



Универзитет у Крагујевцу
Факултет медицинских наука
Интегрисане академске студије медицине
Катедра за Хистологију и ембриологију

ЦИРКУЛАТОРНИ И ИМУНСКИ СИСТЕМ

шеста недеља наставе

ЦИРКУЛЯТОРНИ СИСТЕМ

Циркулаторни систем

- Чине га срце, крвни и лимфни судови.
- Главни транспортни систем у организму (преноси гасове, хормоне, факторе раста, антитела, ћелије итд.).
- Циркулаторни систем учествује у регулацији телесне температуре и у коагулацији крви.
- Дели се на **кардиоваскуларни** и **лимфни васкуларни систем.**

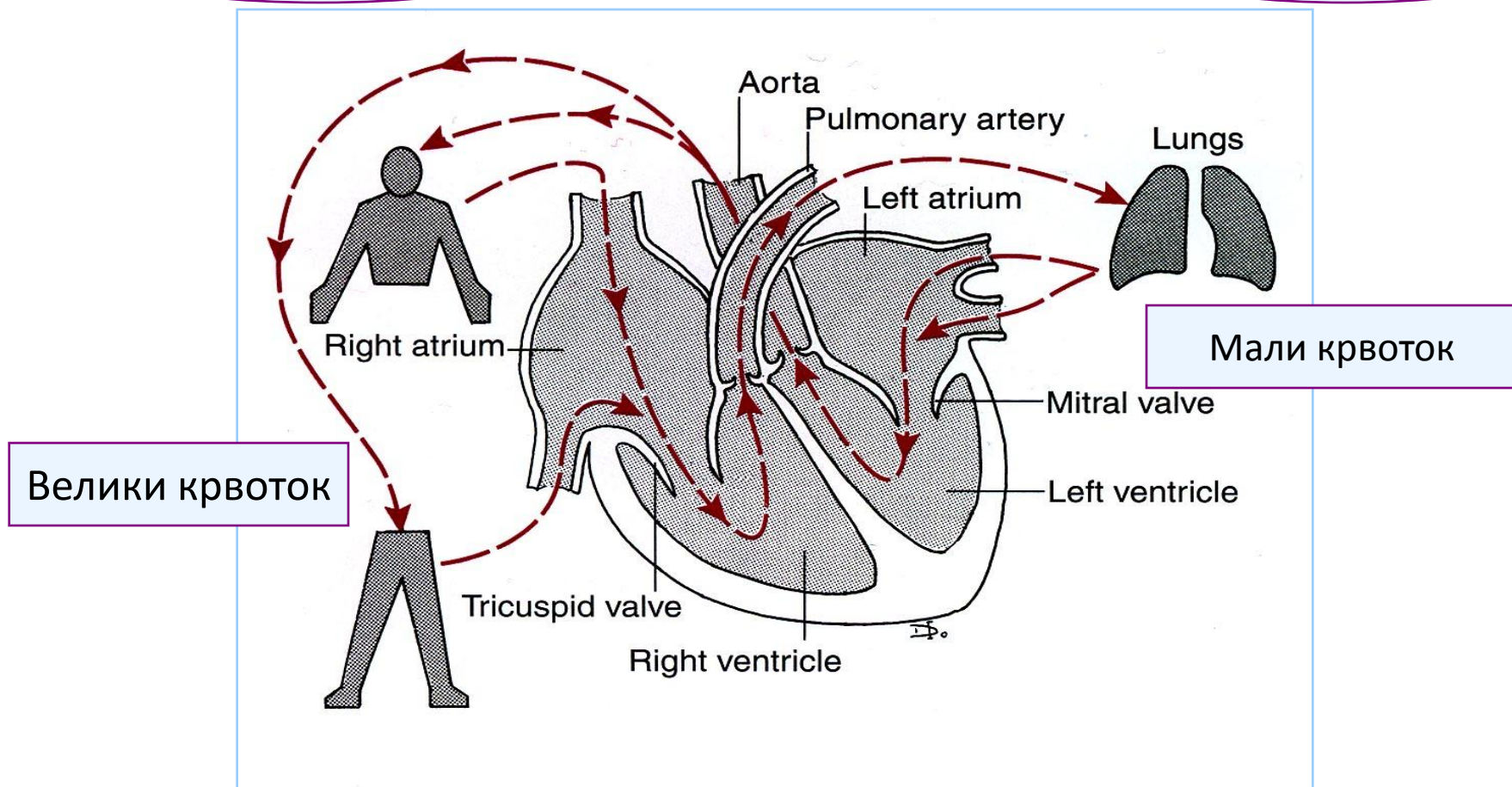
Циркулаторни систем

- Са функционалног аспекта, КВС се уобичајено дели на **пулмоналну циркулацију** (мали крвоток) и **системску циркулацију** (велики крвоток).
- Пулмонална циркулација подразумева ток крви из срца ка плућима и повратак оксигенисане крви од плућа ка срцу.
- Системском циркулацијом се оксигенисана крв одводи из срца у сва ткива и органе тела, одакле се као дезоксигенисана поново враћа у срце.

Циркулаторни систем

Кардиоваскуларни
систем

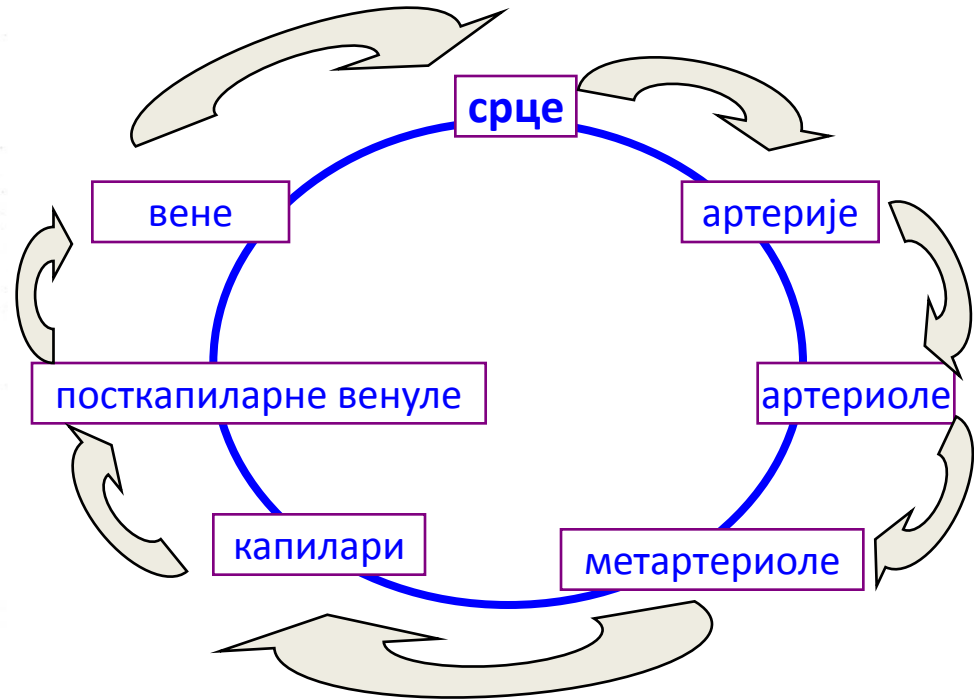
Лимфни
васкуларни систем



Кардиоваскуларни систем (КВС)

- Део КВС-а који се налази између артеријског и венског система састављен је из мреже најситнијих крвних судова – **микроциркулација** или **миковаскуларно корито**.
- Миковаскуларно корито чине **артериоле, капилари и венуле**.
- У капиларима и најситнијим венулама обавља се размена кисеоника и храњивих материја између крви и ткива.
- Течност одлази из крви у ткива на нивоу **капилара**.
- Ћелије крви напуштају крвну струју кроз зидове **посткапиларних венула**.
- Остали крвни судови су непропусни за крвну плазму и ћелије крви, па имају улогу спроводних канала.

Циркулаторни систем

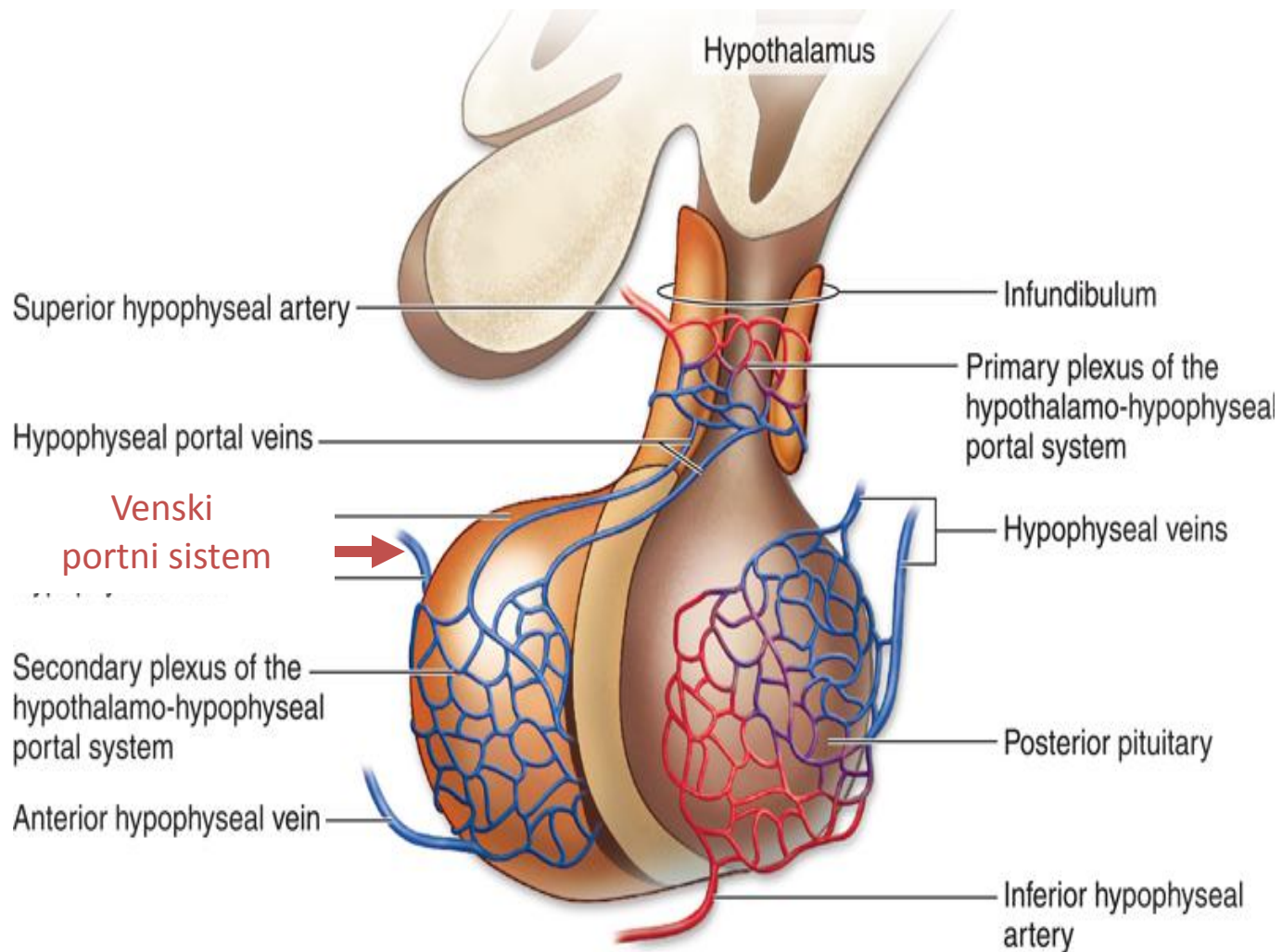


Int-Интерна
Med-Медија
Ext-Екстерна
Art-Артериола
Met-Метартериола
PS-Прекапил. сфинктер
Cap-Капилари
PCV-Посткапиларна
венула
Ven-Вена

Кардиоваскуларни систем (КВС)

- У неким органима капиларна мрежа не повезује артеријски и венски систем, већ су капилари уметнути између две вене или две артериоле, формирајући тзв. **портни систем**.
- Како између две капиларне мреже може да буде уметнута артериола или вена (портални судови), издвајају се **венски портни систем** и **артеријски портални систем**.
- Портални системи су специјализовани за апсорпцију, транспорт и скерецију материја.
- Највећи портни систем у организму је **венски портни систем јетре**.
- Мањи венски портални систем налази се у хипофизи (**хипоталамо-хипофизни портални систем**), док се артеријски портални систем налази у **бубрегу**.

Портни систем



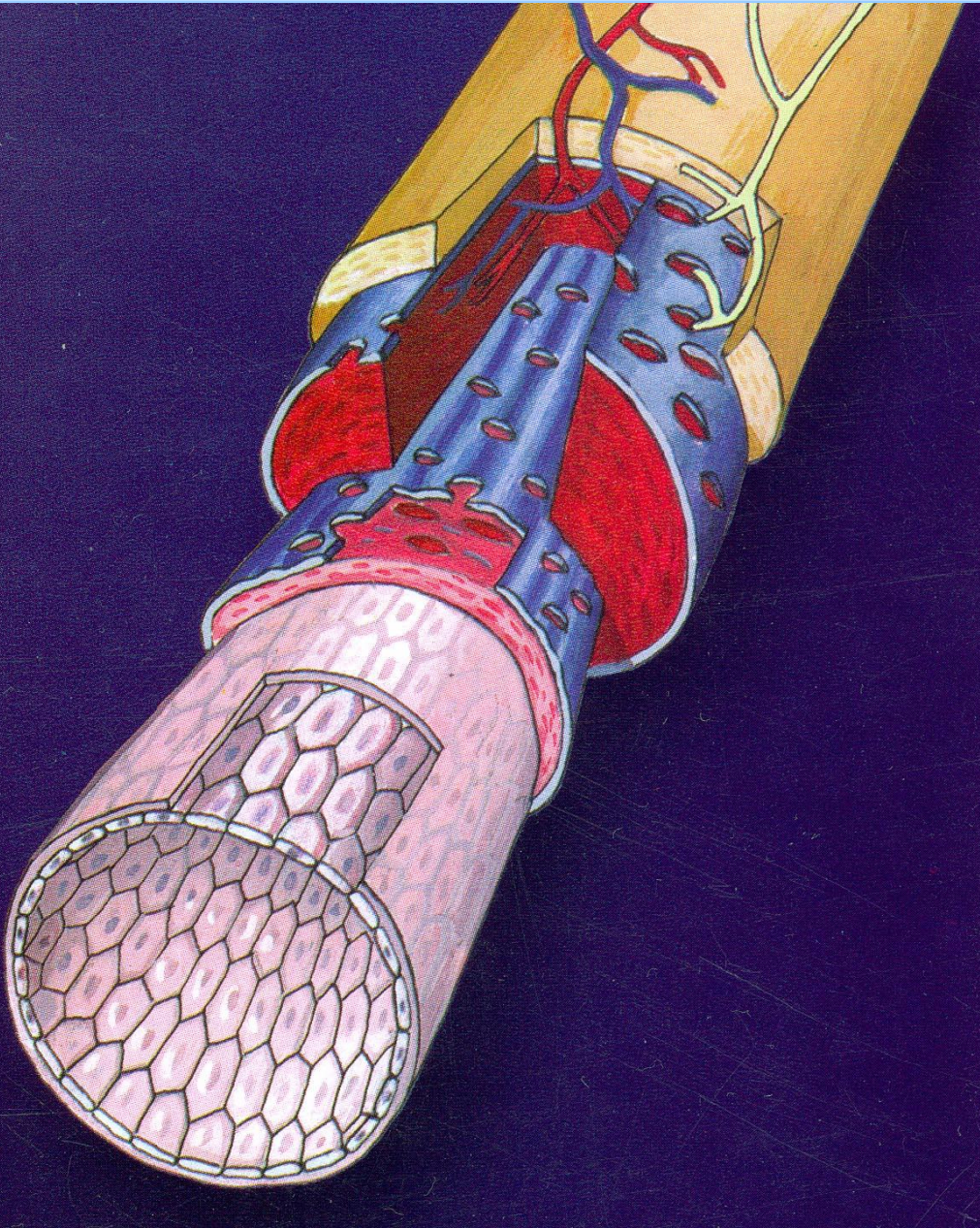
(a) Hypothalamo-hypophyseal portal system

Лимфни васкуларни систем

- Састоји се од **апсорптивног** и **спроводног** дела.
- Апсорптивни део чине **лимфни капилари** чија је функција апсорпција и уклањање ткивне течности – **лимфе** и макромолекула из интерстицијумских простора и **враћање натраг у крвоток**.
- За разлику од крви, која кружи по телу, лимфа тече **у једном смеру** – од ткива ка великим венама врата и срцу.
- Спроводни део лимфног васкуларног система чине **сабирни лимфни судови** (пренодални и постнодални), **лимфна стабла** и **лимфни канали**.

ОПШТИ ПЛАН ГРАЂЕ КРВНИХ СУДОВА

План грађе крвних судова

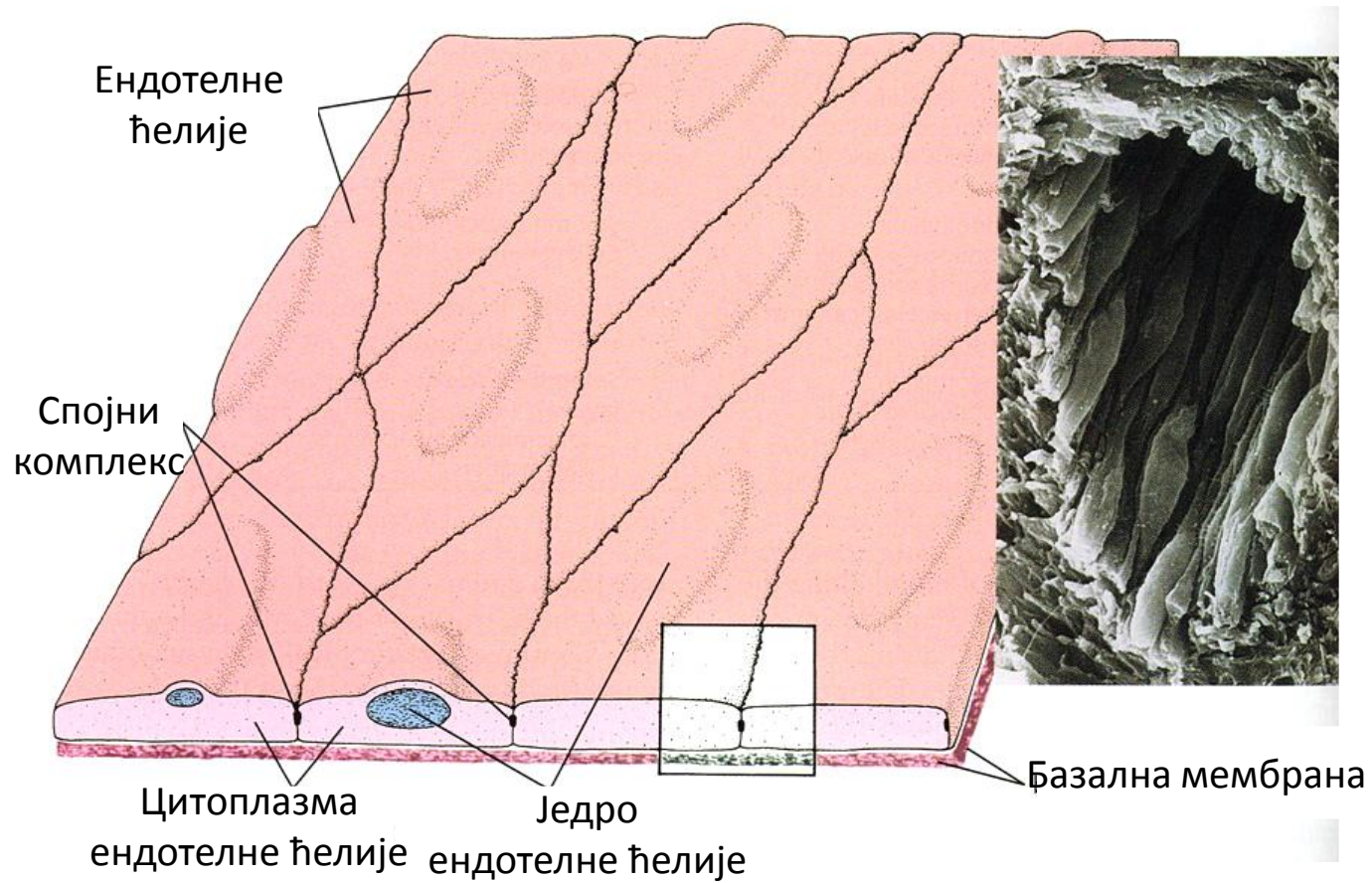


- **Tunica interna (intima)**
 - ендотел
 - базална мембрана
 - субендотелно везиво
 - *membrana elastica interna*
- **Tunica media**
 - глатке мишићне ћелије
 - еластична влакна и ламеле
 - колагена влакна
- **Tunica externa (adventitia)**
 - *membrana elastica externa*
 - еластична влакна и ламеле
 - *vasa vasorum*

Ендотел

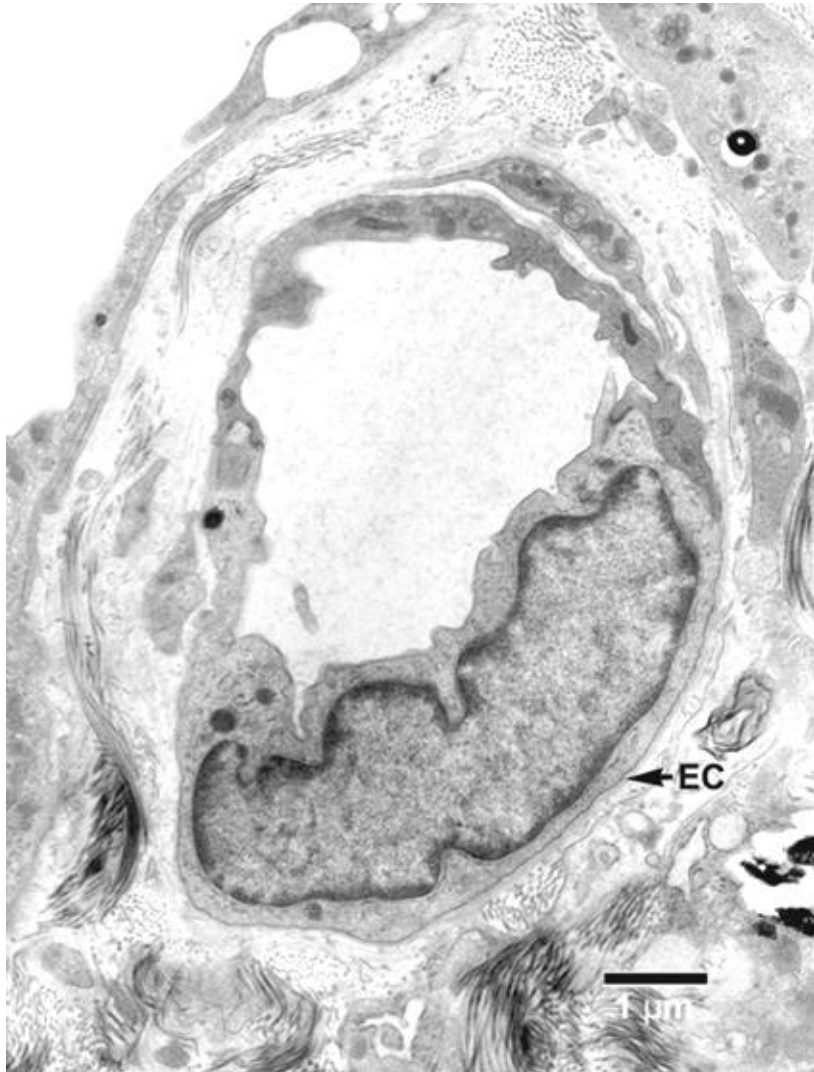
- Облаже унутрашњост срца и свих крвних и лимфних судова.
- Састоји се од плъоснатих, полигоналних ћелија, чији су базални делови тесно повезани са базалном мембраном.
- Представља селективну и динамичну баријеру измедју крви и ткива.
- Има улогу семипермеабилне мембране, нетромбогене природе.

Ендотел

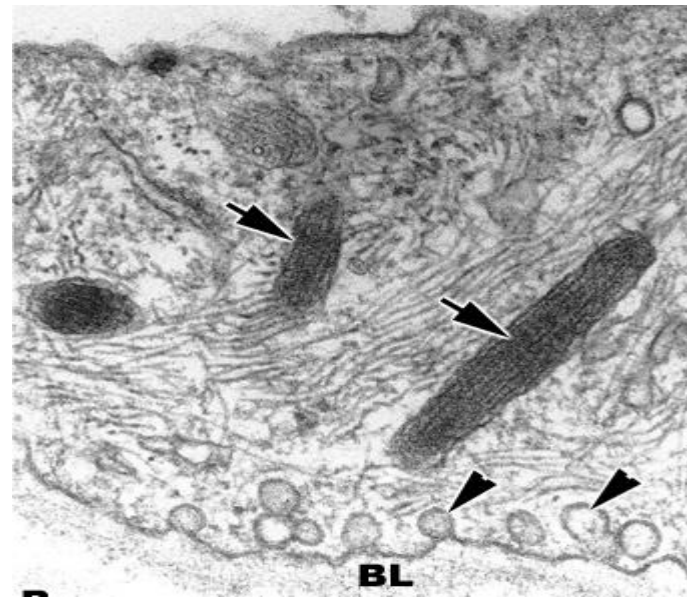


- Прост љускаст епител.

