается в литературе [20, 29, 32, 33, 36, 37]. Известно, что лимфатический аппарат человека, включающий, прежде всего, лимфатические узлы, формируется внутриутробно. Морфогенез лимфатических узлов описан достаточно подробно. Образование их связано с количеством в различных регионах и около органов [10, 28]. В расширяющийся просвет эмбриональных лимфатических сосудов вместе с их эндотелием инвагинируют прилежащие кровеносные сосуды с более толстыми стенками. В межсосудистой соединительной ткани при такой инвагинации постепенно накапливаются лимфоциты. Сходным образом можно представить морфогенез ЛУ и агрегированных ЛУ [20].

Закладка первых лимфатических узлов происходит у эмбрионов человека в период 5–8 нед. Они появляются в виде скоплений мезенхимы по ходу лимфатических сосудов. Вскоре из мезенхимы образуется ретикулярная ткань, составляющая строму органа. В это место мигрируют лимфоциты и формируются скопления — первичные ЛУ без герминативного центра. Одновременно появляется подразделение органа на корковое и мозговое вещество. Анатомически сформированными лимфатические узлы становятся у 8–10-недельных плодов. Сроки формирования лимфатических узлов могут варьировать, и появление их закладок в отдельных областях тела человека может происходить в различные периоды внутриутробного развития, вплоть до рождения и даже после него.

В пренатальном онтогенезе лимфатические узлы проходят 3 стадии структурных изменений, сменяющих постепенно друг друга: на I стадии появляется скопление лимфоидных клеток в соединительной ткани (первичная дифференцировка), на II стадии происходит образование краевого синуса и соединительнотканной капсулы; на III стадии (вторичная дифференцировка) формируются корковое и мозговое вещество, ЛУ, промежуточные синусы, мозговые тяжи [32].

Лимфатические узлы — весьма реактивные структуры, и их конструкция перестраивается в течение всей жизни. Большинство исследователей считают, что основой для их развития является сплетение лимфатических сосудов [10, 21, 28]. По мере увеличения возраста человека количество лимфатических узлов уменьшается в 1,5–2 раза в силу инволюции лимфоидной ткани. Оно может уменьшаться за счет сращения двух узлов, расположенных рядом, в более крупный лимфатический узел, что происходит у людей старшего возраста.

У новорожденных крыс отмечено слияние мелких лимфатических узлов, что обуславливает их вытянутую форму [25, 26, 29]. При этом нельзя признать существование общего лентовидного брыжеечного лимфатического узла у новорожденной крысы, так как есть постепенно дифференцирующаяся общая фетальная закладка — цепочки лимфоидных зачатков лимфатических узлов [22, 23]. Укрупнение последних происходит при одновременном уменьшении их числа в топографической группе.

В норме лимфоидные органы, в том числе и лимфатические узлы, возникают лишь в период развития плода (органогенез) и в процессе жизни не обновляются, не регенерируют [24, 28], а со временем претерпевают жировую дистрофию и склерозирование [7, 8, 24, 28], что ведет к снижению дренажно-детоксикационной и иммунной функций лимфатической системы. На этапе позднего онтогенеза может происходить не слияние, а фрагментация лимфатических узлов, что приводит к увеличению их числа на фоне прогрессирующей атрофии лимфоидной ткани [9, 50].

Новые лимфатические узлы возникают спонтанно при хронических воспалительных процессах, длительно незаживающих ранах, аутоиммунных заболеваниях [56, 62–64]. Активация и образование новых лимфатических узлов (неолимфогенез) связаны в основном с развитием рака [7, 8] и применением противоопухолевой терапии [1, 15, 16, 19]. Реакция лимфатических узлов при неопластическом поражении идет по двум путям. Первый — проявляется гиперплазией ретикулярных и лимфоцитарных элементов, увеличением герминативных центров в ЛУ, расширением синусов, второй — компенсаторными процессами, для которых характерно изменение или извращение токов лимфы. Наряду с этим, возможно образование лимфатических узлов *de novo* (в том числе в местах их необычного расположения) как проявление компенсации нарушенного лимфообращения и сниженной иммунной функции.

Эктопический неолимфогенез, в частности, наблюдается при раке молочной железы, когда происходит блок «сторожевого» подмышечного лимфатического узла [7, 8]. При этом были обнаружены новые анатомические структуры узловой формы, которые на срезе напоминали лимфатические узлы при отсутствии ворот и четкой дифференцировки внутренней структуры на корковое и мозговое вещество. Эти вторичные, или вновь образованные, лимфатические узлы имели 1 или 2 приносящих сосуда и один выносящий. Образование новых лимфатических узлов происходит с обязательным участием лимфатических сосудов [32]. Факт локализации мелких лимфатических узлов за пределами крупного узла является свидетельством их новообразования.

В ходе проведенного анализа экспрессии генов хемокинов и их рецепторов при лимфоидном неоорганогенезе выявлено повышение экспрессии генов CCL16, XCR1, CYFIP2, TNFSF14 [8]. Предполагается, что эти молекулы продуцируются не только макрофагами и Т-лимфоцитами, но и другими клетками, природу которых предстоит выяснить. Возможно, выработка цитокина семейства фактора некроза опухоли (TNFSF14) активированными лимфоцитами и макрофагами привлекает лимфоциты и макрофаги с последующим запуском каскада взаимодействий хемокинов (CCL16, XCR1) и их рецепторов, что приводит к эктопическому образованию лимфатических узлов.

Стимуляция неолимфогенеза и протезирование функции лимфоидной ткани. Интерес исследователей к созданию средств и способов, стимулирующих неолимфогенез [8, 9, 19, 50–52, 60], довольно высок. Это связано со снижением

иммунной функции, развитием иммунодефицита при утрате лимфоидных образований в результате инволюции лимфоидной ткани и хирургического удаления лимфатических узлов. При этом возникает необходимость инициировать образование лимфоидных структур (ЛУ, лимфатических узлов), что определяет новое научное направление в лимфологии.

Для стимуляции неолимфогенеза используют препарат «Олипифат», который получен из лигнина и содержит гуминовые соединения [19]. Его свойства, в частности, индукцию неогенеза лимфатических узлов в мышечной ткани животных связывают с продуктами глубокого гидролиза лигнина [19]. Этот процесс идентичен по ключевым механизмам процессу неогенеза лимфоидной ткани при аутоиммунных заболеваниях и некоторых инфекциях [5, 11, 17, 18, 46, 47, 56, 58, 61–65], но имеет другой инициирующий фактор. Эффект препарата «Олипифат» обусловлен развитием местной тканевой реакции на введенное вещество. Наличие зоны некроза привлекает лимфоциты и макрофаги к месту его введения и их активацию. Это приводит к интенсивной выработке активированными лимфоцитами и макрофагами цитокинов семейства фактора некроза опухоли, а последующий каскад взаимодействий цитокинов влечет за собой эктопическое образование лимфатических узлов [19].

Исследована возможность образования нового лимфатического узла при введении гомогената брыжеечного узла в печень [8]. К концу 1-го месяца в печени методом компьютерной томографии были обнаружены очаговые образования, представленные лимфоидной тканью. Полученные данные свидетельствуют в пользу неолимфогенеза в эксперименте [8].

С возрастом в лимфатических узлах происходят утолщение капсулы и трабекул, увеличение содержания соединительной ткани, замещение паренхимы жировой тканью. Узлы, претерпевшие возрастные изменения, становятся непроходимыми для лимфы. Считается, что регенерация их возможна при условии, если сохранены приносящие и выносящие лимфатические сосуды и, хотя бы частично, ретикулярная ткань, пролиферация клеток которой сопровождается заселением стволовыми клетками и их последующей дифференцировкой. Вероятность появления новых лимфатических узлов повышается в пожилом и старческом возрасте при использовании лимфотропных технологий озono- и фитокоррекции [9, 50]. Это происходит путем фрагментации лимфатического узла за счет обособления вступающих отделов коркового вещества и усложнения структуры эктопированных ЛУ за пределами лимфатического узла. В структуре образованного лимфатического узла первоначально преобладает корковое вещество, в последующем дифференцируется и мозговое вещество. Значение данного факта заключается в расширении представлений о потенциальных возможностях лимфатической системы в пожилом и старческом возрасте и возможности реализовать лимфотропный эффект озono- и фитотерапии с повышением неспецифической резистентности организма посредством неолимфогенеза.