Ендотелне ћелије – ЕМ



- Оскудне органеле, честе пиноцитозне везикуле, изражен цитоскелет.
- **Вајбел-Паладова телашца** (садрже фон Вилебрандов фактор, синтазу азот-моноксида, хистамин, ендотелин итд.).
- Телашца имају улогу у хемостазу, коагулацији крви, регулацији протока крви итд.
- **Миеоендотелни спојев** – контакти између ендотелних и глатких мишићних ћелија.



Ендотелне ћелије

- **Функције:**

Баријерна

Ендокрина

- секреција NO, простациклина, хепаран сулфата, vWF-а, EDHF-а, EDRF-а, цитокина, фактора раста, ендотелина.

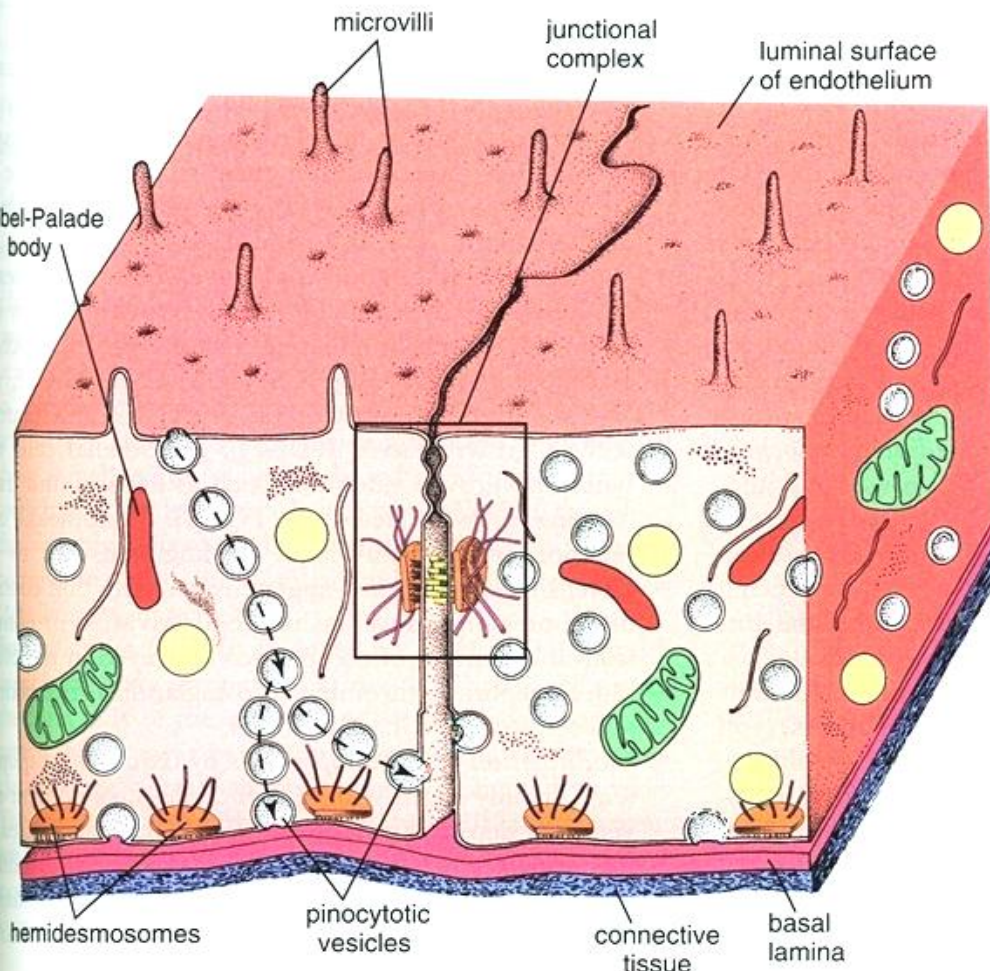
Транспорт супстанци

Контрола коагулације

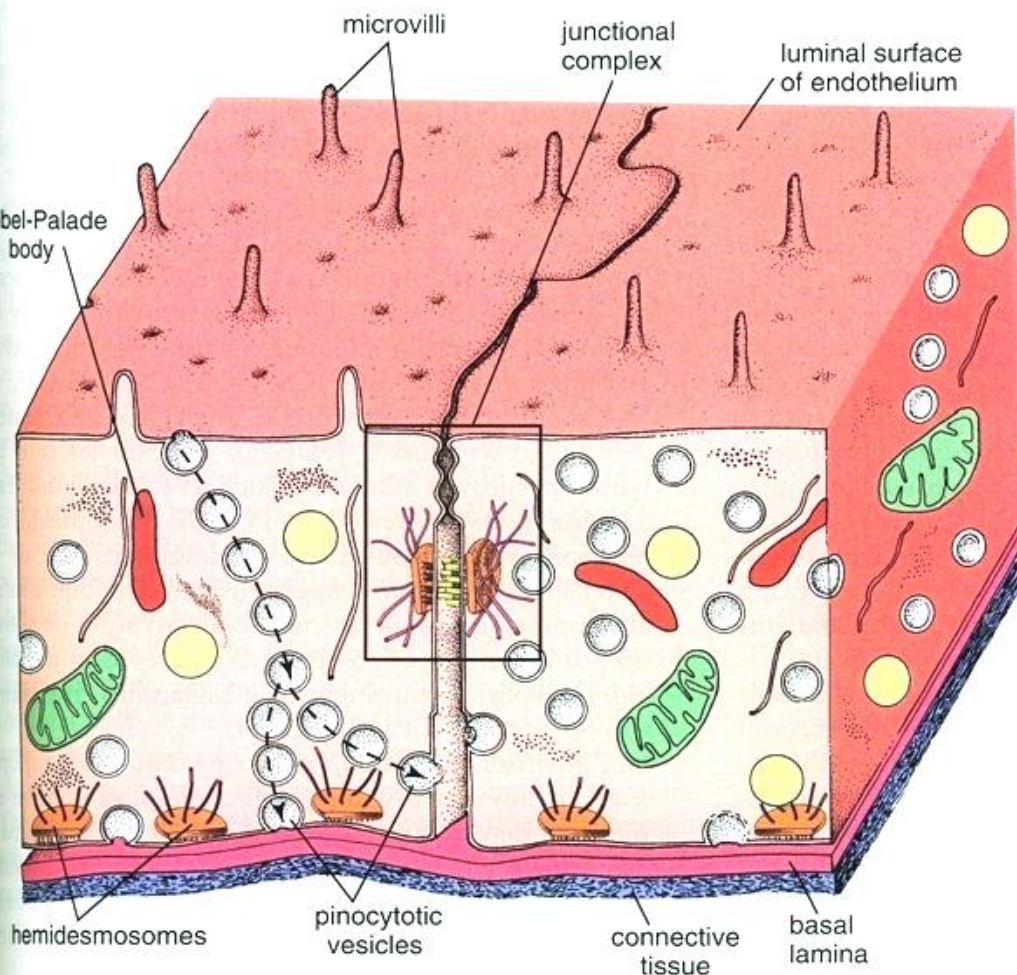
- продукција антикоагуланаса
- продукција антитромбогених супстанци (простациклини)
- продукција vWF-а који стимулише адхезију тромбоцита за зид оштећених крвних судова.

Модулација протока крви

- ослобађање вазоконстриктора (ендотелин-1)
- ослобађање вазодилататора (NO и EDRF).



Ендотелне ћелије



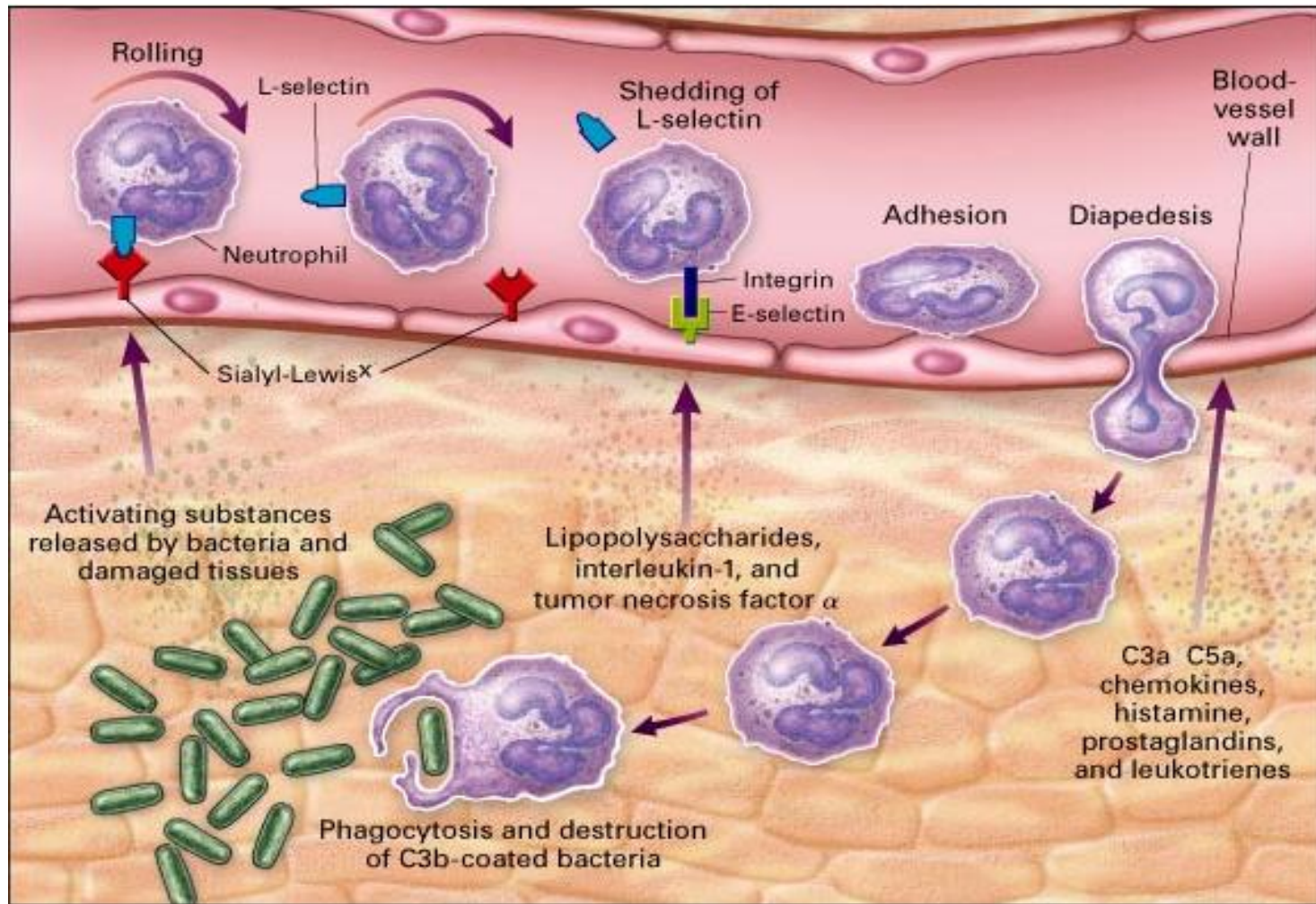
- **Поларизованост ендотелне ћелије:**

Апикални одељак који је у непосредном контакту са крвљу. Поседује: гликокаликс, рецепторе, кавеоле, клатринске јамице, везикуле, фенестре.

Латерални одељак преко кога су ендотелне ћелије међусобно повезане.

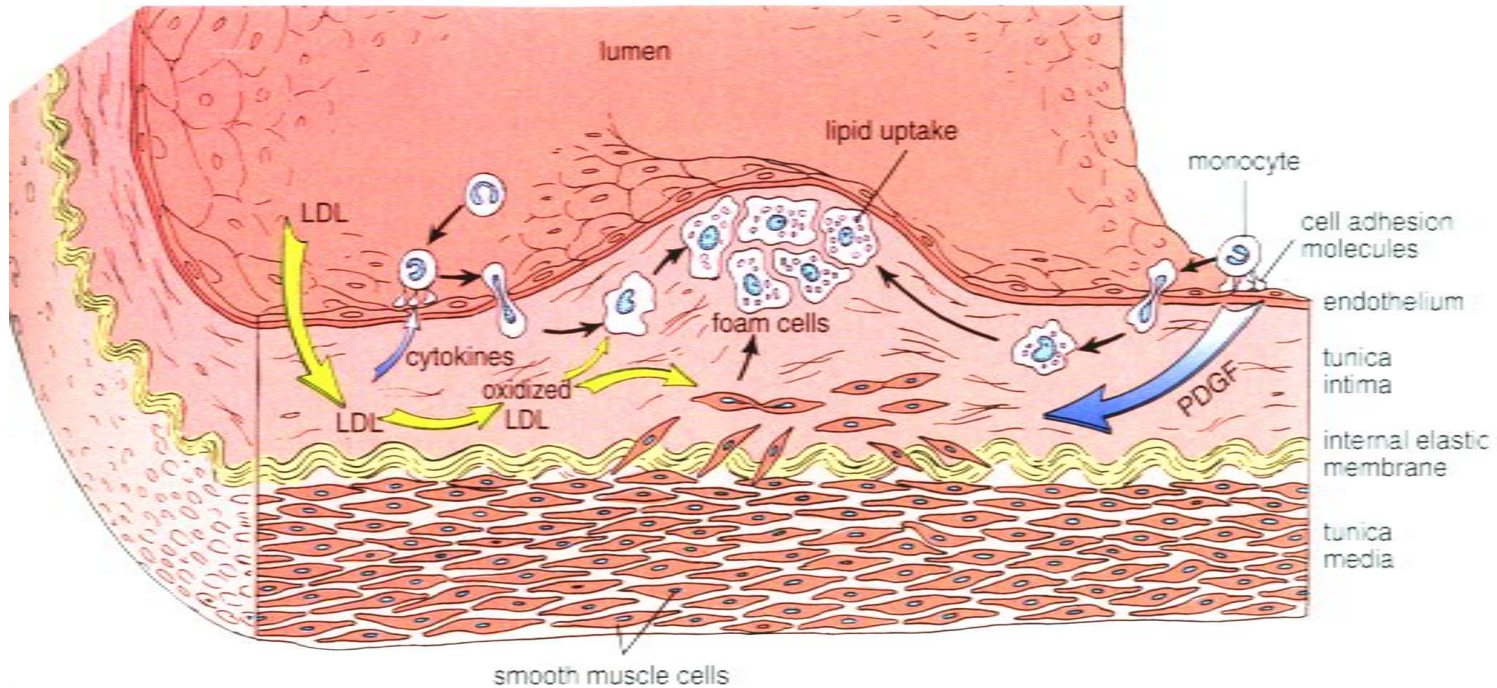
Базални одељак којим су повезане са екстрацелуларним матриксом.

Ендотелне ћелије



- Ендотелне ћелије **регулишу имуни одговор** експресијом адхезивних молекула (селектини, интегрини).

Атеросклероза



- Повећана експресија адхезивних молекула поспешује адхезију и дијапедезу леукоцита. Након проласка кроз базалну мембрану, моноцити се у субендотелном везиву трансформишу у **пенасте ћелије**.

Базална мембрана

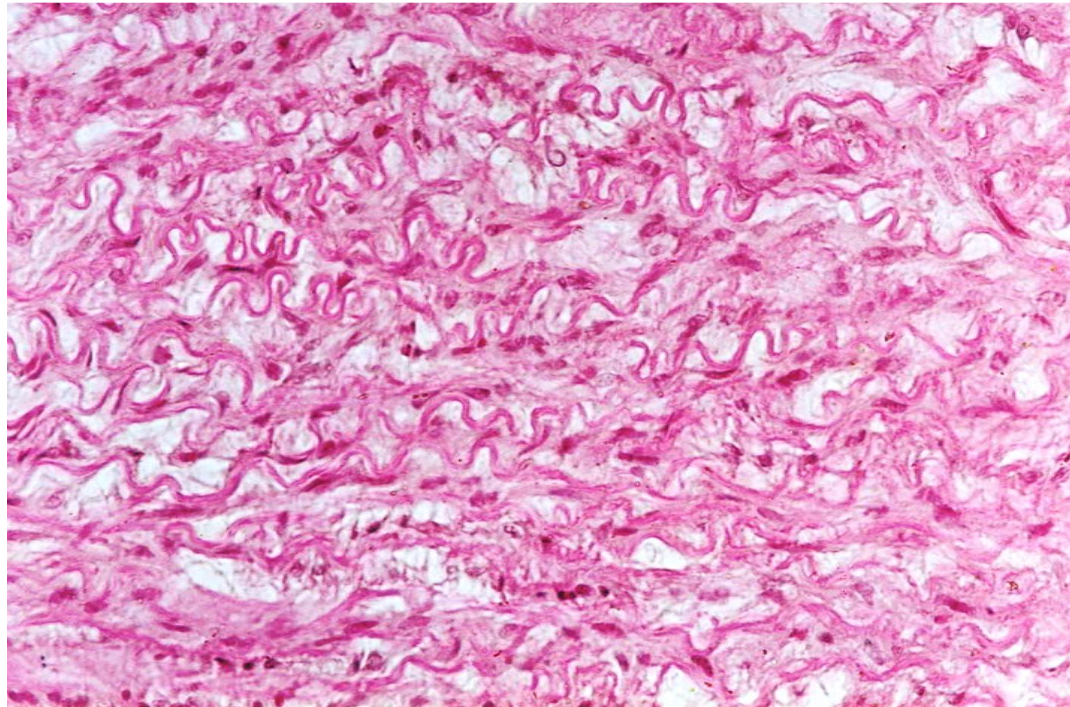
- **Базална ламина**
 - **ламина луцида**
(ентактин, ламинин, интегрини)
 - **ламина денса**
(колаген IV, фибронектин, перлекан)
- **Ретикуларна ламина**
(мрежасти слој ретикуларних влакана).

Субендотел

- **Везивно ткиво** се налази у свим слојевима васкуларног зида.
- Највеће количине везива се налазе у саставу ванћелијског матрикса **субендотела**.
- Овај слој је смештен непосредно испод базалне мембране, а у његов састав улазе везивне ћелије и велике количине ванћелијског матрикса који је производ њихове синтетске активности.
- Осим у субендотелу веће количине везива су смештене и у адвентицији.

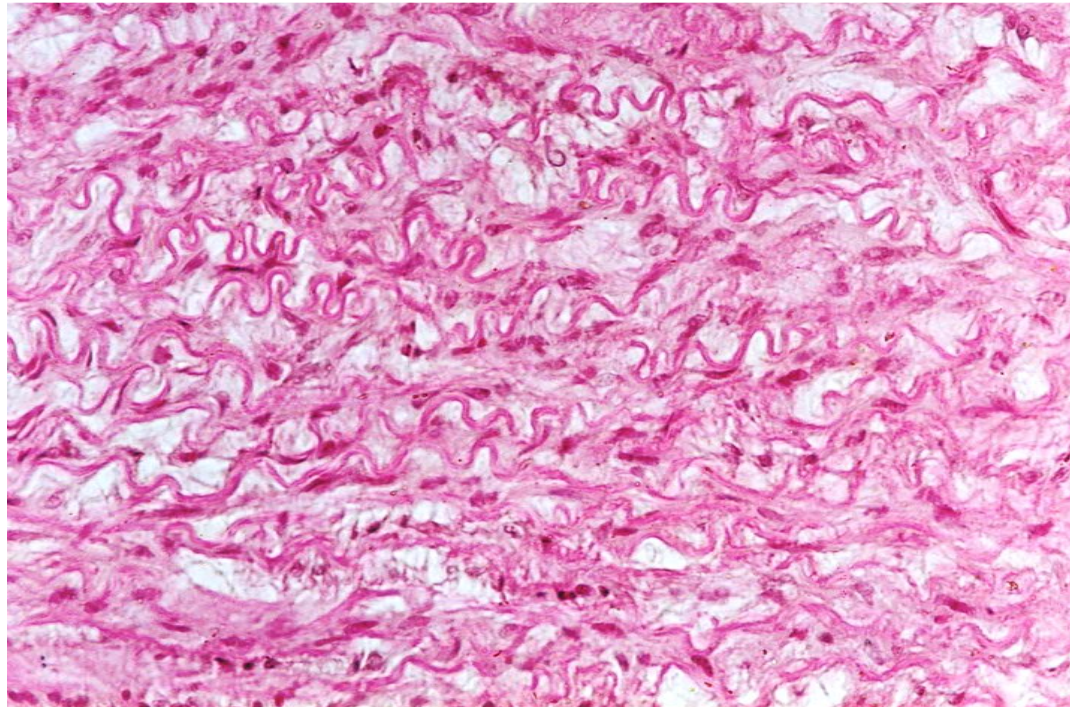
Tunica media

- **Грађа:**
 - **глатке мишићне ћелије**
 - **контракtilни фенотип** (садрже миофибриле, везују се нексусима, експримују адхезивне молекуле)
 - **секретни фенотип** (садрже секретне органеле и рецепторе за PDGF који изазива њихову миграцију)
 - **колагена и еластична влакна**
 - **протеоглигани**



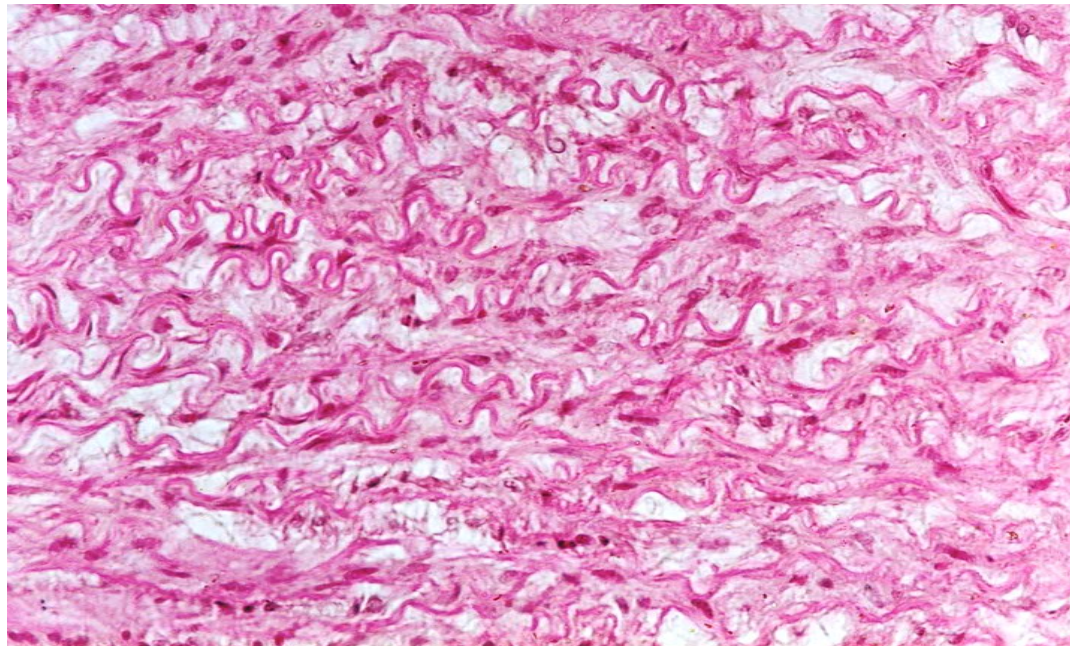
Tunica media

- Артерије **еластичног типа** поседују ванћелијски матрикс састављен од протеогликана, еластина и колагена.
- Еластична влакна улазе у састав фенестрираних концентричних ламела (ламина) еластичних артерија и интерламинарних еластичних влакана.