В литературе обсуждается возможность протезирования иммунной функции лимфоидной ткани. Доказано, что в некоторых случаях функцию лимфатического узла при его отсутствии может брать на себя печень [51]. В печени встречаются антигенпрезентирующие клетки и Т-лимфоциты, а также образуются неолимфоидные агрегаты (вторичные ЛУ) [51]. В таких структурах происходит активация клеток Т-киллеров и Т-хелперов, участвующих в дальнейшей стимуляции В-лимфоцитов, но из-за отсутствия необходимого для В-лимфоцитов микроокружения второй процесс у мышей

без лимфатических узлов не идет. Эти данные получены при изучении линии мышей (aly/aly), генетически лишенных лимфатических узлов [51]. Полагают, что сведения о «неолимфоидных агрегатах» могут стать весьма перспективным направлением в вакцинации и изменят представления об иммунном ответе.

Протезировать иммунную функцию пытаются посредством создания «искусственного лимфатического узла». В практической медицине используется композиция «искусственный временный лимфатический узел с ксенолимфоцитами» на основе сорбента СУМС-1 [3]. Для замещения и восстановления нарушенных функций собственного регионарного лимфатического узла при патологии композиция «искусственный временный лимфатический узел» помещается на раневую поверхность, например при ожогах. Сорбент за счет присущих ему физико-химических свойств обеспечивает транспортную и детоксикационную функции, а ксенолимфоциты, продуцируя биологически активные вещества, осуществляют иммунную регуляцию.

Проведена имплантация мышам искусственного лимфатического узла на основе коллагенового каркаса, инфильтрированного стромальными и дендритными клетками из тимуса [52, 60]. Стромальные клетки привлекают в искусственный узел Т- и В-лимфоциты здорового организма. Имплантация искусственного лимфатического узла мышам с нефункционирующей иммунной системой приводит к продукции иммунных клеток и их миграции. Полагают, что такая форма биоинженерии является значительным шагом на пути переноса целой иммунной системы пациенту для противодействия СПИДу и неопластическим процессам.

Таким образом, исследование особенностей морфогенеза компонентов лимфоидной ткани является предпосылкой для создания искусственных лимфоидных структур, воспроизводящих их функцию. Перспективным является поиск средств и способов, которые позволили бы скорректировать иммунологический статус организма при протезировании функций лимфоидной ткани путем активации неолимфогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

- Банул Н.В. Структура стенки тонкой кишки и ее лимфатического региона в условиях применения химиотерапевтических средств с последующей коррекцией экстрактом курльского чая в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
- Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. 2005. Т. 128, вып. 4. С. 25–28.
- Бородин Ю.И., Любарский М.С., Майбородин И.В. и др. Искусственный лимфатический узел // Морфология. 1999. Т. 116, вып. 6. С. 38–43.
- Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурлыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск: Манускрипт, 2012.
- Виноградова Е.В. Клинико-патоморфологический, ультраструктурный, иммуногистохимический и молекулярно-биологический анализ печени при хроническом гепатите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2015.
- Ганиева А.И. Структурная организация лимфоидной ткани в стенке слепой кишки после действия гипокинезии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2012.
- Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.
- Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш., Зайнуллин Ф.Ш. Экспериментальный опыт воспроизведения неолимфогенеза в печени // Материалы XVII Междунар. конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», 15–17 сентября 2010 г. Уфа: Башкирский ГМУ, 2010. С. 37–40.
- Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Возрастные изменения паховых лимфоузлов и их озон- и фито коррекция. Saarbrücken (Deutschland): Palmarium Academic Publishing, 2014.
- Гусейнов Т.С. Межорганные связи лимфатических сосудов грудной клетки // Вестн. лимфологии. 2009. № 1. С. 31–36.
- Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М. К вопросу о терминологии и принципах морфологической диагностики лимфопролиферативных процессов в слюнной железе // Клин. онкогематол. 2008. Т. 1, № 3. С. 200–205.
- Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012.
- Крайнова С.И., Крюкова И.В., Мкрмутова Н.А. и др. Стимуляция роста «нормальных» тиреоцитов лимфоцитами, инфильтрирующими ткань диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринологии. 2001. Т. 47, № 3. С. 3–5.
- Луговая Е.А. Взаимосвязь возрастных изменений структуры щитовидной железы и уровня микроэлементов у жителей Магадана: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Магадан, 2002.
- Майбородин И.В., Майбородин В.И., Позднякова С.В. и др. Дистопия лимфоидных фолликулов после полихимиотерапии как показатель регенерации лимфатических узлов // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти проф. М.Я. Субботина «Клинико-морфологические аспекты общепатологических процессов при социально-значимых заболеваниях». Новосибирск: изд. ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, 2004. С. 81–83.
- Майбородин В.И. Общие и специфические закономерности реакции лимфатических узлов различных регионов на неoadьювантную терапию при раке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2009.
- Мационис А.Э., Повилайтис П.Е., Петров А.В. Молекулярно-генетическое исследование клональности В- и Т-лимфоцитов в диагностике неходжкинских лимфом // Арх. пат. 2012. Т. 74, № 4. С. 57–62.
- Мичурина С.В., Васендин, Д.В., Ищенко И.Ю. Структурно-функциональные изменения в печени крыс Вистар с экспериментальным ожирением и коррекцией мелатонином // Изв. ТулГУ. Естественные науки. 2014. Т. 1, № 1. С. 291–299.
- Переверзева Э.Р. Патоморфологические аспекты прогнозирования побочного действия и специфической активности новых противоопухолевых препаратов и средств сопровождения цитостатической терапии в доклинических исследованиях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2007.
- Петренко В.М. Эволюция и онтогенез лимфатической системы. СПб.: СПбГМА, ДЕАН, 2003.
- Петренко В.М. Лимфатическая и лимфоидная системы: определение // Изв. ВУЗ. Поволжский регион. 2009. Т. 12, № 4. С. 12–19.