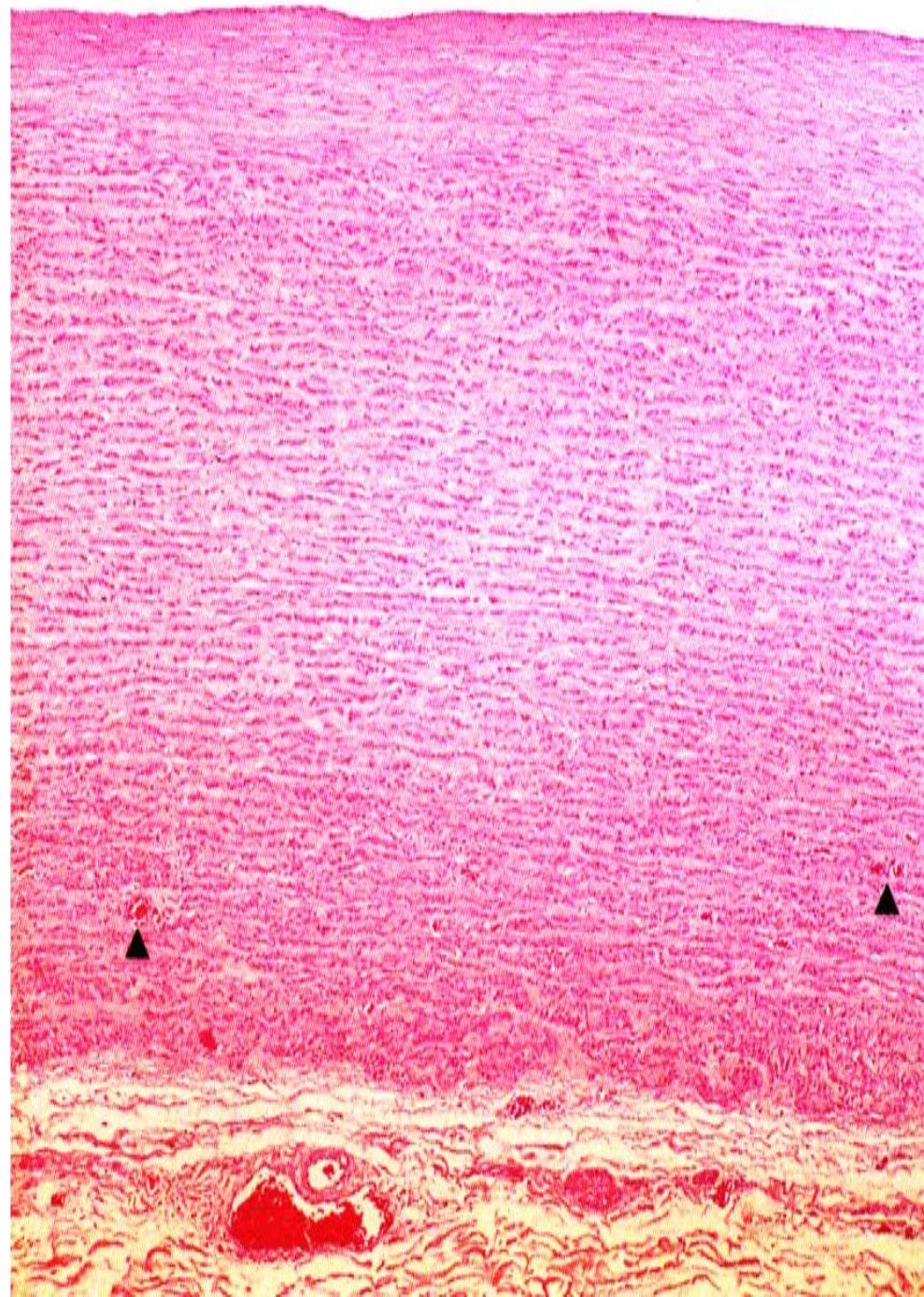
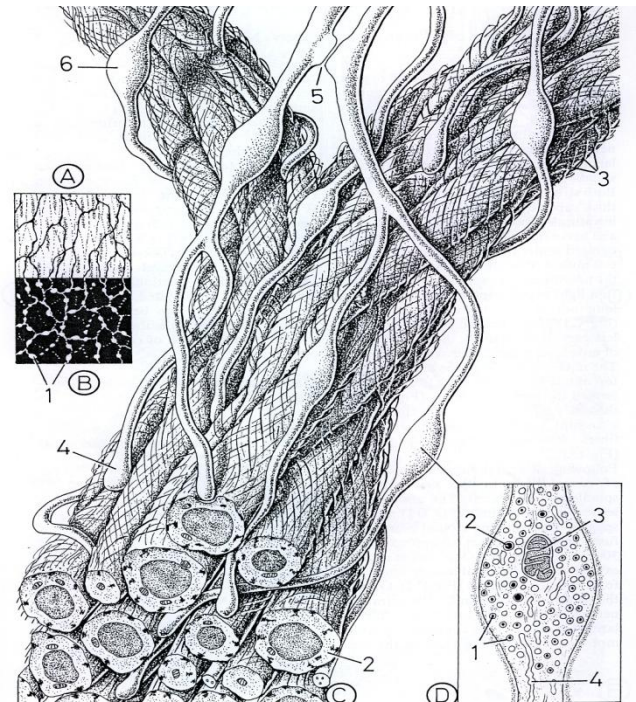
Tunica media

- Артерије **мишићног типа** поседују знатно мање еластичних влакана, матрикс је претежно целуларан и састављен је предоминантно од колагена.
- Еластично ткиво медије је организовано у форми **унутрашње и спољашње еластичне ламине** и ретких, појединачних еластичних влакана.
- **Вене** у свом зиду поседују мање еластичних и глаткомишићних компоненти, а више колагена, у односу на артеријске крвне судове сличног дијаметра.



Tunica adventitia

- Садржи:
 - растресито везиво
 - нервна влакна
 - *vasa vasorum* – чешће у венама
 - лимфатике (код вена продиру у медију).



АРТЕРИЈЕ

Артерије

- На основу хистолошке грађе, артеријски крвни судови се уобичајено деле на два типа:
 - **артерије еластичног типа** (велике артерије)
 - **артерије мишићног типа**
(мањег дијаметра, настају гранањем еластичних артерија)
- Мали број артерија попут *a. thoracica (s. mammaria)* *интерна* својим током показују комбиноване карактеристике оба типа („мешовити тип артерије“).

АРТЕРИЈЕ

```
graph TD; A([АРТЕРИЈЕ]) --> B[Мишићног типа]; A --> C[Еластичног типа]; B --> D[велике<br/>средње<br/>мале (артериоле)<br/>најмање (метаартериоле)]; C --> E[aorta<br/>truncus brachiocephalicus<br/>a. carotis communis<br/>a. subclavia<br/>a. iliaca communis];
```

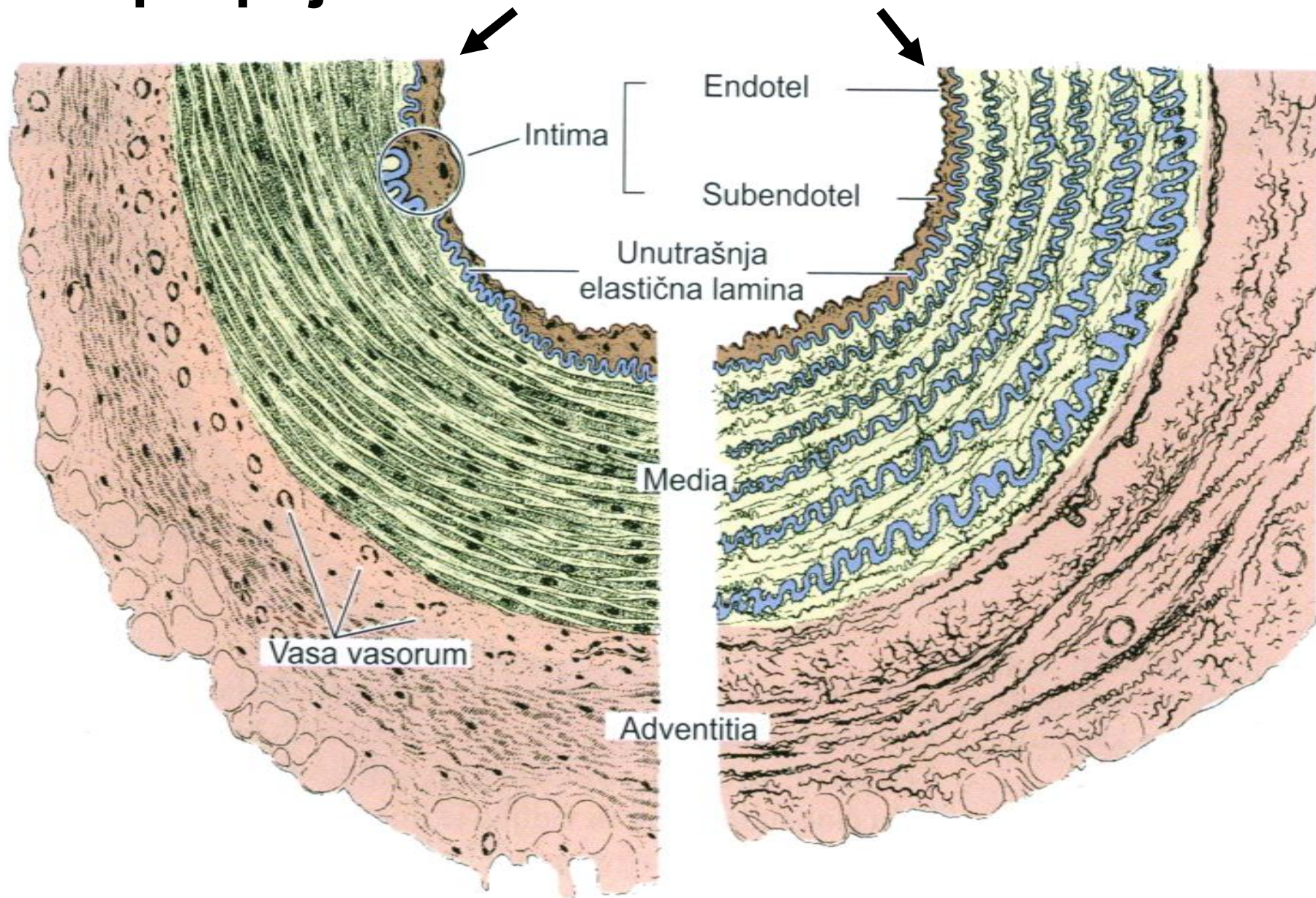
Мишићног типа

велике
средње
мале (артериоле)
најмање (метаартериоле)

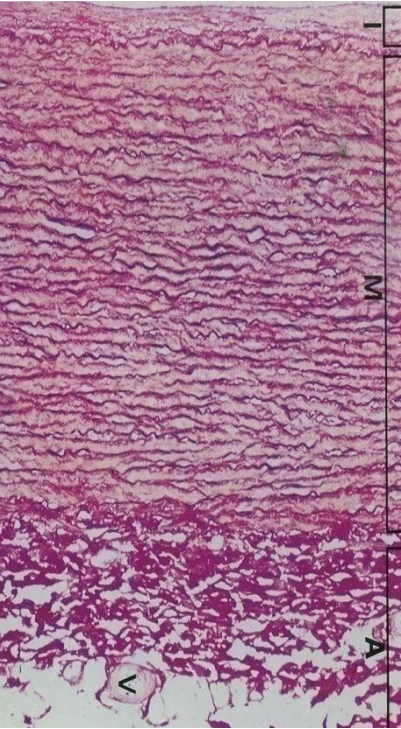
Еластичног типа

aorta
truncus brachiocephalicus
a. carotis communis
a. subclavia
a. iliaca communis

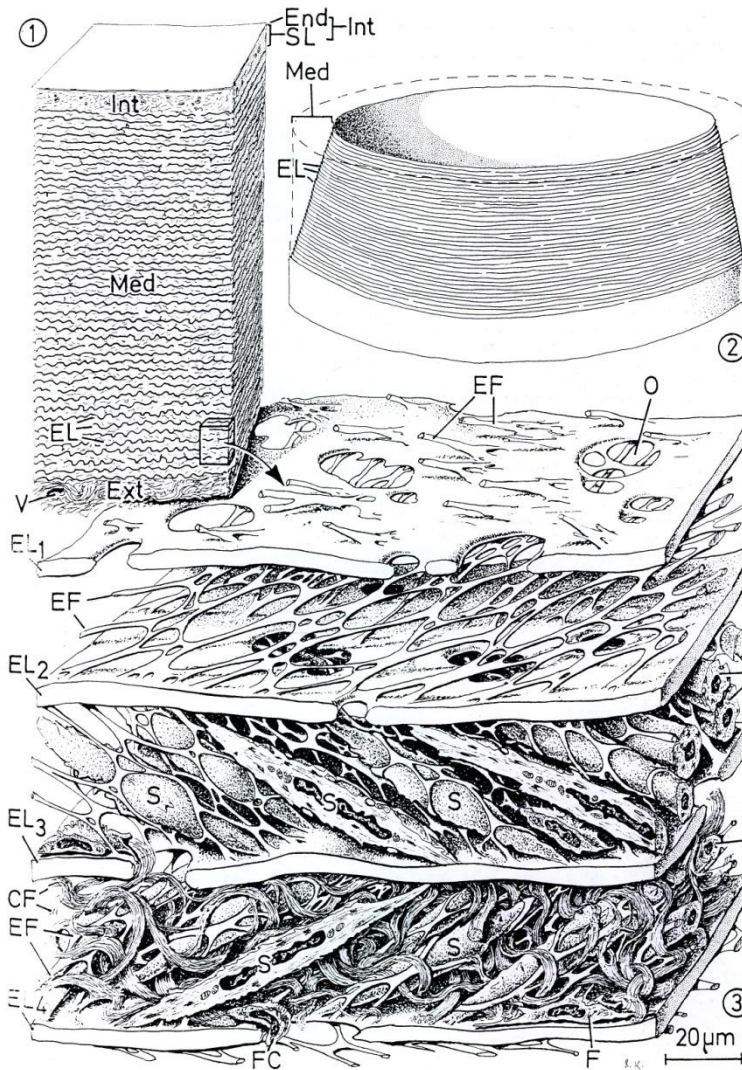
Артерија мишићног и еластичног типа



Артерије еластичног типа

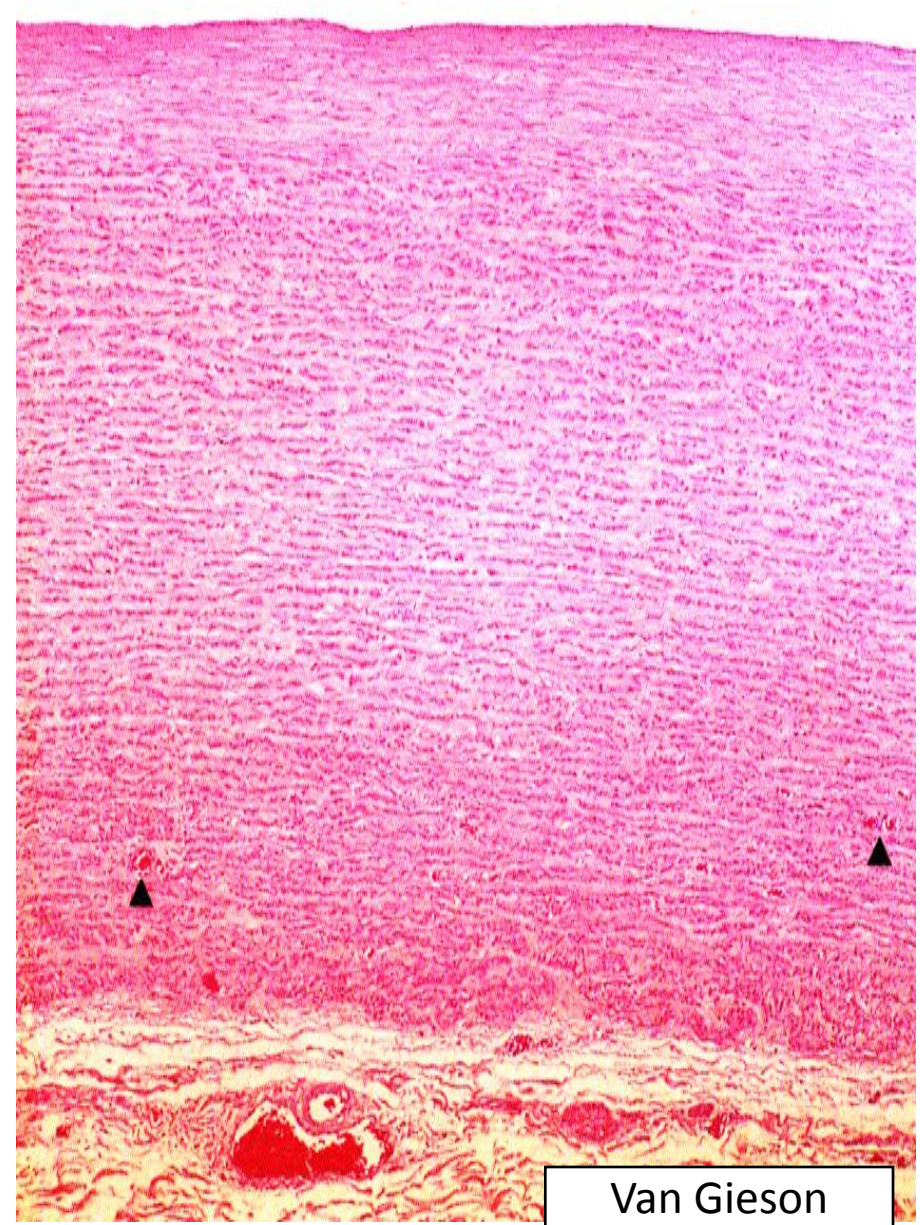
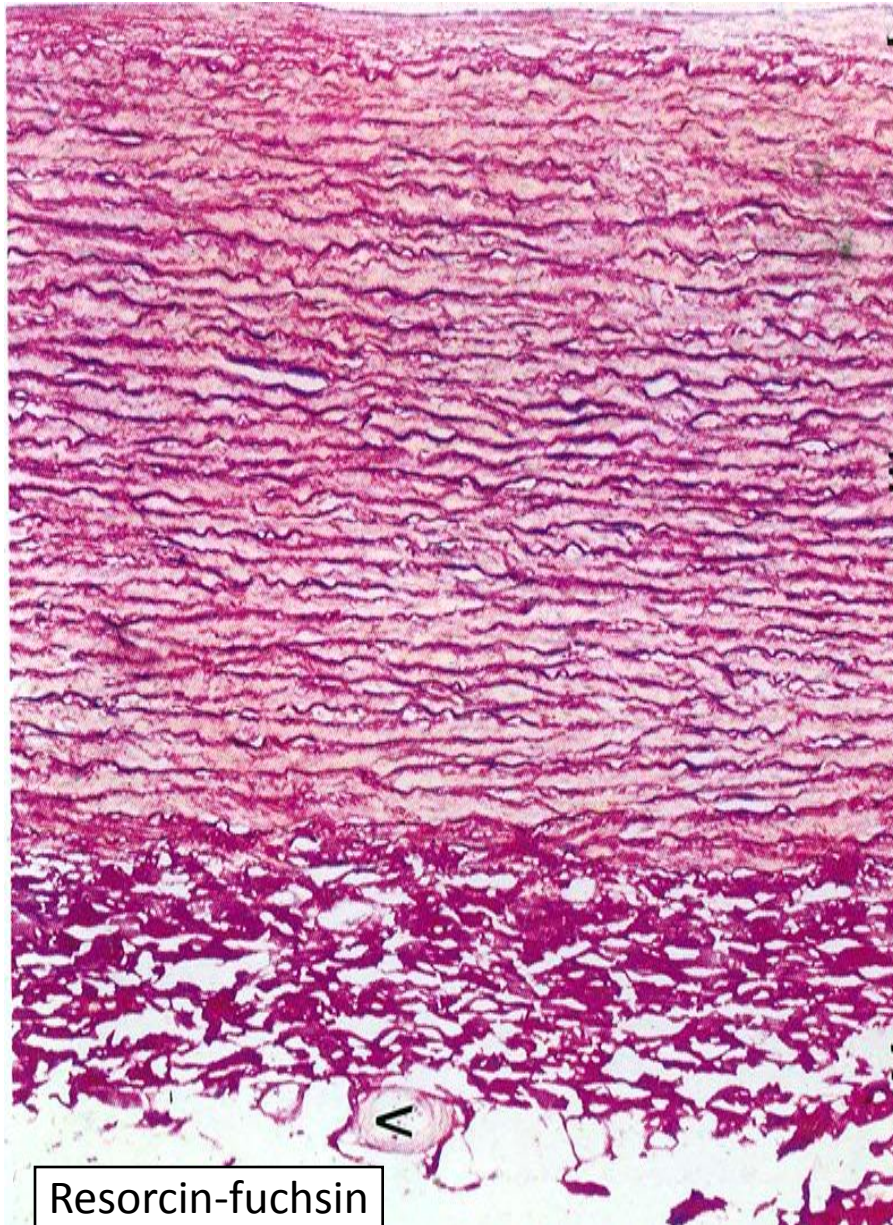


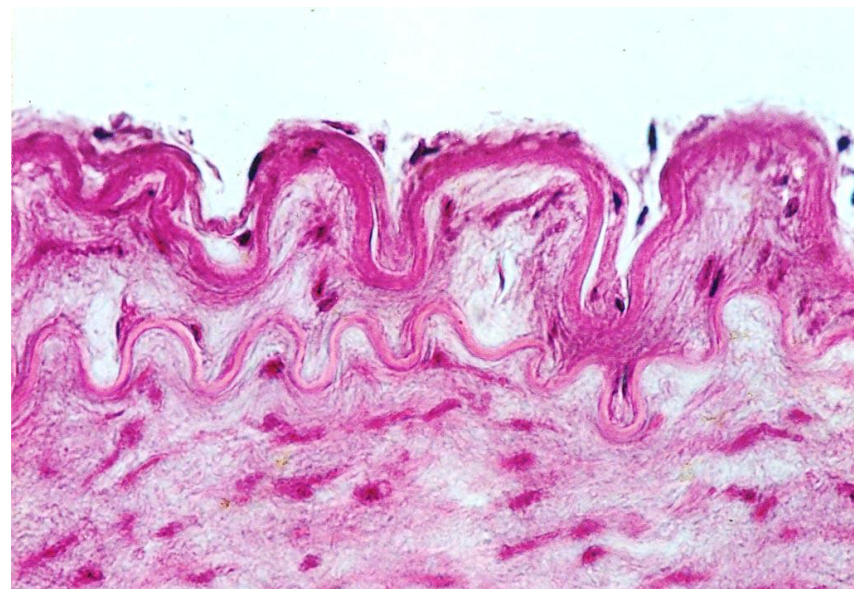
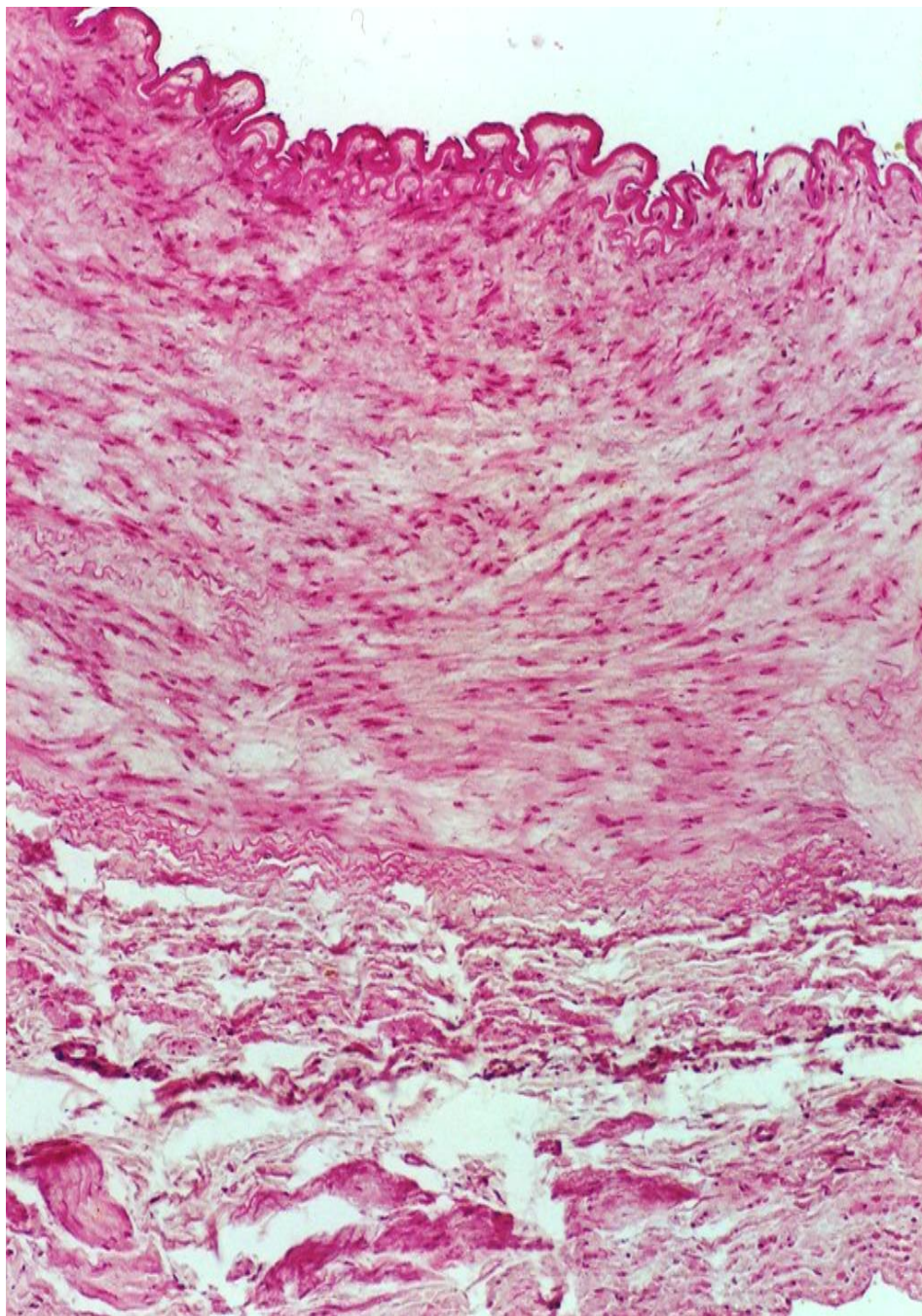
Elastic van Gieson



- Кондукторне артерије.
- Интима широка 10-100 μm .
- Медија широка до 2 mm.
- 40-70 фенестроованих еластичних ламела дебљине 2-5 μm .
- У медији нема фибробласта.

Артерија еластичног типа

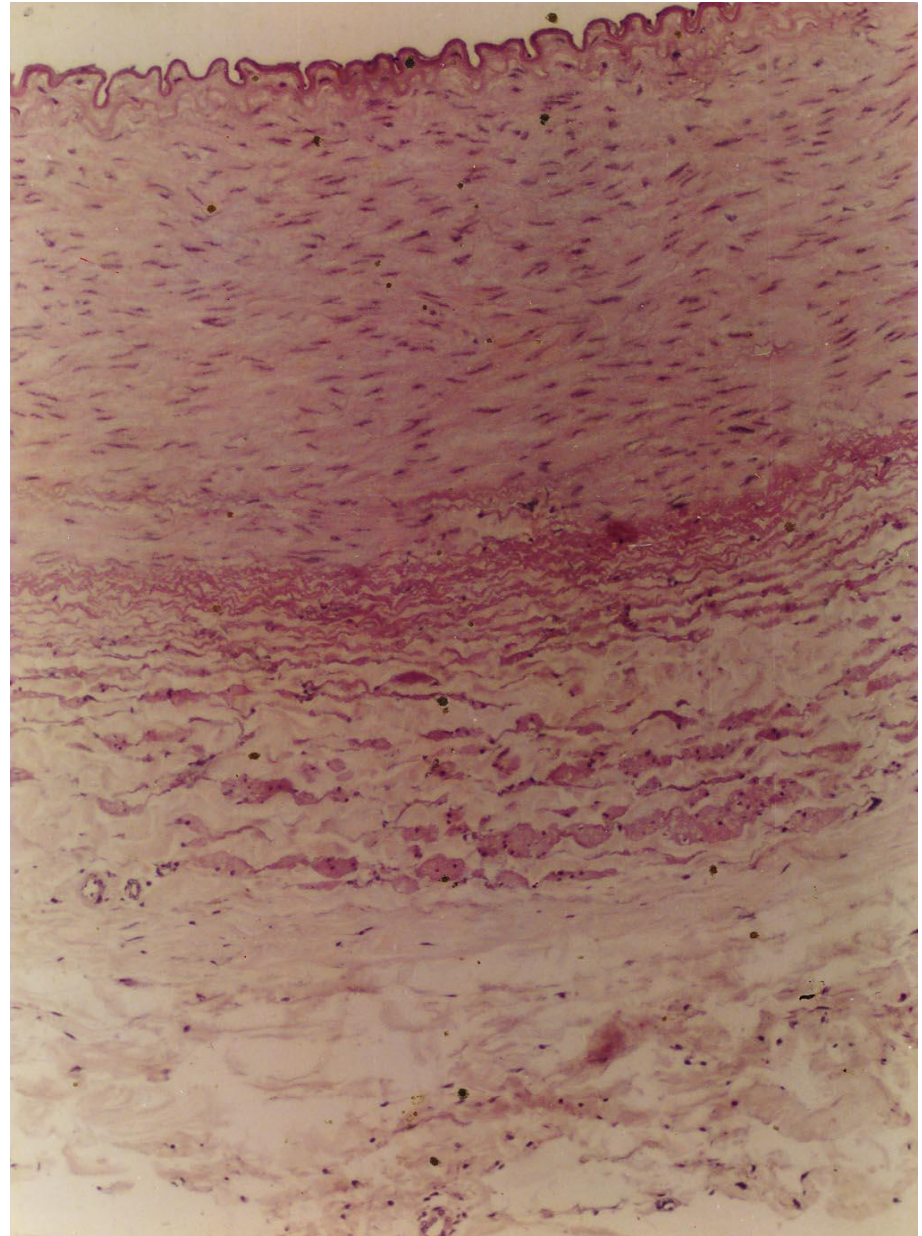
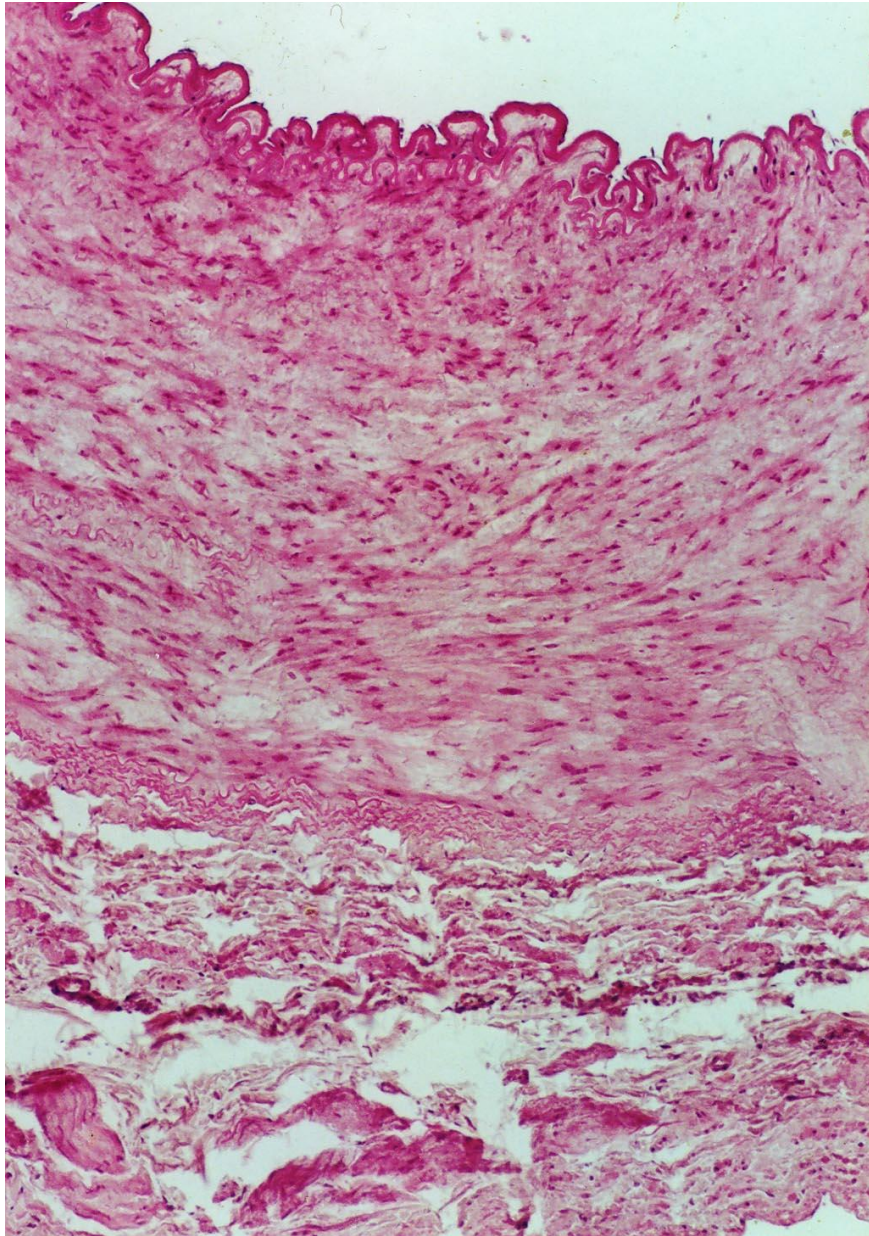




Артерије мишићног типа

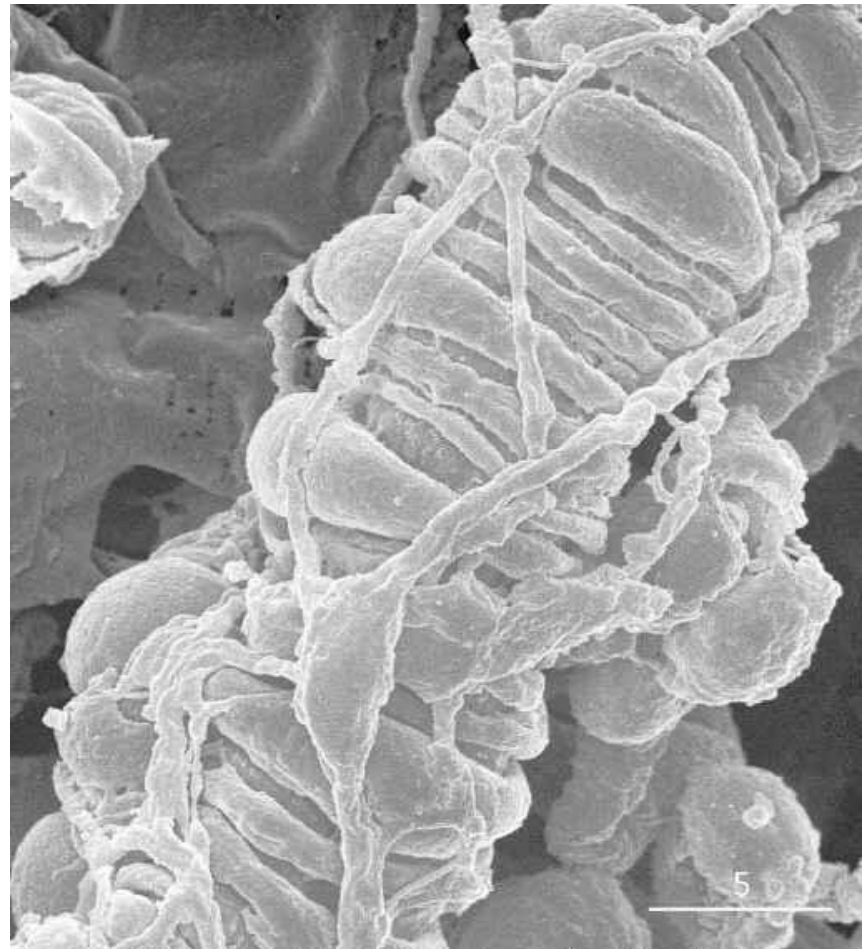
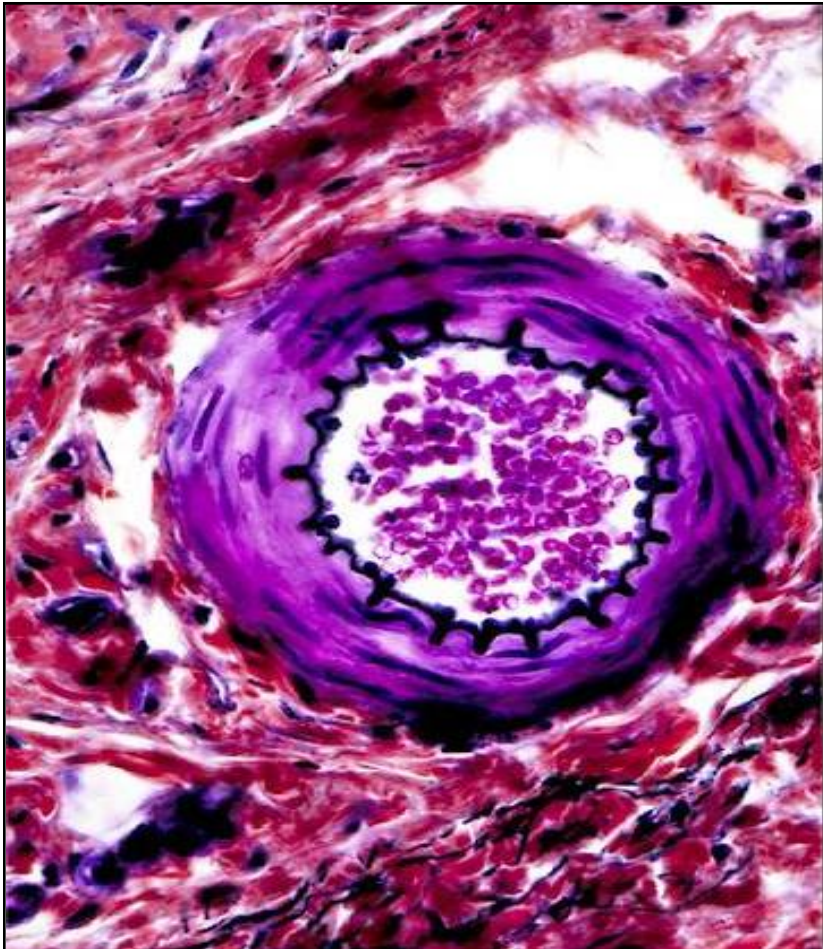
- Дистрибутивне артерије.
- Интима је тања у поређењу са еластичним артеријама.
- Учестали су миоендотелни контакти.
- Субендотелно везиво оскудно.
- У медији присутно 5-50 слојева мицита повезаних нексусима.
- *Membrana elastica externa* присутна само код већих артерија.

Артерије мишићног типа – ХЕ бојење



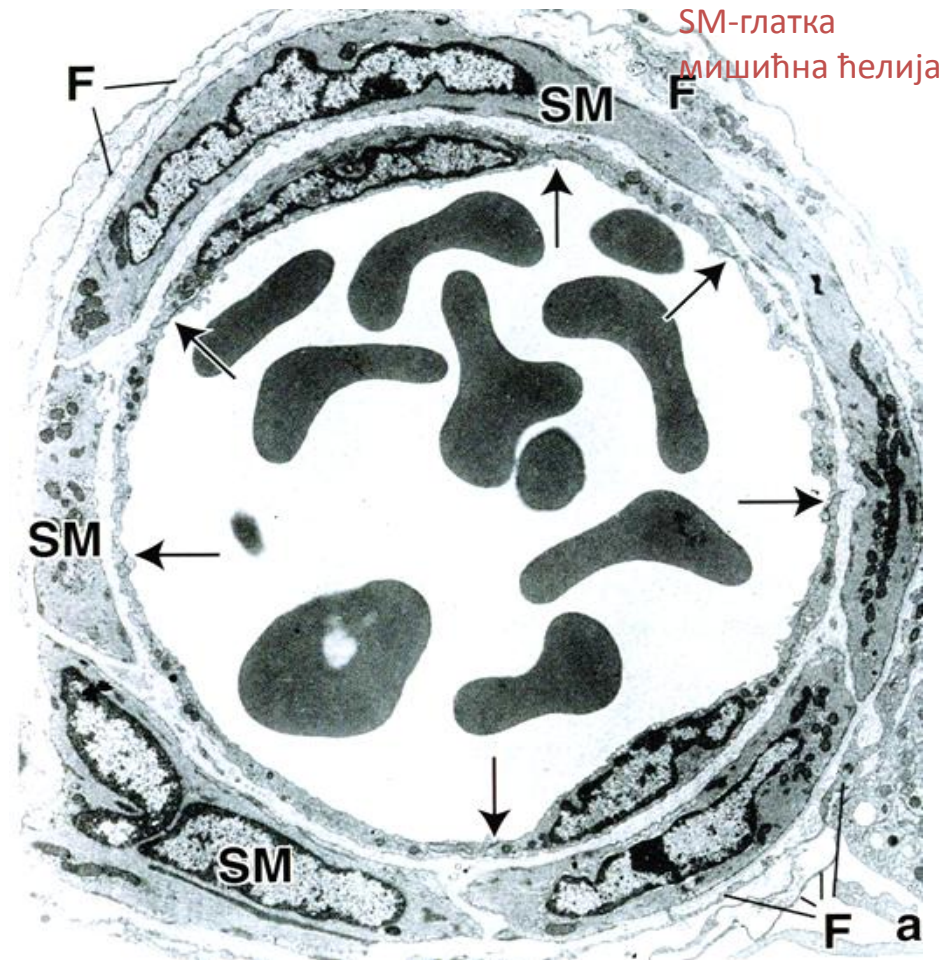
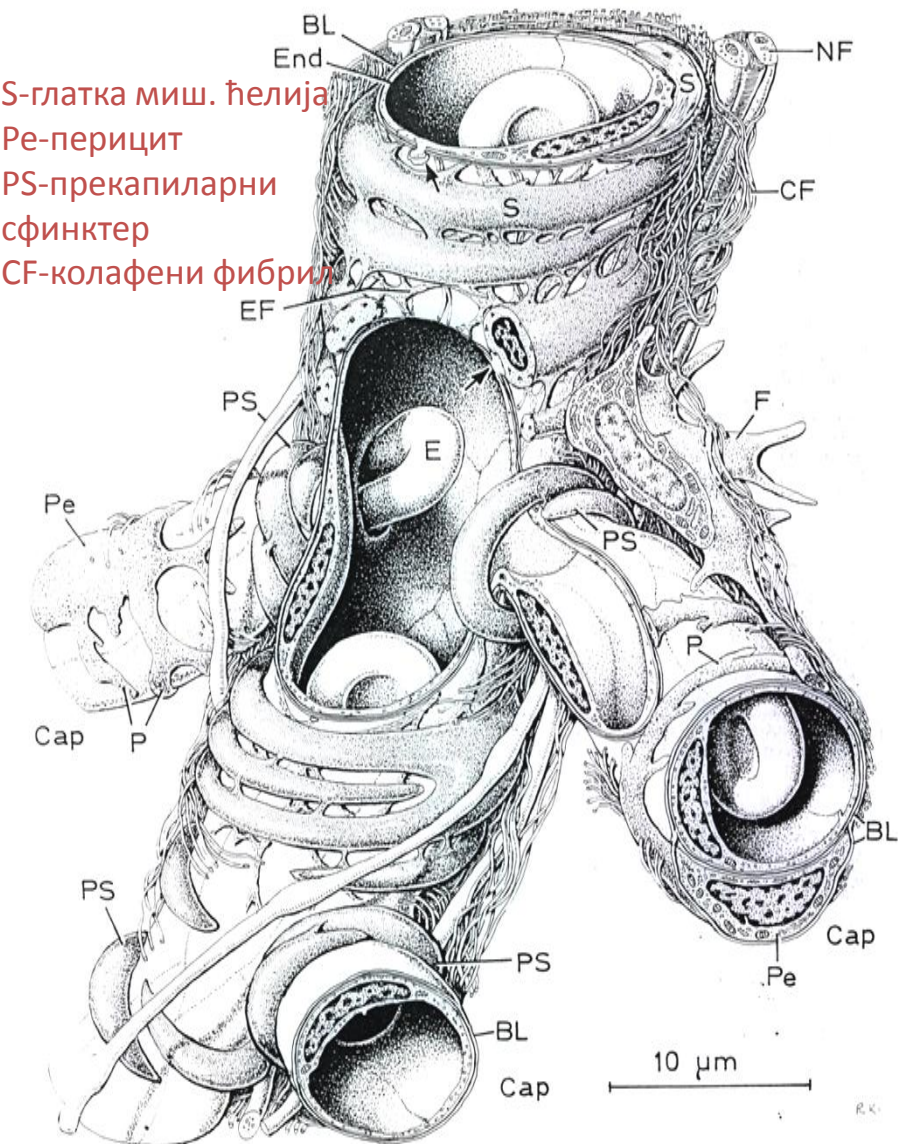
Артериола

- Дијаметар 10-100 μm , 1-5 слојева миоцита у зиду.
- Губи се унутрашња еластична ламина.
- Изражени миоендотелни спојеви.

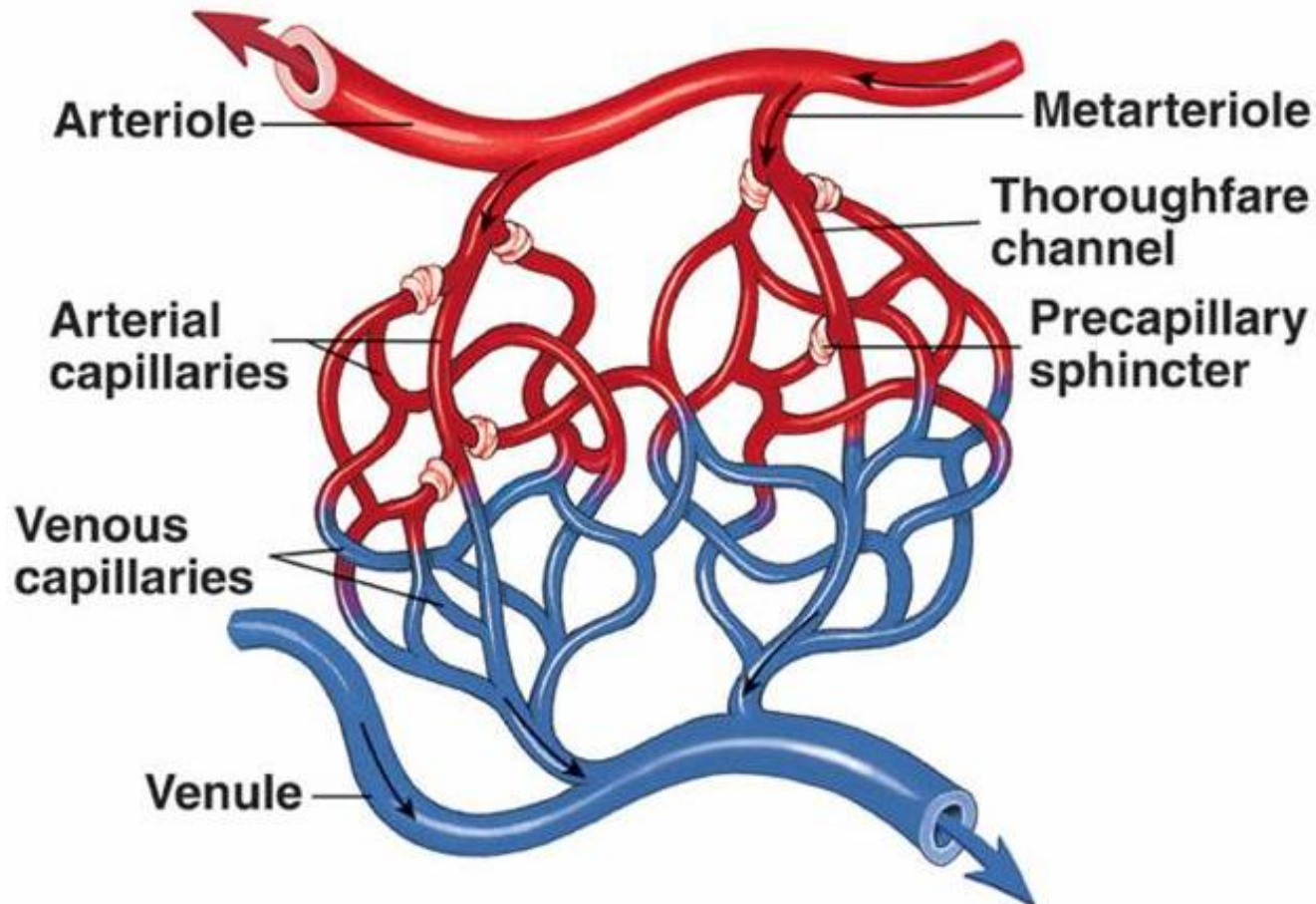


Метартериола

- Дијаметар 10-15 μm , глатке мишићне ћелије образују дисконтинуирани омотач.
- Завршавају се прекапиларним сфинктером.



Метартериоле и прекапиларни сфинктери



КАПИЛАРИ

Капилари

- Најситнији крвни судови, пречника 5-10 μm , просечне дужине 0,2-1 mm.
- Спајају завршне артеријске гранчице – **метартериоле** са почетним деловима венског система – **посткапиларним венулама**.
- Основна улога: размена материја између крви и околног ткива.