22. Петренко В.М. Морфогенез периваскулярных лимфоидных узелков // *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2011. Вып.3. С. 17–21.
23. Петренко В.М. О морфогенезе брыжеечных лимфатических узлов у новорожденных белой крысы // *Успехи соврем. естествознания*. 2011. № 9. С. 49–51.
24. Поступаленко А.В., Белова А.Г., Генадникова И.Н., Стрелка В.Е. Анатомо-физиологическое обоснование биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы // *Українськ. наук.-мед. молодіжний журн*. 2013, спеціальний випуск. С. 28–30.
25. Пугач П.В., Бреусенко Д.В., Свирич С.В., Надъярная Т.Н. Структурные изменения брыжеечных лимфатических узлов и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, как результат пренатального воздействия этанола // *Морфология*. 2010. Т. 137, вып. 4. С. 159–163.
26. Пугач П.В., Сысоева Н.Н., Круглов С.В. Особенности становления Т- и В-зон брыжеечных лимфатических узлов крыс в иммуногистохимическом аспекте // *Вестн. Северо-Западного гос. мед. ун-та им. И.И.Мечникова*. 2014. Т. 6, № 2. С. 23–28.
27. Раскин А.М. Аутоиммунные процессы в патологии щитовидной железы. Л.: Медицина, 1978.
28. Сапин М.Р., Борзяк Э.И. Внеорганные пути транспорта лимфы. М.: Медицина, 1982.
29. Свирич С.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс при воздействии алкоголя на систему «мать—плод»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.
30. Сырцов В.К., Волошин Н.А., Алиева Е.Г. Периферические органы иммунной системы // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Т. 24, № 1. С. 8–11.
31. Туманов А.В. Функция лимфотоксина в организации вторичных лимфоидных органов мыши: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003.
32. Угримова В.Е. Сроки закладки и способы формирования лимфатических узлов в брыжееках различных отделов толстой кишки человека // *Арх. анат.* 1981. Т. 81, вып. 9. С. 31–34.
33. Федько Е.В. Материалы к вопросу о лимфатическом дренаже генитальной сферы в нормальных условиях гемодинамики и при венозном застое: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1973.
34. Хлыстова З.С., Барышев Б.Б., Абду'Муратова Д.А. и др. Иммуноморфологические лимфоцитарно-тканевые ассоциации в переднем отделе пищеварительной системы у плода человека // *Арх. пат.* 2006. Т. 68, № 1. С. 28–30.
35. Хмельницкий О.К., Медведев Ю.А. Методологические подходы к морфологическим исследованиям эндокринной системы человека // *Арх. пат.* 1969. Т. 21, № 5. С. 15–26.
36. Цывьян-Шалагинова Д.С. О морфологии внутриорганной лимфатической системы молочной железы // *Вопросы анатомии сосудистой системы в норме и патологии*. Свердловск: Изд-во СГМИ, 1969. С. 79–90.
37. Цывьян-Шалагинова Д.С., Вихриев С.С. Реакция лимфатических узлов при раковых опухолях желудка и молочной железы // *Материалы XXX-годовой научной сессии Свердловского медицинского института*. Свердловск: Изд-во СГМИ, 1968. С. 286–287.
38. Чернышенко Л.В., Сушко А.А. Лимфатическая система в норме и патологии. Киев: Здоровье, 1973.
39. Шведавченко Л.И., Михайленко О.С. Лимфатическая система как часть иммунной системы или целостное образование // *Морфол. ведомости*. 2008. № 3–4. С. 147–148.
40. Alitalo K., Tammela T., Petrova T. Lymphangiogenesis in development and human disease // *Nature*. 2005. Vol. 438, № 7070. P. 946–953.
41. Aloisi F., Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 6, № 3. P. 205–217.
42. Bende R. van Maldegem F., van Noesel C. Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas // *Haematologica*. 2009. Vol. 94, № 8. P. 1109–1123.
43. Clark I.A. How TNF was recognized as a key mechanism of disease // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2007. Vol. 18, № 3–4. P. 335–343.
44. Dorner B.G., Dorner M.B., Zhou X. et al. Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting dendritic cells determines cooperation with CD8+ T-cells // *Immunity*. 2009. Vol. 31, № 5, № 20. P. 823–833.
45. Egawa G., Kabashima K. Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of skin-associated lymphoid tissues // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131, № 11. P. 2178–2185.
46. Firestein G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? // *Arthritis & Rheumatism*. 1996. Vol. 39, № 11. P. 1781–1790.
47. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. 9 ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. London: Elsevier Health Science, 2012, pars 9. P. 1035–1086.
48. Gaffey M.J., Ben-Ezra J.M., Weiss L.M. Herpes simplex lymphadenitis // *Am. J. Clin. Pathol.* 1991. Vol. 95, № 5. P. 709–714.
49. Ghielmini M., Montoto S. Лимфомы. Основы для практикующих врачей. Hertfordshire, UK, ESMO Press, 2012.
50. Gorchakova O.V., Gorchakov V.N. Lymphoadenogenesis as life-support process through prism of natural evolution and expediency at senile age. *Internationaler medizinischer Kongress & Fachmesse «Euromedica-2014»: Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation*, 5–6. Juni 2014. Hannover, 2014, S. 70–71.
51. Greter M., Helff T., Chow A. et al. GM-CSF controls nonlymphoid tissue dendritic cell homeostasis but is dispensable for the differentiation of inflammatory dendritic cells // *Immunity*. 2012. Vol. 36, № 6. P. 1031–1046.
52. Kobavashi Y., Kato K., Watanabe T. Synthesis of functional artificial lymphoid tissues // *Discovery Medicine*. 2011. Vol. 12, № 65. P. 351–362.
53. Kratz A., Campos-Neto A., Hanson M.S., Ruddle N.H. Chronic inflammation caused by lymphotoxin is lymphoid neogenesis // *J. Exp. Med.* 1996. Vol. 183, № 4. P. 1461–1472.
54. Luther S., Bidgol A., Hargreaves D. et al. Differing activities of homeostatic chemokines CCL19, CCL21, and CXCL12 in lymphocyte and dendritic cell recruitment and lymphoid neogenesis // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169, № 1. P. 424–433.
55. Manzo A., Bugatti S., Caporali R. et al. CCL21 expression pattern of human secondary lymphoid organ stroma is conserved