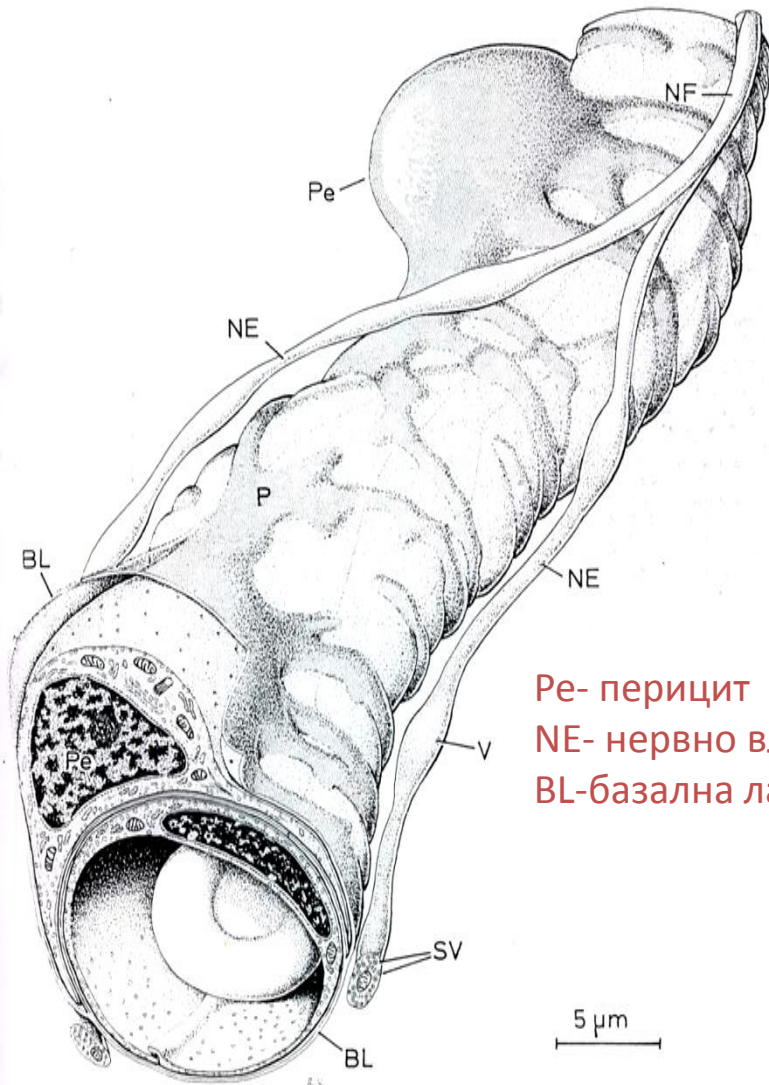


Капилари

- Капиларна мрежа је богата у плућима, бубрезима, јетри, срчаном мишићу, ЦНС-у, масном ткиву, а оскудна у костима, глаткој мускулатури и густом везиву.
- Епители, хрскавица, рожњача, очно сочиво, глеђ, дентин и цемент немају капиларе.

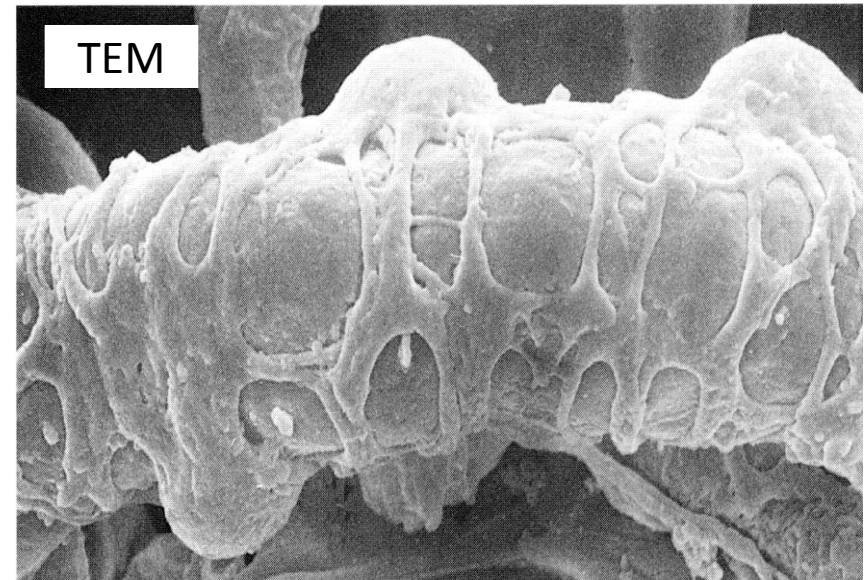


Грађа капилара



Pe- перицит
NE- нервно влакно
BL- базална ламина

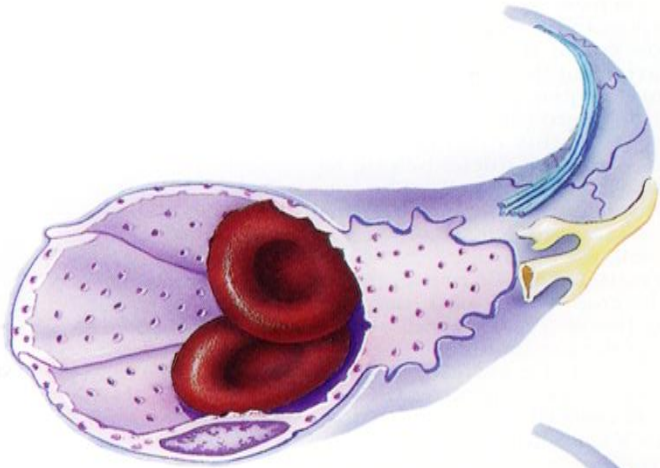
- **Интима**
 - ендотелне ћелије
 - базална мембрана
- **Перицити**
 - разгранате ћелије са доста актинских и миозинских филамената у цитоплазми
 - поред капилара, налазе се и у посткапиларним венула
 - могу се диферентовати у ендотелне и глатке мишићне ћелије
- **Адвентиција**
 - мрежа ретикуларних влакана.



Капилар - TEM



Типови капилара



Континуиран капилар



Фенестровани капилар

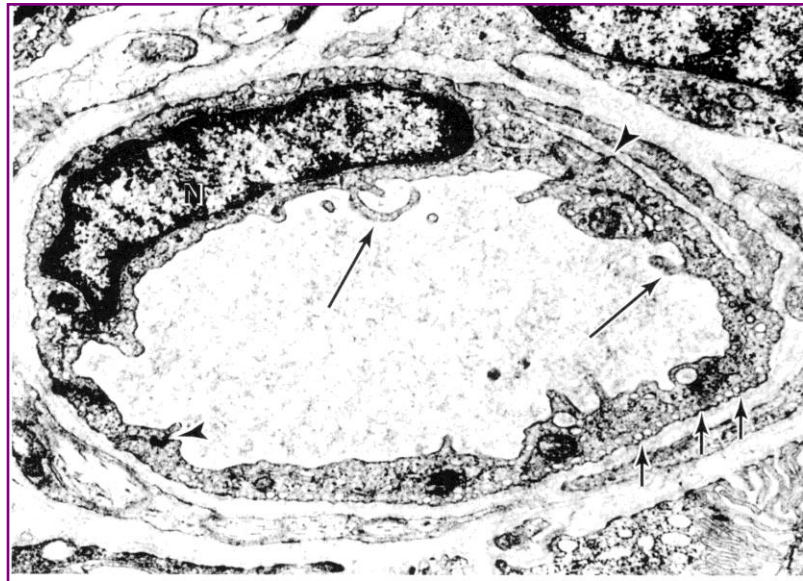
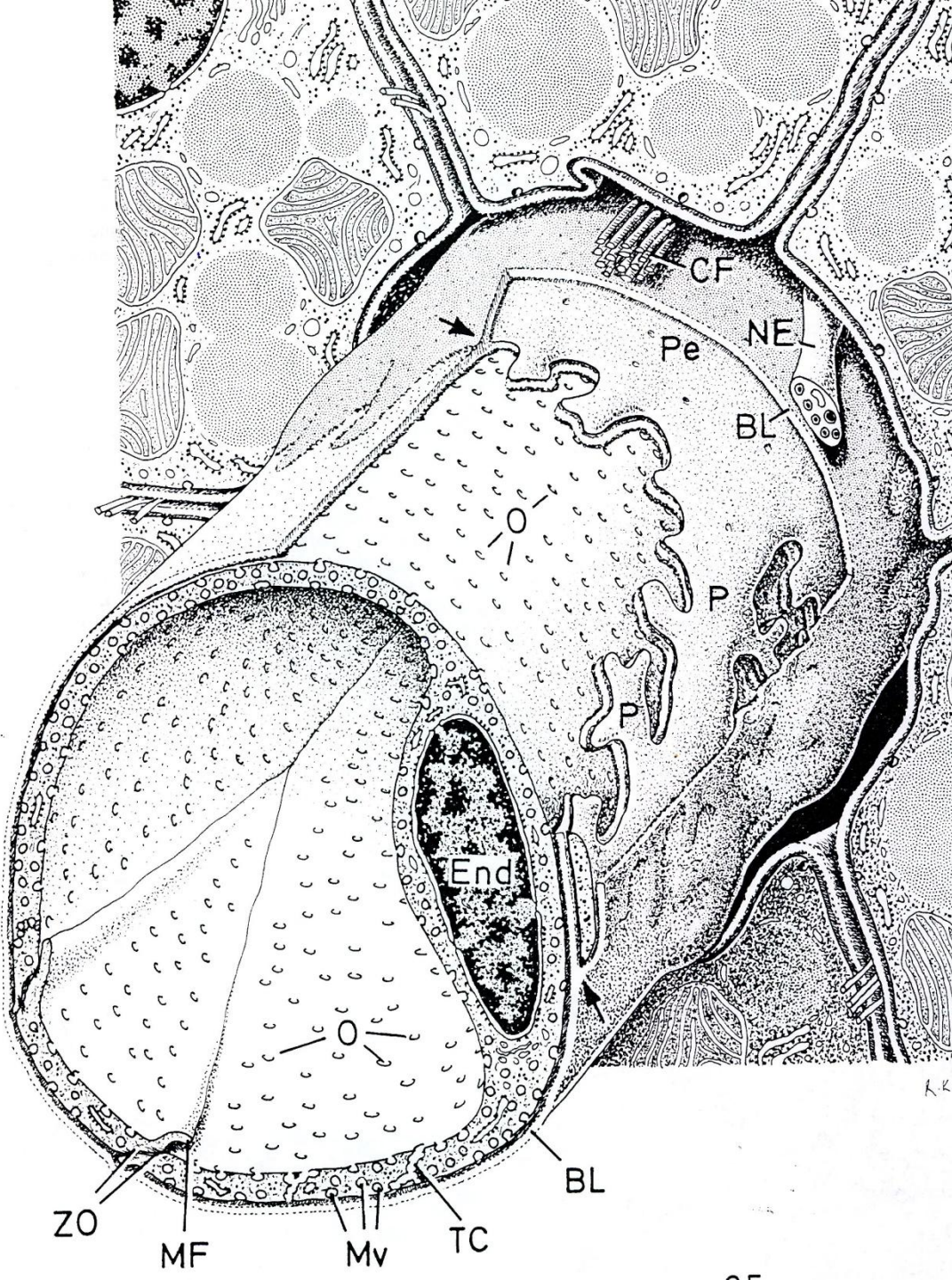


Синусоидни капилар

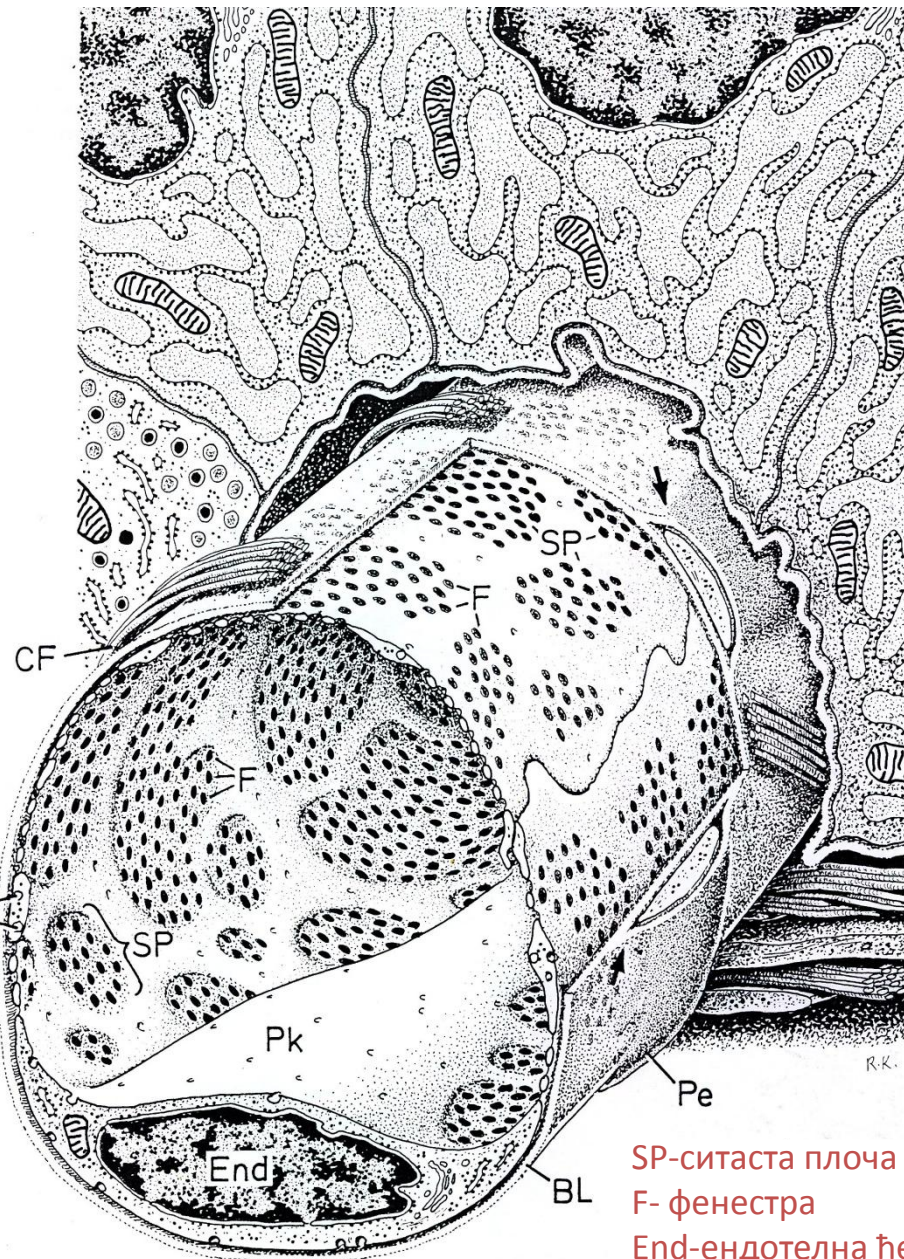
- **Континуирани (соматски) капилари**
- **Фенестровани капилари без дијафрагме**
- **Фенестровани капилари са дијафрагмом**
- **Синусоидни (дисконтинуирани) капилари**

Континуирани капилари

- Ендотелне ћелије немају фенестре и поре, а повезане су оклудентним, адхерентним и комуникантним везама.
- Налазе се у тестису, оваријуму, тимусу, костима, ЦНС-у, мишићима, егзокриним жлездама.



Фенестровани капилари



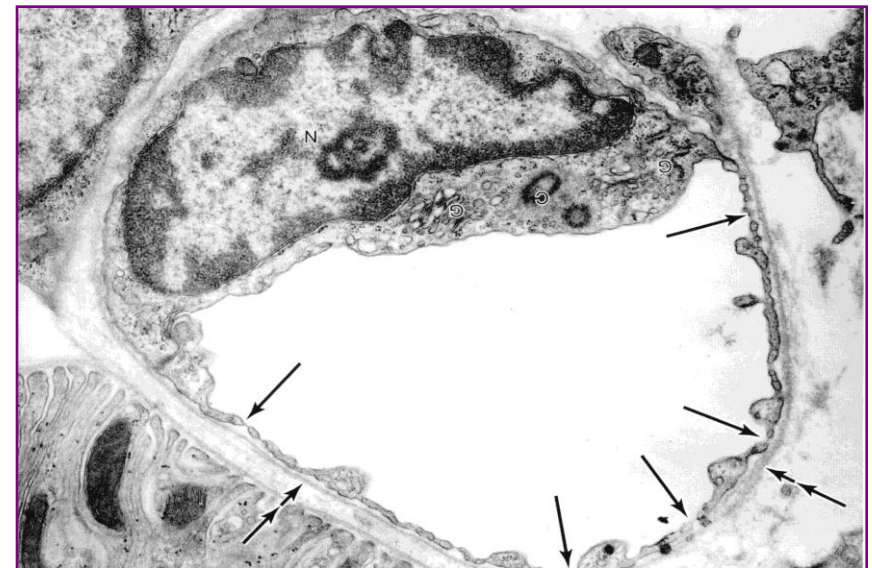
SP-ситаста плоча
F- фенестра
End-ендотелна ћел.

Са дијафрагмом

- садрже фенестре пречника 60-80 nm
- фенестре груписане тако да граде **ситасте плоче**
- фенестре прекривене танком мембраном (дијафрагмом)
- налазе се у ендокриним жлездама, желуцу, цревима, цилијарном телу, већем делу бубрега.

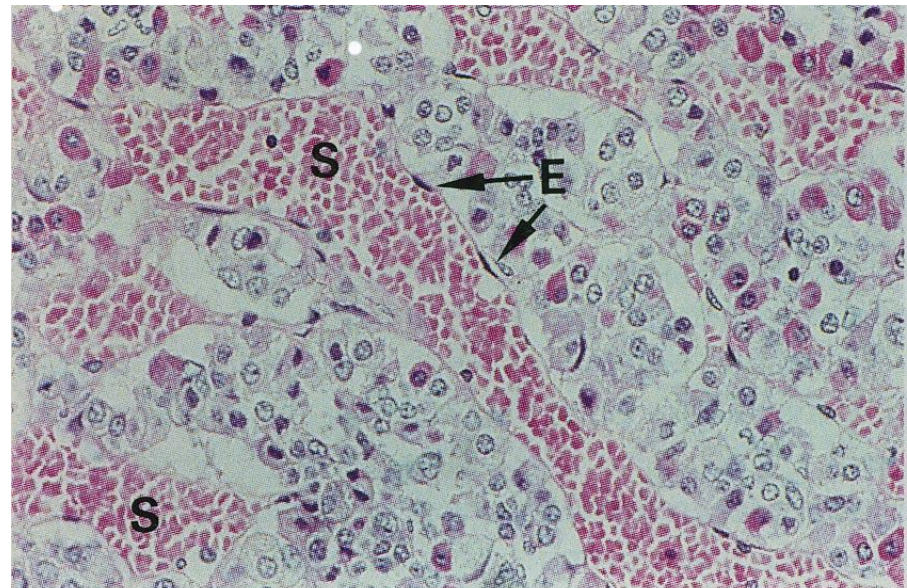
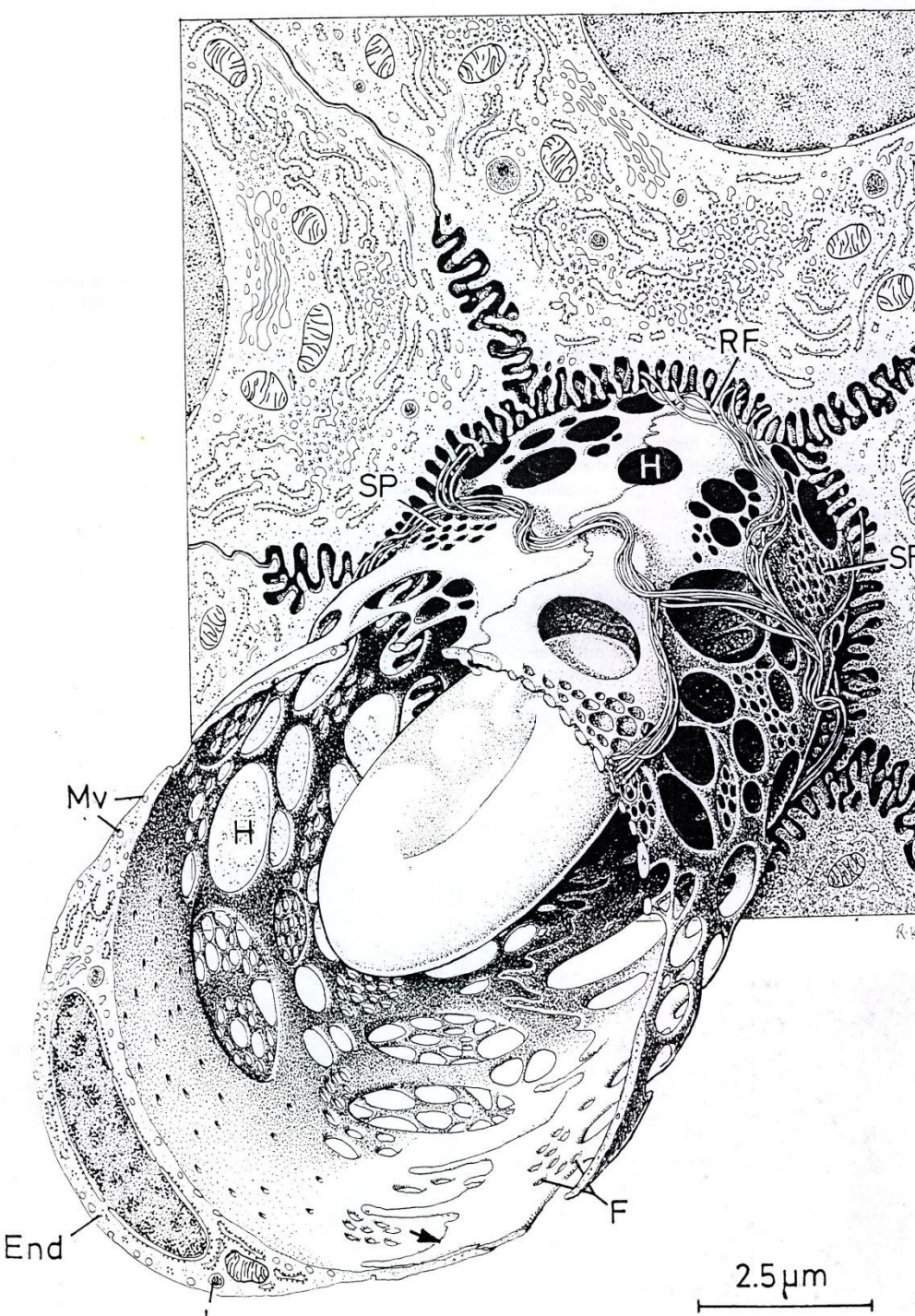
Без дијафрагме

- присутни једино у бубрежним гломерулима.



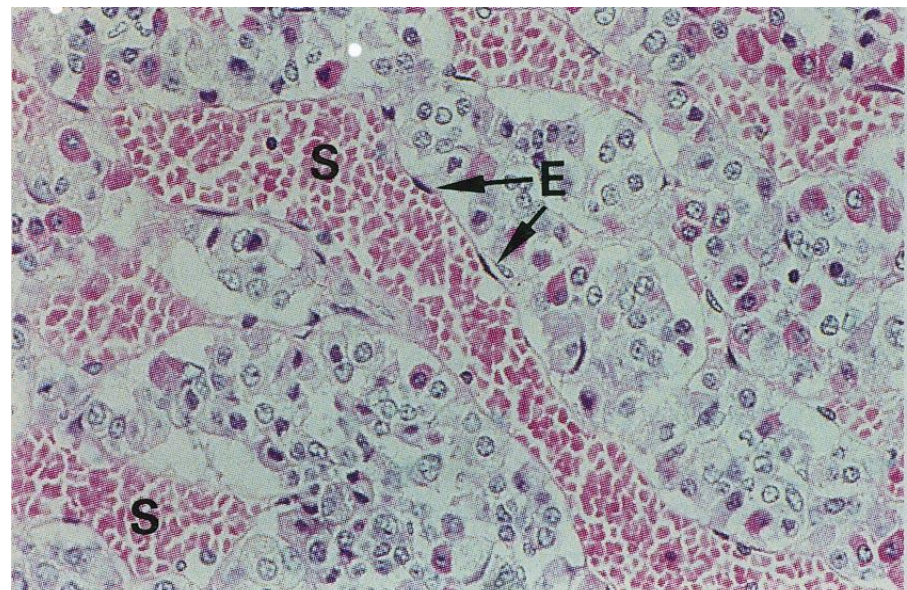
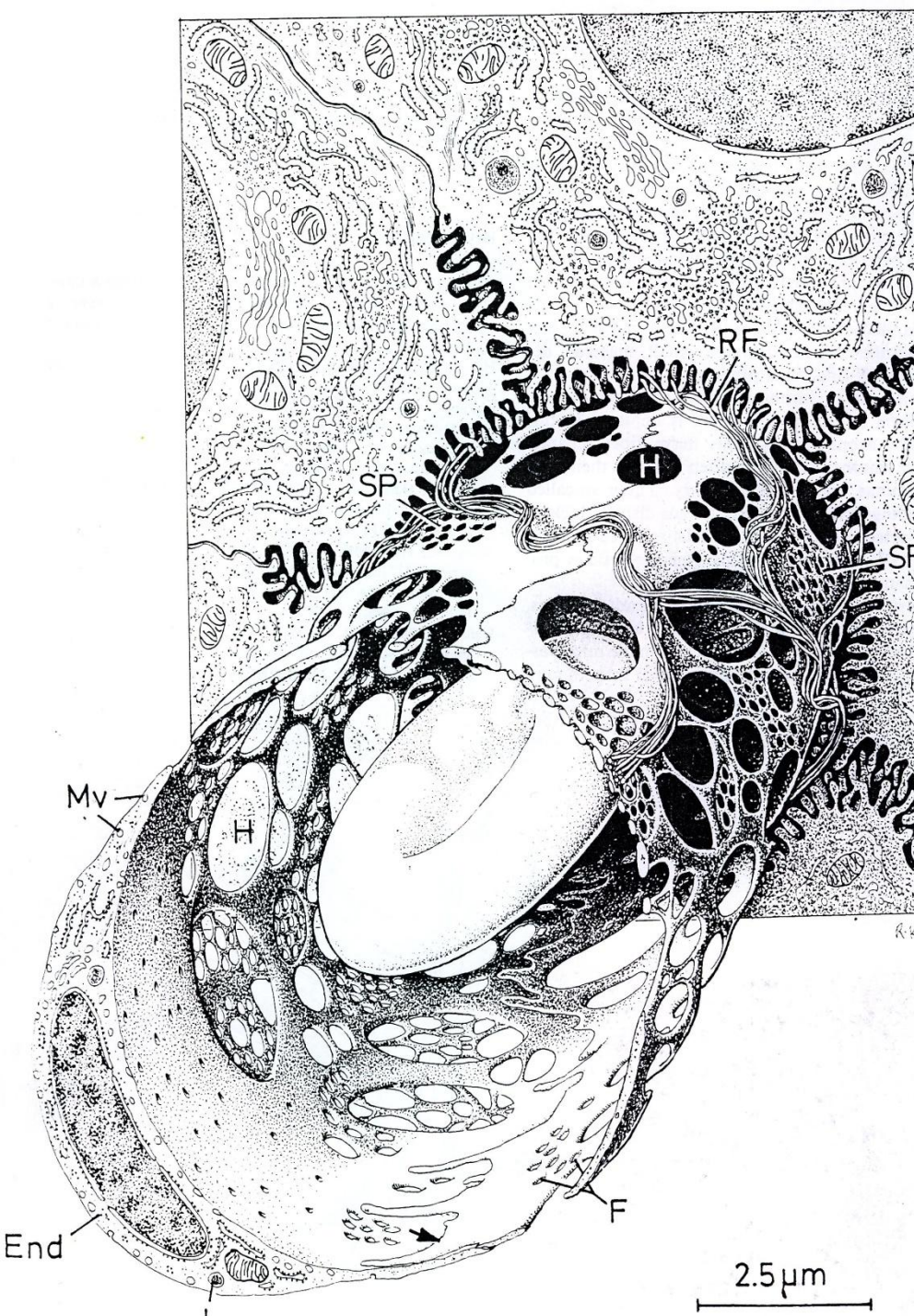
Синусоидни капилари

- Имају вијугав ток, већи пречник и бројне широке поре груписане у виду **ситастих плоча**.
- **Базална ламина** је фрагментисана или потпуно недостаје, а број перицита је мањи него код других типова капилара.



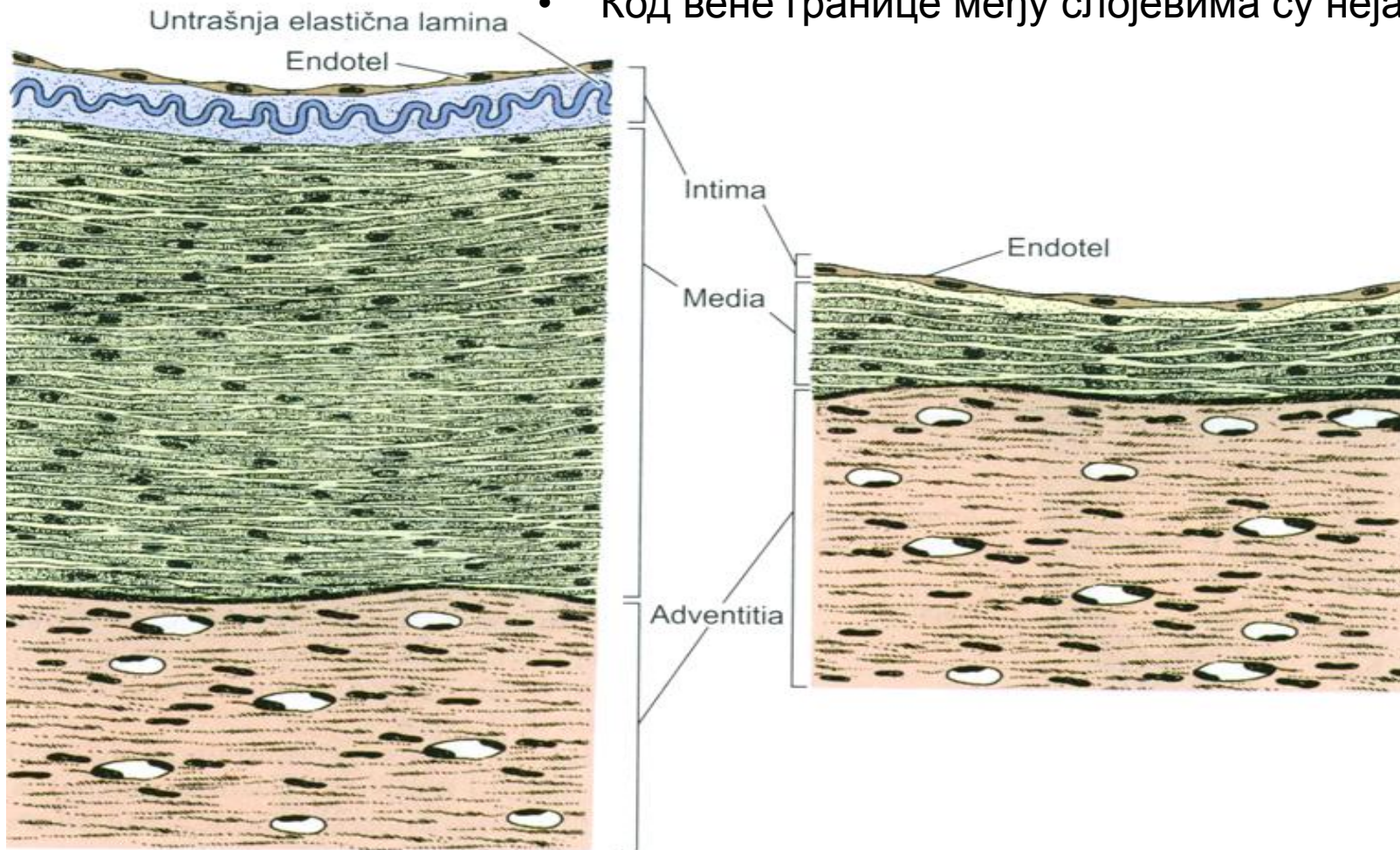
Синусоидни капилари

- Налазе се у јетри, слезини, коштаној сржи, аденохипофизи и кори надбубрежне жлезде.



BEHE

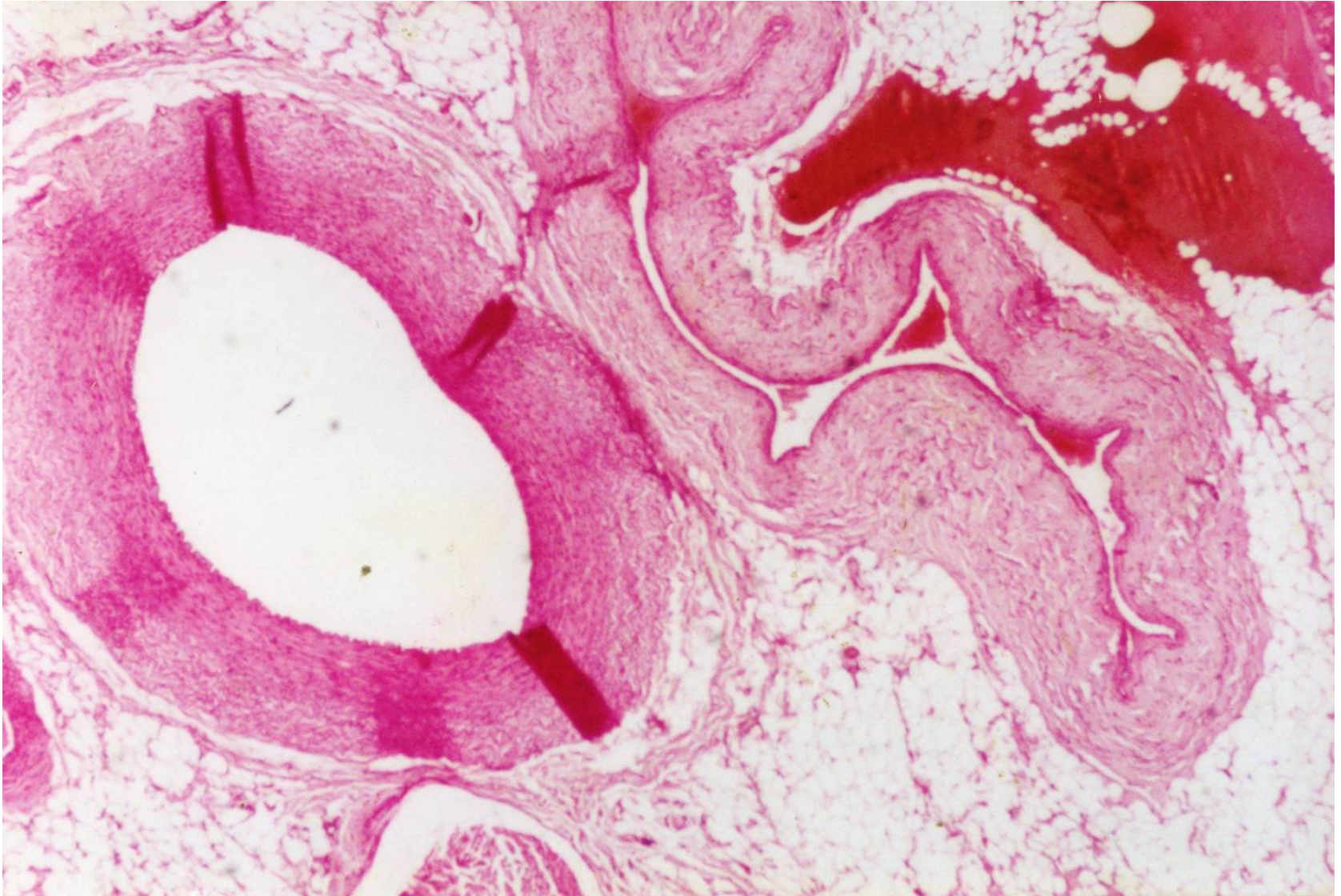
- У односу на артерије, вене имају:
 - шири лумен и тањи зид
 - мање мишићних ћелија и еластичних влакана
 - танку медију и дебљу адвентицију.
- Код вене границе међу слојевима су нејасне.



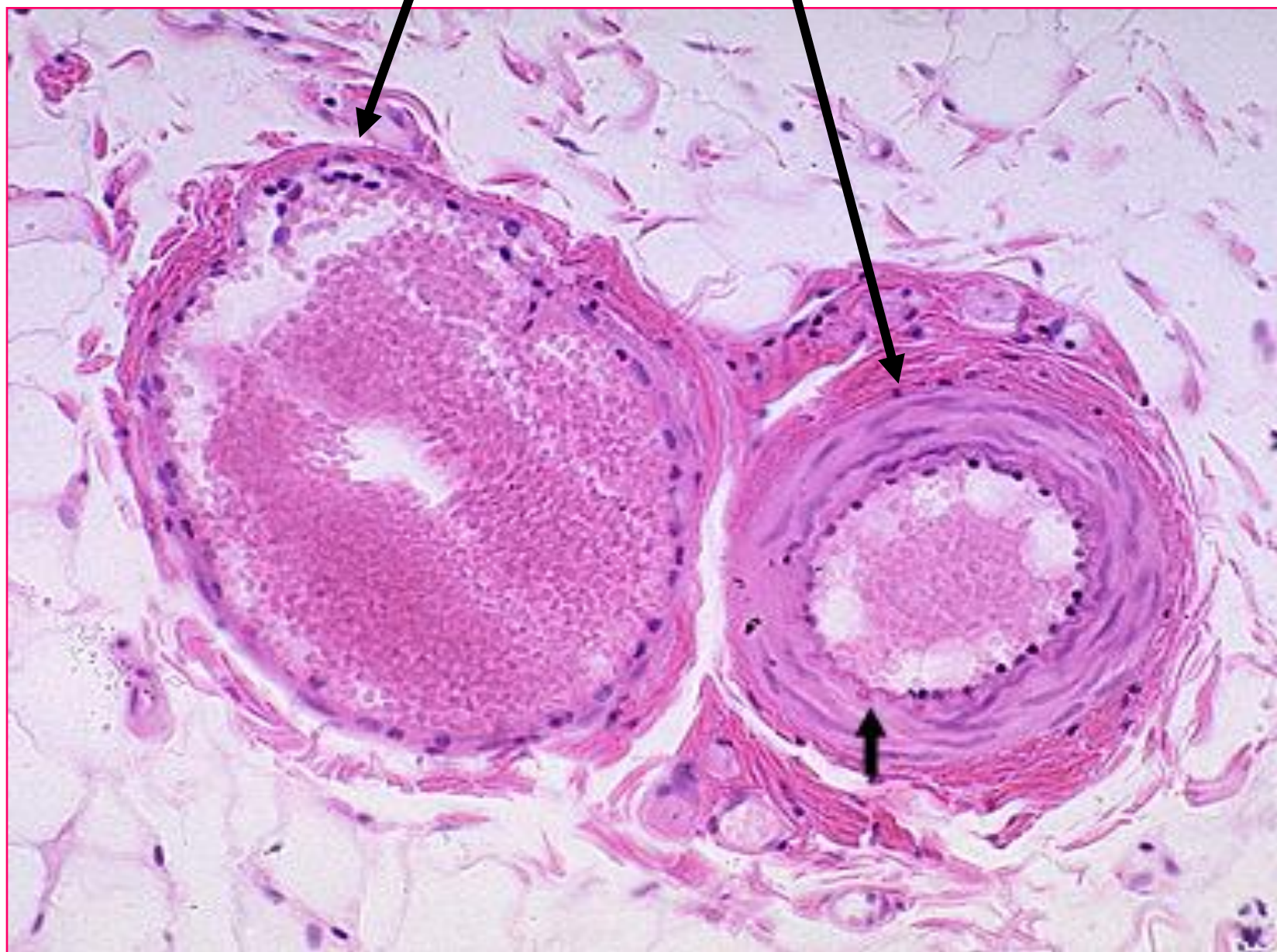
Артерија

Вена

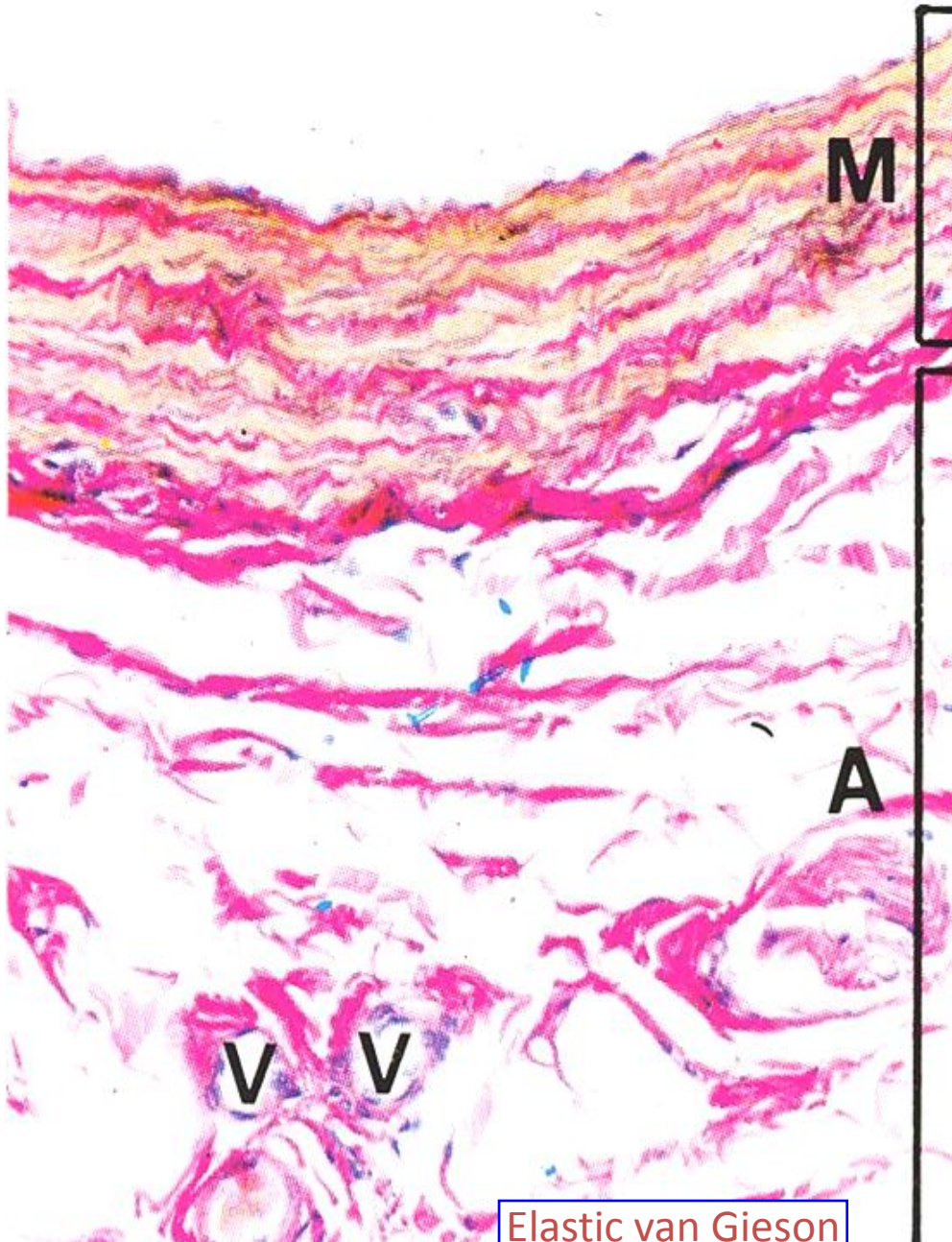
Артерија и вена



Вена и артерија



Вене



Elastic van Gieson

- Зид им се састоји из интима, медије и адвентиције.
- Класификација вена:
 - велике вене
 - средње вене
 - мале вене (венуле)
 - мишићне
 - поскапиларне.

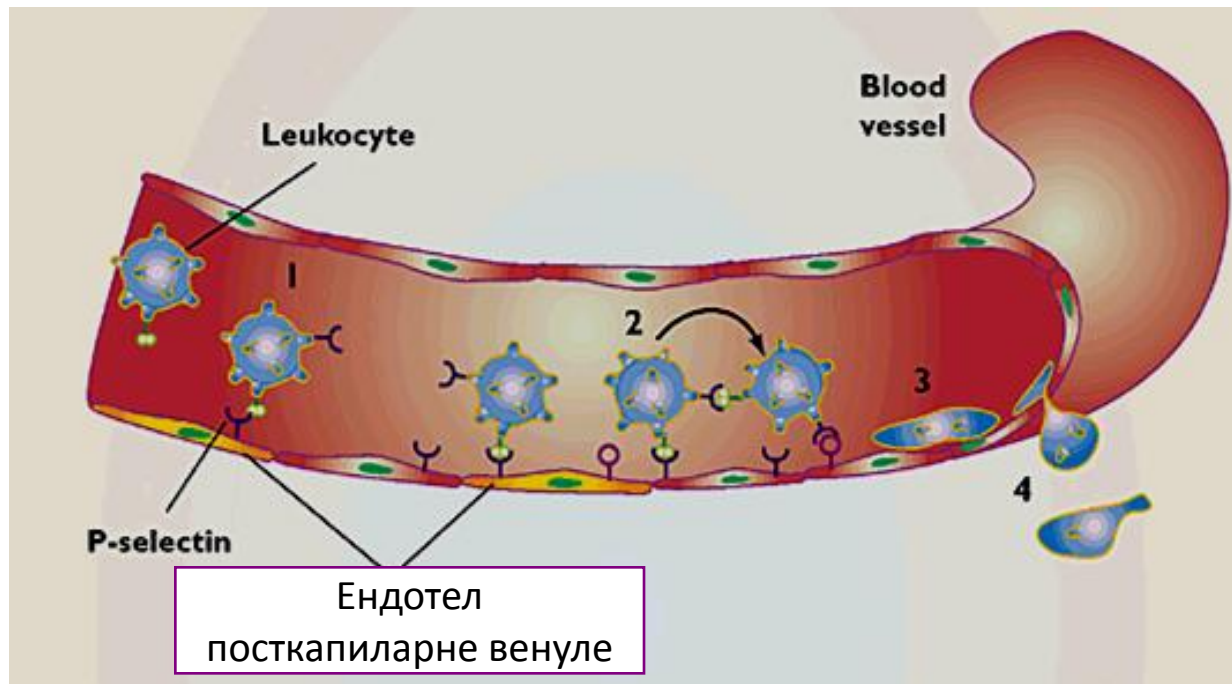
Венуле

- Ситни крвни судови који представљају венски део микроциркулације.
- По својој структури и функцији разликују се:
 - **посткапиларне**
 - **сабирне**
 - **мишићне венуле.**

Посткапиларне венуле

- Мали крвни судови врло слични капиларима, али су **већег дијаметра** од њих (10-30 μm) и поседују већи број перицита.
- **Настављају се непосредно на капиларе.**
- Зид ових венула састоји се од ендотела, базалне мембране и непотпуног слоја перицита, због чега се још називају и **перицитне венуле.**
- Ендотелне ћелије формирају континуиран слој, али су повезане пропустљивим оклудентним спојевима и поседују бројне трансендотелне канале и везикуле, што овим венулама омогућава **високу пермеабилност.**

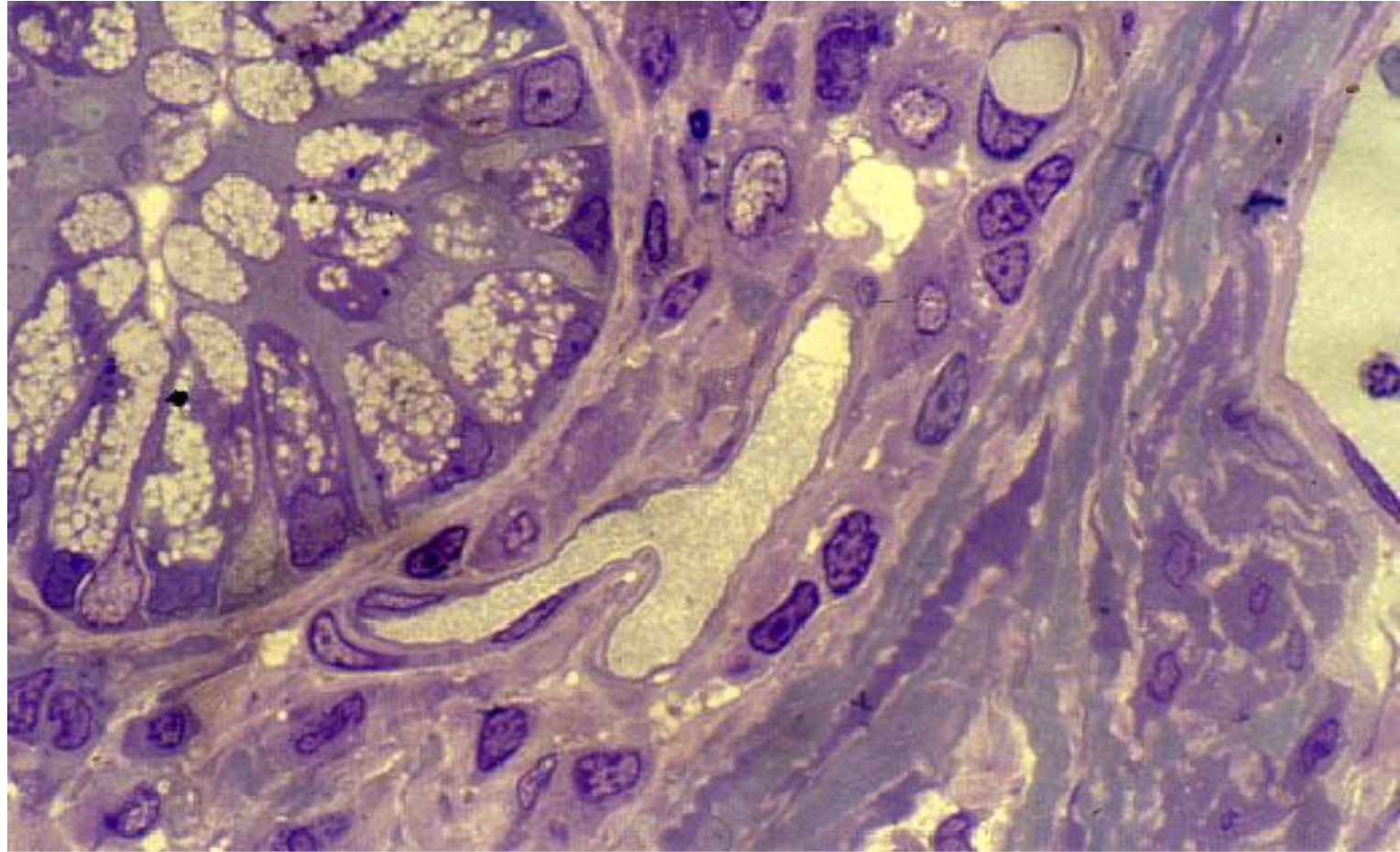
Посткапиларне венуле



Сабирне венуле

- **Сабирне венуле** су крвни судови ширег дијаметра (30-50 μm) од посткапиларних венула.
- Не поседују глатке мишићне ћелије у свом зиду.
- Обавијају их бројни и разгранати перицити.