- in inflammatory lesions with lymphoid neogenesis // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 171, № 5. P. 1549–1562.
56. Mazzucchelli L., Blaser A., Kappeler A. et al. BCA-1 is highly expressed in *Helicobacter pylori*-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 104, № 10. P. R49–54.
57. Mebius R.E. Organogenesis of lymphoid tissues // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol. 3, № 4. P. 292–303.
58. Nasr I.W., Reel M., Oberbarnscheidt M.H. et al. Tertiary lymphoid tissues generate effector and memory T cells that lead to allograft rejection // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7, № 5. P. 1071–1079.
59. Nevalainen T.J., Groenroos J.M., Kallajoki M. Expression of group II phospholipase A2 in the human gastrointestinal tract // *Lab. Invest.* 1995. Vol. 72, № 2. P. 201–208.
60. Okamoto N., Chihara R., Shimizu C. et al. Artificial lymph nodes induce potent secondary immune responses in naive and immunodeficient mice // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, № 4. P. 997–1007.
61. Rangel-Moreno J., Hartson L., Navarro C. et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, № 12. P. 3183–3194.
62. Ruddle N.H. Lymphoid neo-organogenesis: lymphotoxin's role in inflammation and development // *Immunol. Res.* 1999. Vol. 19, № 2–3. P. 119–125.
63. Weyand C.M., Goronzy J.J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatic // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139, № 6. P. 505–515.
64. Weyand C.M., Fulbright J.W., Hunder G.G. et al. Treatment of giant-cell arteritis: Interleukin-6 as a biologic marker of disease activity // *Arthr. Rheum.* 2000. Vol. 43, № 5. P. 1041–1048.
65. Weyand C.M., Goronzy J.J., Liuzzo G. et al. T-cell Immunity in acute coronary syndromes // *Mayo Clin. Proc.* 2001. Vol. 76, № 10. P. 1011–1020.

Поступила в редакцию 01.07.2015

Получена после доработки 15.04.2016

Yu.I.Borodin¹, O.V.Gorchakova¹, V.N.Gorchakov^{1,2}

PERIPHERAL LYMPHOID STRUCTURES: FORMATION AND FUNCTION

The problem of the formation of new lymphoid structures (neolymphogenesis) is quite controversial and widely discussed in the literature. Under normal conditions, lymphoid organs arise only in the process of fetal development (organogenesis), however in long-standing chronic inflammatory processes, non-healing wounds, autoimmune diseases, oncologic pathology spontaneous formation of new lymphoid structures was noted. The structures of the peripheral lymphoid formations include the lymphocytes arranged singly and in clusters (infiltration), lymphoid nodules and lymph nodes. The morphogenesis of the components of lymphoid tissue and the possibility of creating artificial lymphoid structures, reproducing the function of the natural ones, is demonstrated. Important role in the development of lymphoid structures is played by mediators of inflammation, cytokines of the family of lymphotoxins, tumor necrosis factor. The possibilities of prosthetic substitution of the functions of the lymphoid structures are described for the activation of protective processes in the body.

Key words: *lymphatic system, lymphoid tissue, neolymphogenesis, lymph node, lymphoid nodule*

¹Laboratory of Functional Morphology of Lymphatic System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk; ²Department of Fundamental Medicine, Novosibirsk State University