Сабирна венула

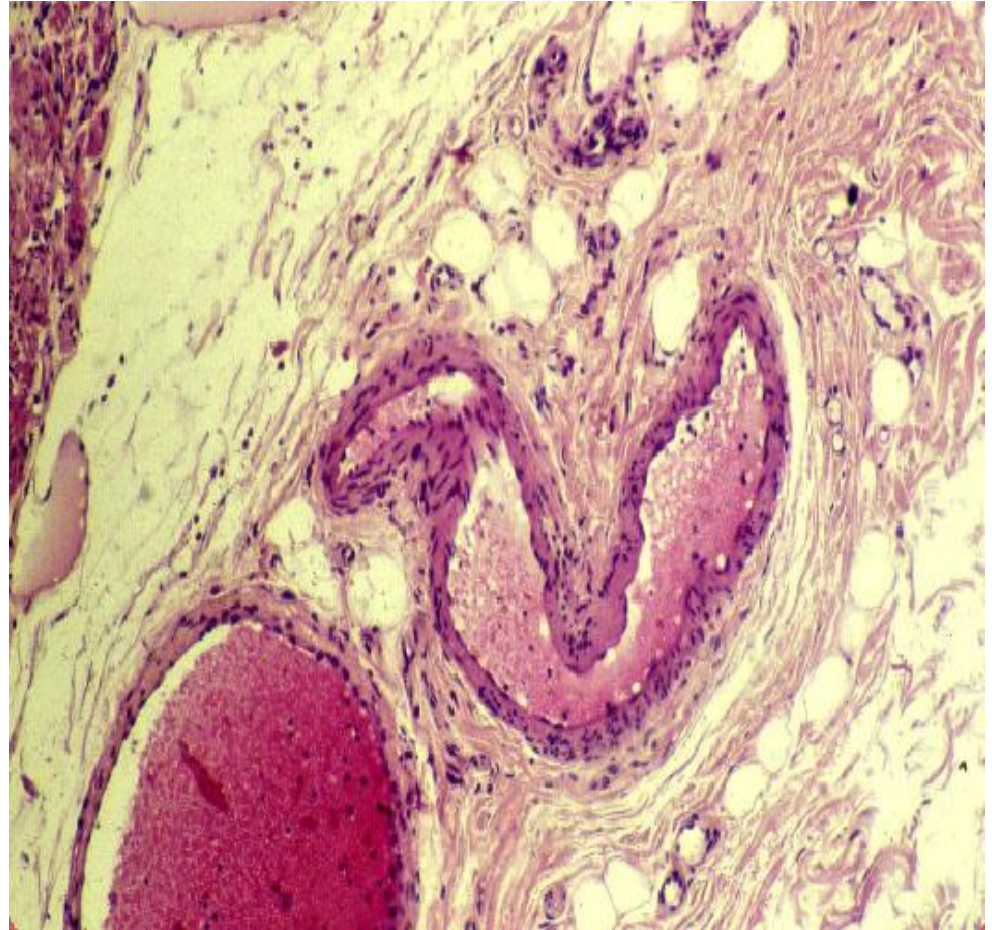


Мишићне венуле

- **Мишићне венуле** достижу дијаметар до 1 мм и имају трослојну организацију зида.
- Тунику интиму мишићних венула гради ендотелни слој и танка базална мембрана.
- У медији ових венула налазе се 1-2 слоја циркуларно распоређених глатких мишићних ћелија због којих и носе назив мишићне венуле.
- Имају специфичну грађу адвентицијалног везивног ткива у коме се налазе фиброцити истањене цитоплазме, који обмотавају крвни суд.
- Захваљујући трослојној организацији зида и глатким мишићним ћелијама у медији не припадају микроциркулацији, већ представљају почетак **сабирног венског система**.

Мале вене

- **Мале вене** су крвни судови **дијаметра до 1 мм**, са издиференцираним трослојном организацијом зида.
- Структура зида **малих вена** разликује се од грађе зида мишићних венула, по **већем броју глатких мишићних ћелија** у медији и по **ширем лумену**.



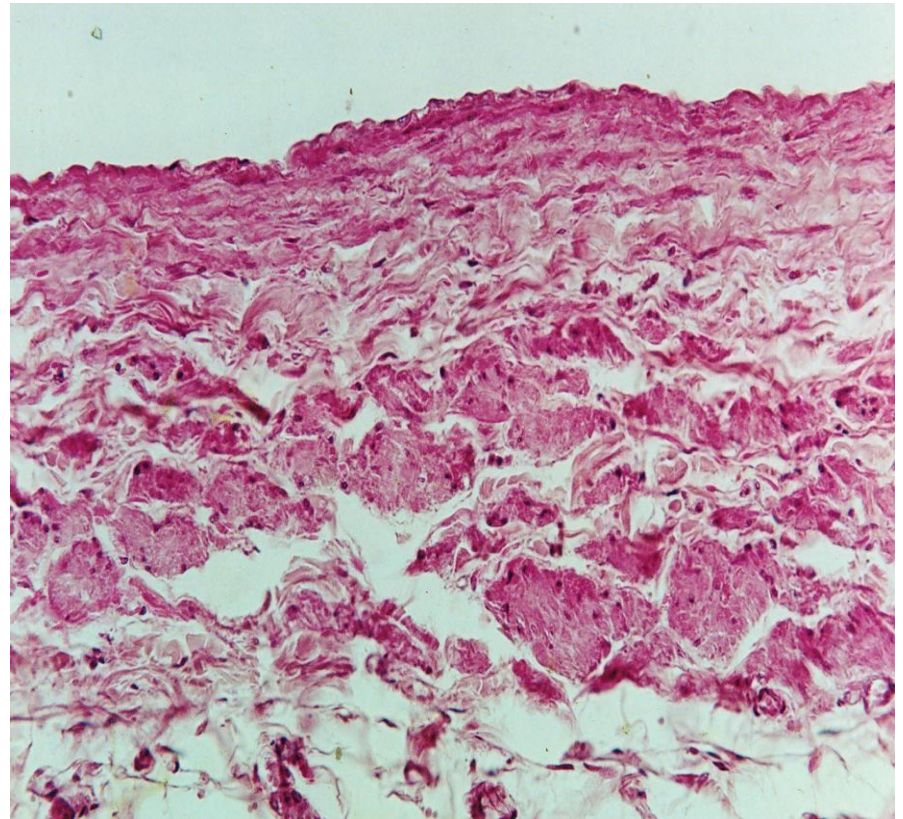
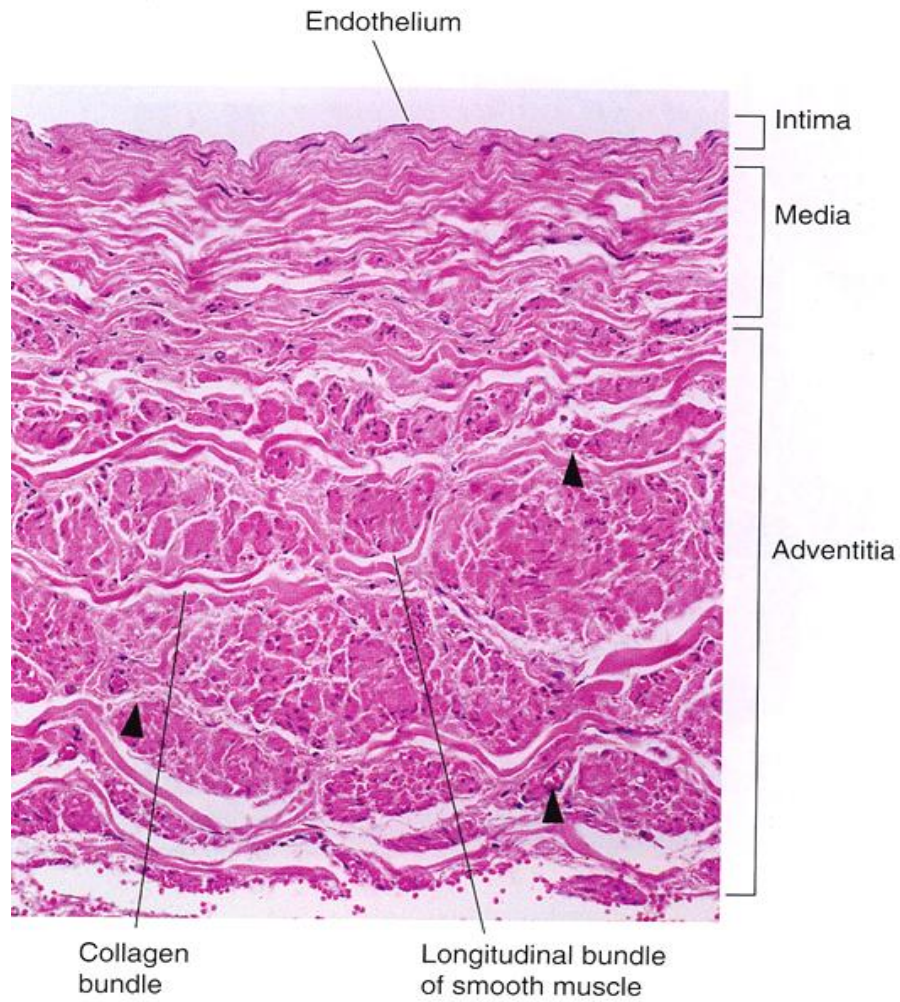
Вене средњег калибра

- Већег су дијаметра од малих вена (1-10 мм) и поседују јасно диференцирана сва три слоја зида.
- Тунику интиму граде ендотел и танак субендотелни слој.
- Медија средњих вена је танка и релативно слабо развијена, састављена из свега неколико редова глатких мишићних ћелија и мале количине колагених и еластичних влакана.
- Дебљина медије средњих вена одређена је њиховим дијаметром и локализацијом, тако да **дебљу медију поседују вене доњих екстремитета** у односу на медију вена у осталим деловима тела.
- Туника адвентиција заузима највећи део венског зида. У саставу адвентиције налазе се дужно оријентисана колагена влакна, ретка еластична влакна, глатке мишићне ћелије и *vasa vasorum*.
- Медија се постепено наставља на адвентицију, тако да између ова два слоја нема оштре границе.

Велике вене

- Горња и доња шупља вена, пулмоналне вене, портална, ренална вена и други венски судови који имају пречник изнад 10 мм.
- Добро развијена сва три слоја у васкуларном зиду.
- **Туника интима** великих вена састоји се од ендотелних ћелија и добро развијеног субендотелног везива.
- На интиму се без јасне границе наставља релативно танка **туника медија**, састављена од само неколико слојева циркуларно распоређених глатких мишићних ћелија, колагених и еластичних влакана.
- **Туника адвентиција** представља **најдебљи део зида** састављен од лонгитудинално оријентисаних колагених и еластичних влакана, *vasa vasorum* који су бројнији него у зиду артерија, лимфних судова и доста амијелинских нервних влакана. Код неких великих вена у адвентицији могу да се налазе и глатке мишићне ћелије.

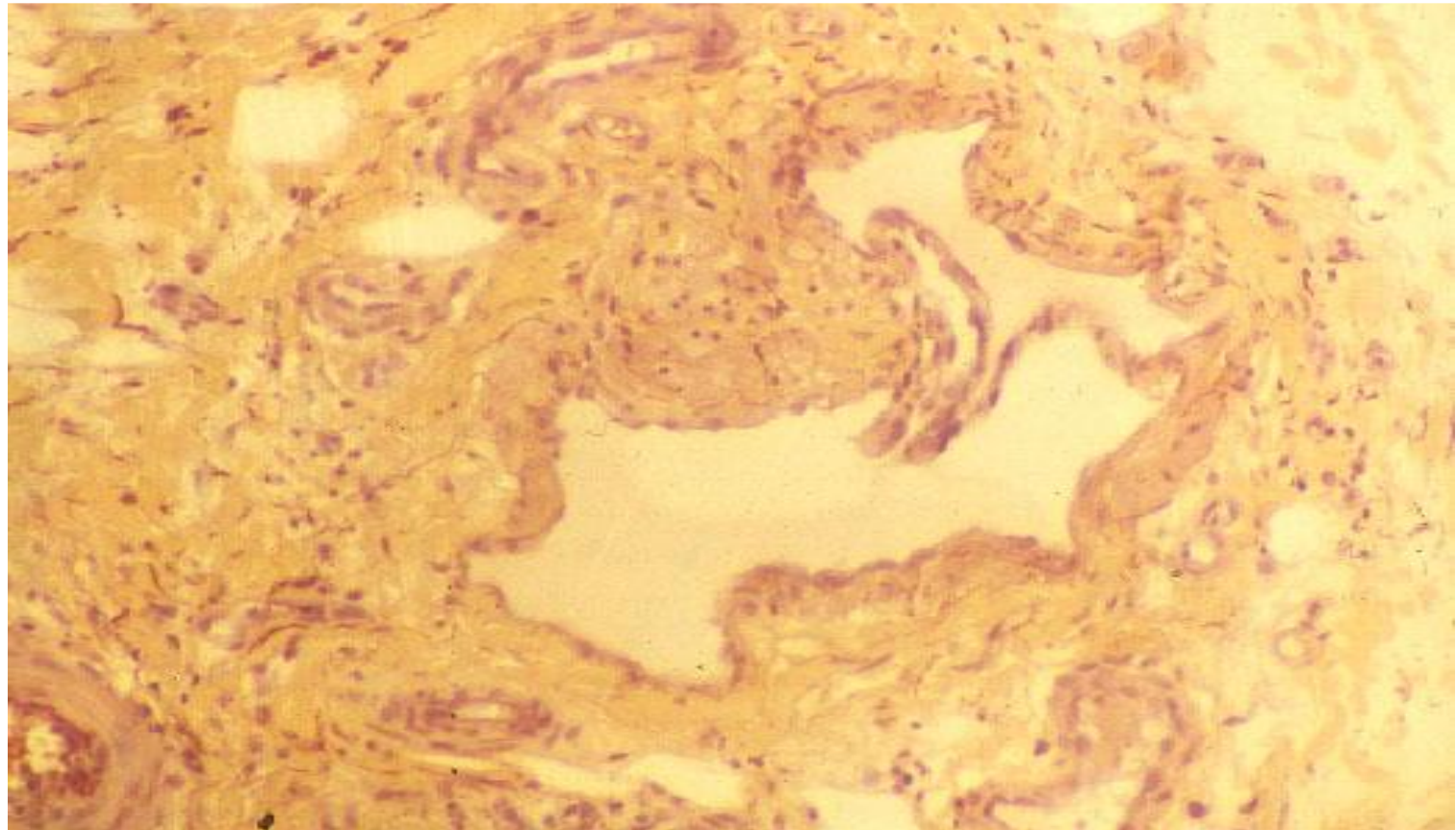
Велике вене



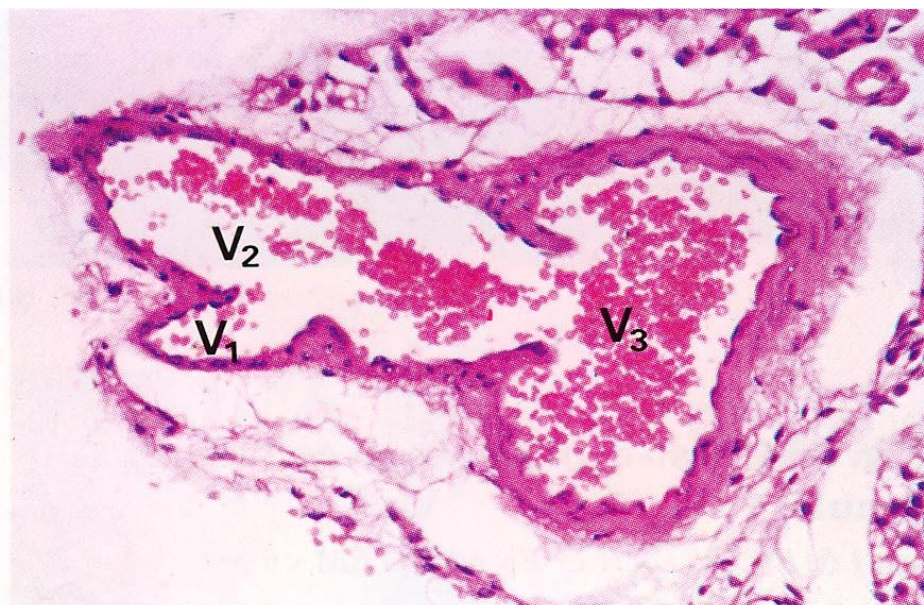
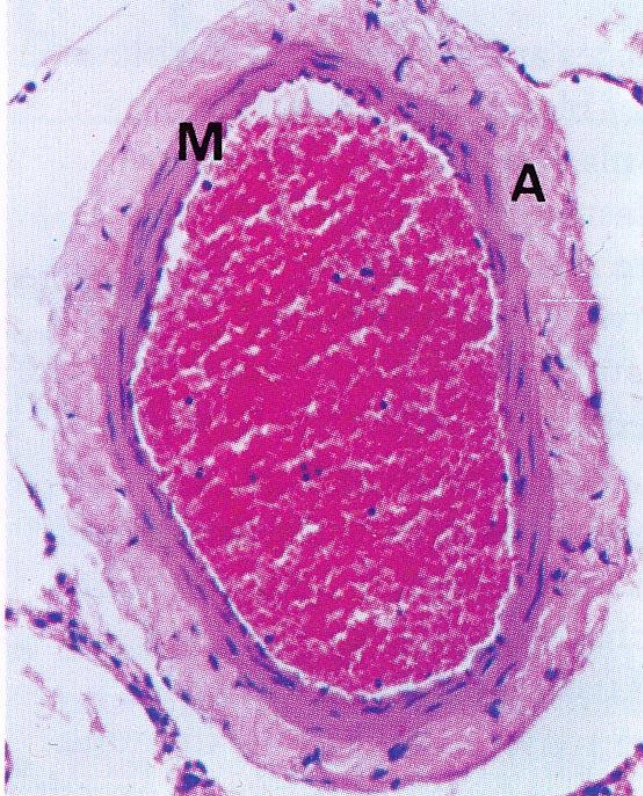
Венски залисци

- Венски крвни судови поседују залиске који се прво појављују у **посткапиларним венулама**.
- Најзаступљенији су код **малих и средњих вена**, посебно у доњим екстремитетима.
- Залисци су **нееластични**, полумесечасте, парни набори интима у облику џепа који проминирају у лумен вене, састављени од танког слоја **густог везивног ткива у средини**, обложеног **ендотелним ћелијама** са свих страна.

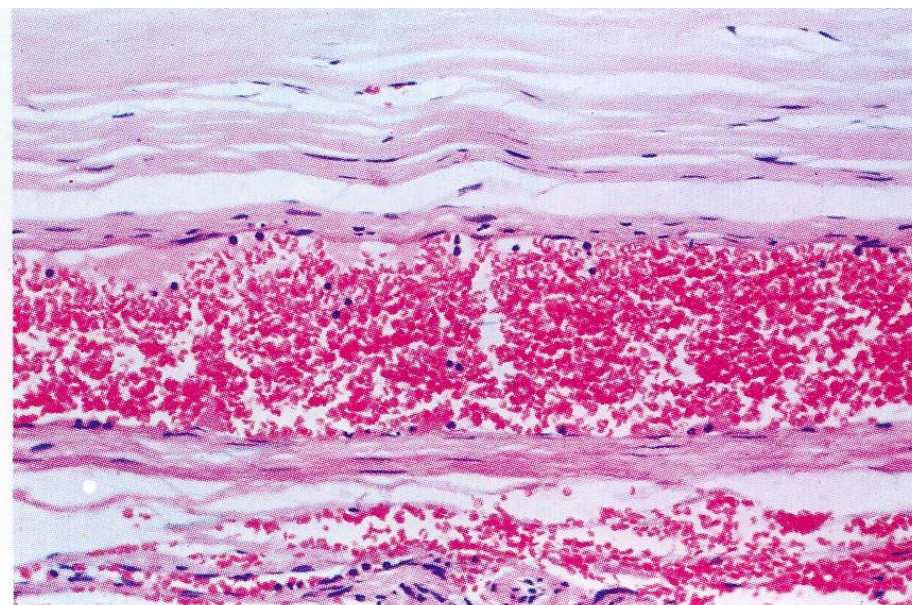
Залистак вене



Вене – ХЕ бојење

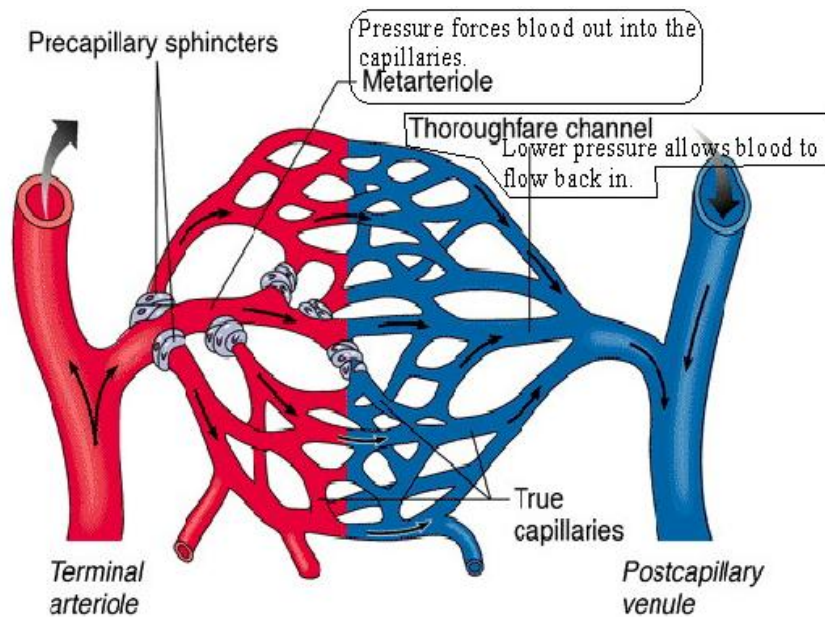


(a)

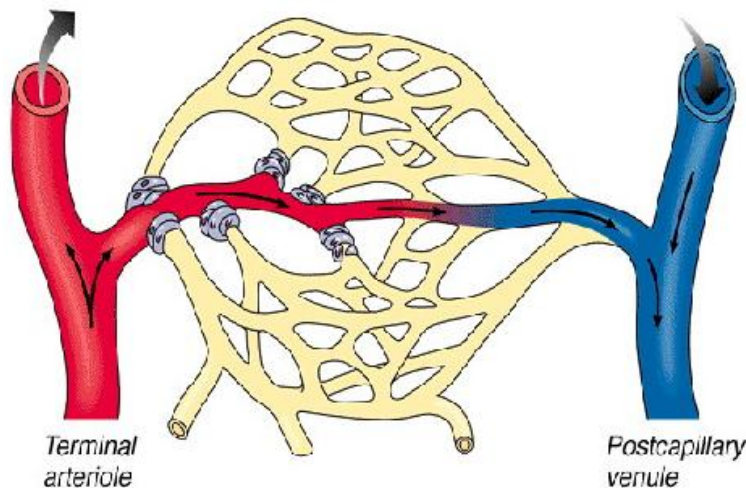


(b)

Артериовенске анастомозе (АВА)



(a) Sphincters open



(b) Sphincters closed

- Директно повезују артерије са венама.
- Најбројније су у кожи, ерекtilним телима пениса и клиториса.
- АВА садрже глатке мишићне ћелије које могу да набубре.
- Имају улогу у терморегулацији и ерекцији.

СРЦЕ

Срце (*Cor*)

- **Срце** (лат. *cor* ; грч. *cardia*) представља централни орган кардиоваскуларног система.
- Прихвата крв доспелу из вена и ритмичким контракцијама је пумпа у артерије.
- Зид срца формирају три основна слоја:
 - **ендокард**
 - **миокард**
 - **епикард.**

План грађе срца

- **Ендокард**

- ендотел
- базална мембрана
- субендотелно везиво
- субендокардно везиво

- **Миокард**

- срчане мишићне ћелије
- еластична и колагена влакна

- **Епикард**

- мезотел
- растресито везиво
- масно ткиво

План грађе крвних судова

- **Tunica interna (intima)**

- ендотел
- базална мембрана
- субендотелно везиво
- *membrana elastica interna*

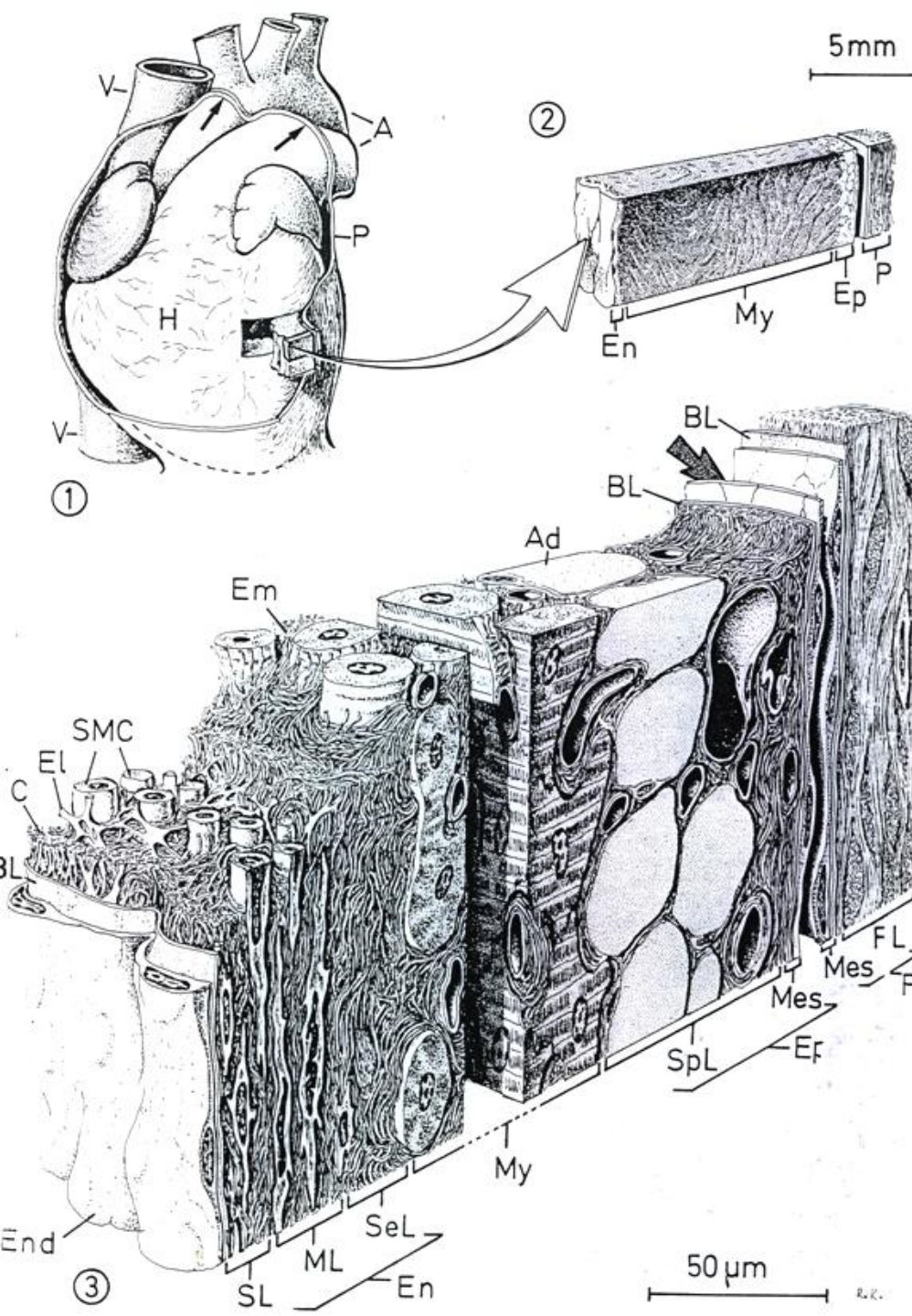
- **Tunica media**

- глатке мишићне ћелије
- еластична и колагена влакна

- **Tunica externa (adventitia)**

- *membrana elastica externa*
- еластична влакна и ламеле
- *vasa vasorum*

Зид срца



• Ендокард

- ендотел
- базална мембрана
- субендотелно везиво
- субендокардно везиво

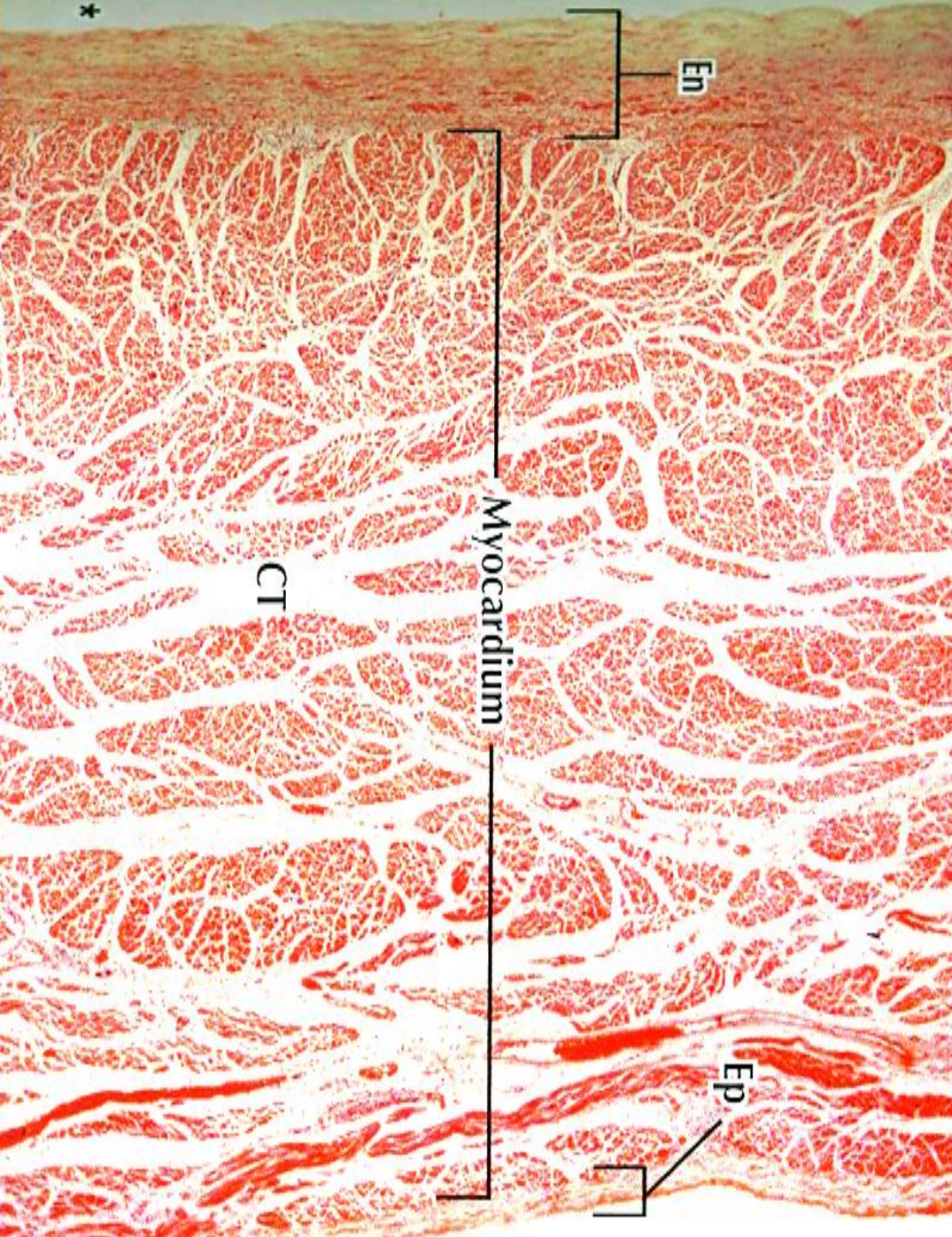
• Миокард

- срчане мишићне ћелије
- контрактилне
- ендокрине (синтетишу АНП и БНП)
- спроводне
- еластична и колагена влакна

• Епикард

- мезотел
- растресито везиво
- масно ткиво

Зид срца



- **Ендокард**

- ендотел
- базална мембрана
- субендотелно везиво
- субендокардно везиво

- **Миокард**

- срчане мишићне ћелије
- еластична и колагена влакна

- **Епикард**

- мезотел
- растресито везиво
- масно ткиво

Ендокард (*endocardium*)

- Глатка мембрана која покрива унутрашњу површину срца.
- Ендокард се састоји од:
 - **ендотела** који лежи на комплетној базалној ламини
 - **субендотелног слоја**
 - добро развијеног **субендокардног слоја** .

Ендотел и субендотелни слој

- **Ендотел** ендокарда је континуираног типа, а ендотелне ћелије поседују све карактеристике ендотелних ћелија крвних судова.
- Ћелије су међусобно повезане оклудентним и комуникантним спојевима.
- Испод базалне ламине налази се **субендотелни слој** који се састоји од густог везивног ткива, колагених и еластичних влакна и ретких глатких мишићних ћелија.

Субендокардни слој

- Добро развијени омотач смештен између субендотела и миокарда.
- Састављен је из **растреситог везивног ткива** које садржи дебела колагена и еластична влакна, крвне судове, нервна влакна и варијабилне количине масног ткива.
- У појединим деловима комора садржи и **Пуркињеове ћелије** спроводног система срца.

Миокард (*miocardium*)

- Заузима средњи, најдебљи део зида срца.
- Садржи неколико врста срчаних мишићних ћелија:
 - **контракtilни миоцити**
 - **спроводни миоцити**
 - **ендокрини миоцити.**
- Као посебан ћелијски ентитет издвајају се:
 - **адренергичне ћелије.**
- Највећи део миокарда граде **контракtilни миоцити.**

Спроводни миоцити

- Спроводни миоцити су мишићне ћелије специјализоване за стварање и брзо спровођење електрохемијских импулса до контрактилних миоцита.
- Улазе у састав **спроводног система срца**.

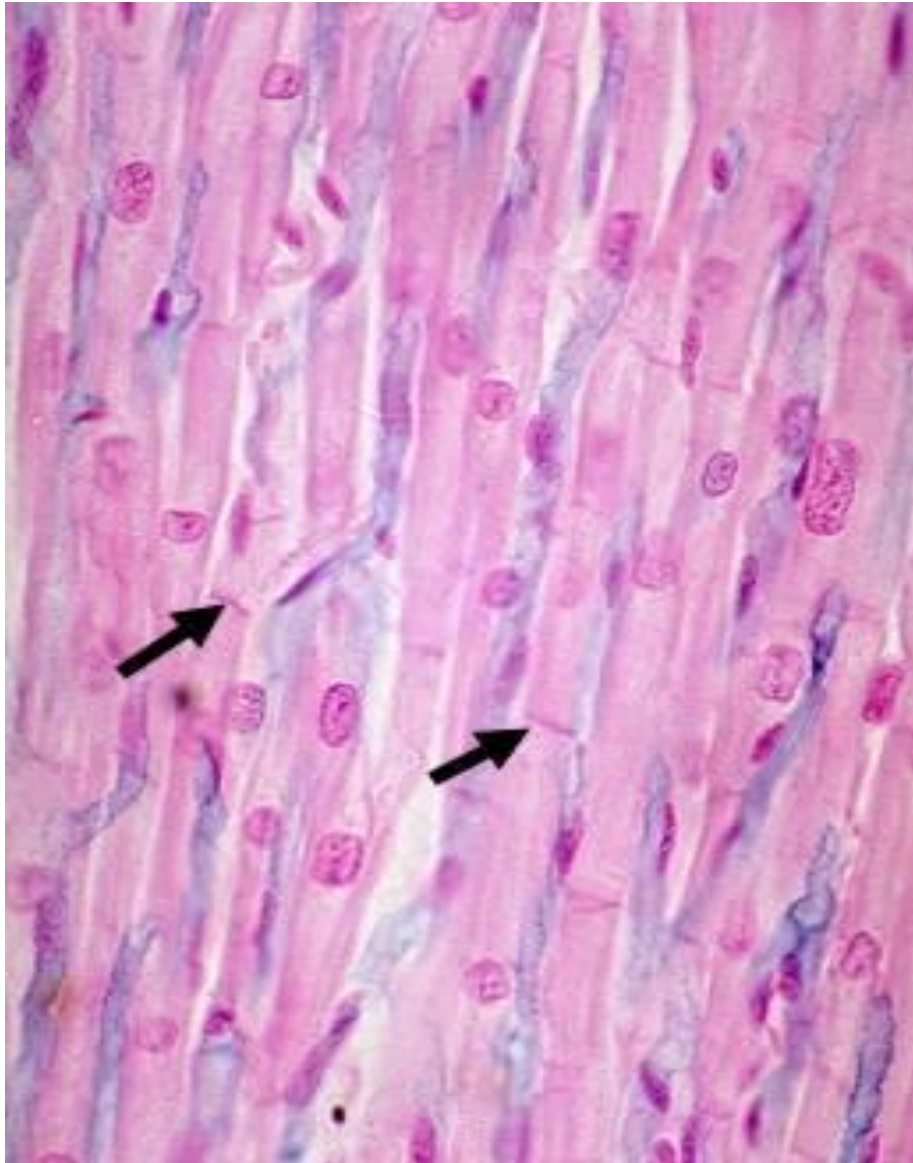
Меоендокрини миоцити

- Осим контрактилних својстава имају и способност **биосинтезе** и **секреције** више хормонски активних супстанци – **кардиопептиди** или **натриуретски** пептиди (АНП, БНП – натриуреа, вазодилатација).
- Синтетисани кардиопептиди депонују се у специфичним гранулама које су локализоване **перинуклеарно**.
- Поседују овално **еухроматично** једро, док је централни део ћелије лишен миофибрила, а испуњен добро развијеним органелама задуженим за биосинтетску и секреторну активност ћелије.
- Највећи број меоендокриних миоцита локализован је у **миокарду преткомора**.

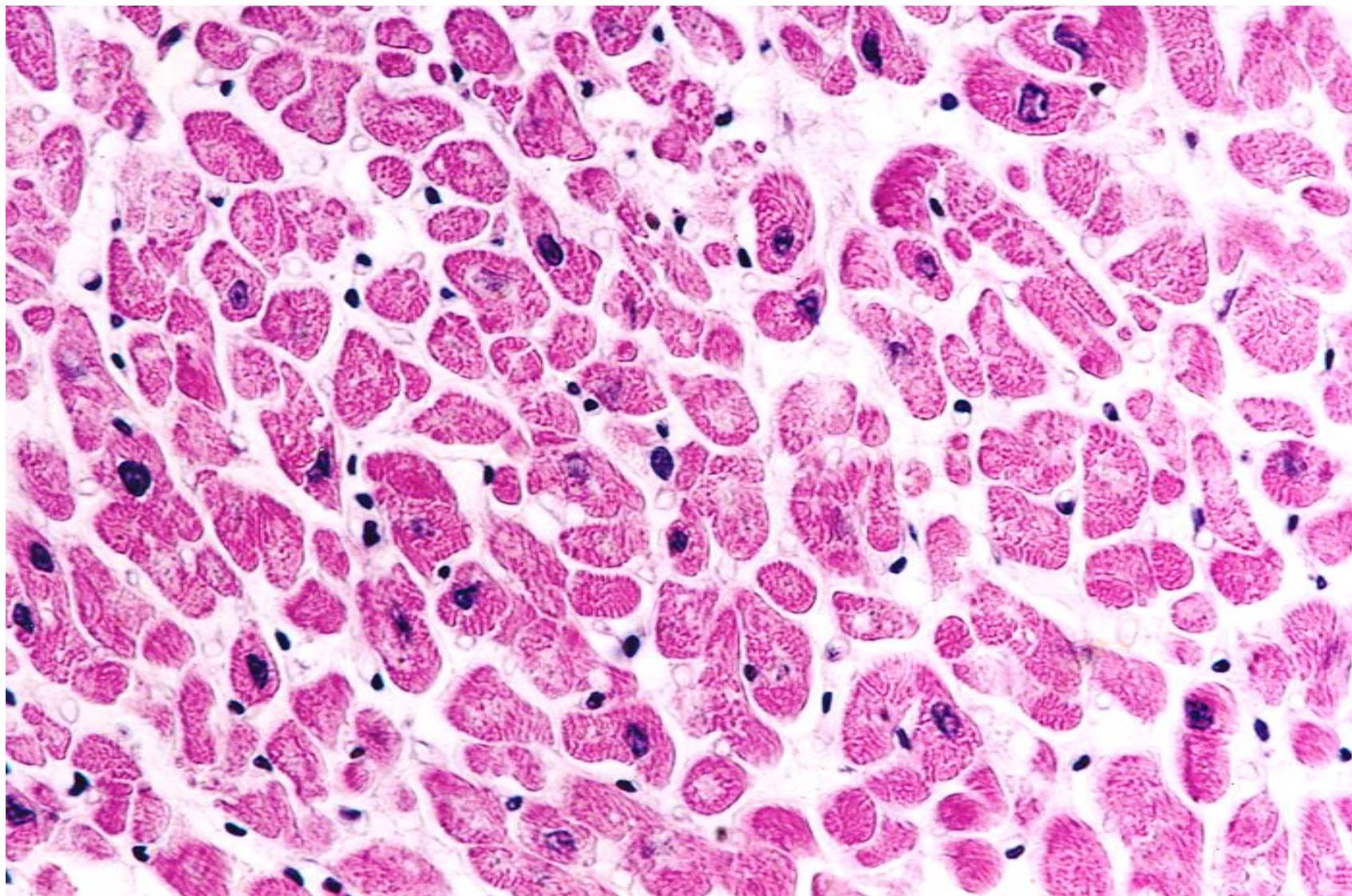
Адренергичке ћелије

- Синтетишу **адреналин, норадреналин и допамин**.
- Налазе се у групама, **између крвних судова и миоцита**.
- Неправилног су облика и поседују еухроматично једро, ексцентрично постављено, са израженим нуклеолусом и бројним индентацијама.
- Цитоплазма је испуњена електронски светлим гранулама у којима су депоновани синтетисани катехоламини (**не садржи миофибриле**).
- Између секреторних гранула распоређене су издужене митохондрије, као и малобројне цистерне грЕР. Добро развијен Голџи комплекс локализован је перинуклеарно.
- Не поседују спојне комплексе са околним кардиомиоцитима.

Миокард – уздужни пресек



Миокард – поперечни пресек



Епикард

- Саграђен од **простог љуспастог епитела (мезотел)** и **танког субепикардног слоја**.
- **Субепикардни слој** – растресито везивно ткиво у коме се налазе колагена и еластична влакана, крвни и лимфни судови, нервна влакана и варијабилне количине масног ткива.
- Епикард **представља висцерални лист перикардне кесе**.

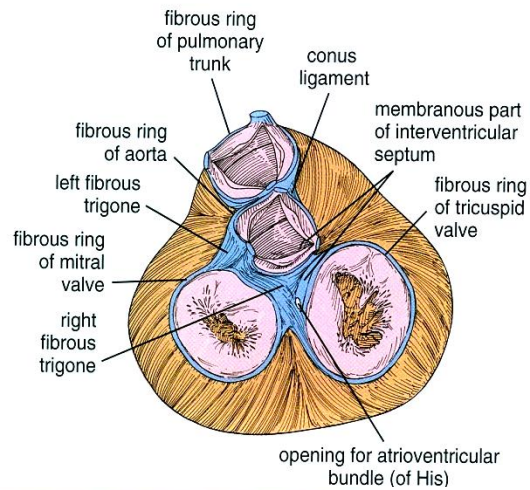
Перикард

- Представља **паријетални, фиброзни лист перикардне кесе**.
- Са висцералним листом (**епикардом**) спаја се на бази срца.
- Са унутрашње стране обложен је слојем мезотелних ћелија.
- Између епикардног и перикардног мезотелног слоја налази се **перикардна дупља** (око 50мл бистре, серозне течности –*liquor pericardii*) – смањује трење између висцералног и паријеталног листа срчане кесе.
- *Liquor pericardii* стварају мезотелне ћелије.

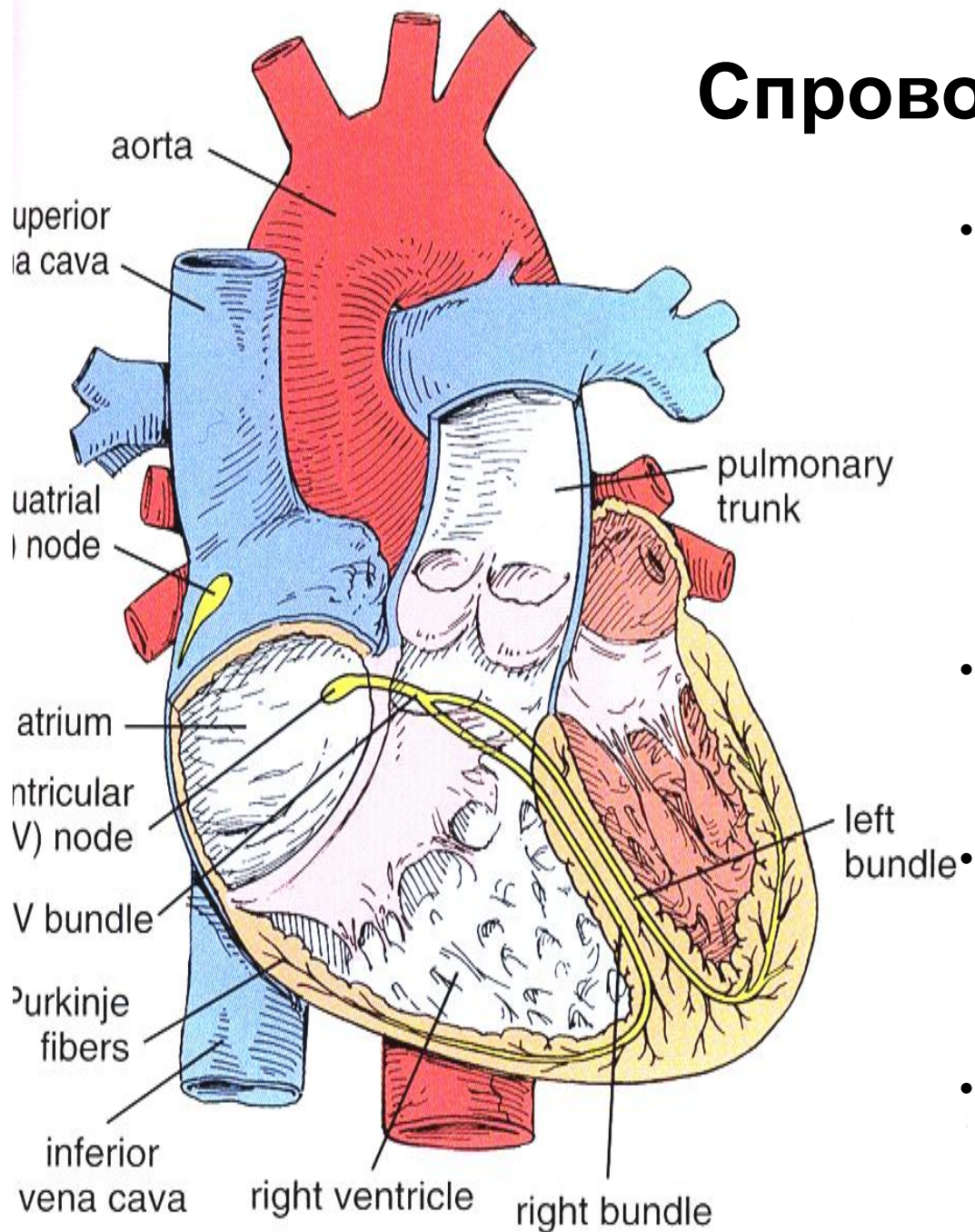
Фиброзни скелет срца

- Обухвата:

- срчане залиске (*valvulae*)
- 4 фиброзна прстена (*annuli fibrosi*)
- 2 фиброзна троугла (*trigona fibrosa*)
- горњи део међукоморне преграде (*septum membranaceum*)
- витке тетиве (*chorde tendineae*).



Спроводни систем срца



- Формирају га спроводни миоцити који образују:
 - синоатријални чвор (СА чвор)
 - интернодусне снопове
 - атриовентрикуларни чвор (АВ чвор)
 - Хисов сноп и његове гране.
- СА чвор је смештен у миокарду, а АВ чвор у субендокарду десне преткоморе.
- Мишићне ћелије унутар чворова су вретенасте, разгранате и ситније од контрактилних миоцита.
- Дистални део Хисовог снопа и његове гране граде **Пуркињеове ћелије** које су крупније и светлије од контрактилних миоцита.

Синоатријални чвор (СА)

- Локализован у **миокарду** предњег зида десне преткоморе, непосредно испод и латерално од ушћа горње шупље вене.
- У СА чвору ствара се **иницијални стимулус** за контракцију срчаног мишића – *pacemaker* брзине и ритма срчаних контракција.
- Инервисан је нервним влакнима АНС и пептидергичким нервним влакнима (неуропептид Y, ВИП, сустанца П) – модулирају активност СА чвора.
- Импулс настао у СА чвору се брзо спроводи преткомором до АВ чвора, путем неколико интернодусних снопова саграђених од спроводних миоцита.

Синоатријални чвор (СА)

- Спроводни миоцити СА чвора повезани су са контрактилним миоцитима преткомора, тако да се импулс настао у СА чвору одмах шири на преткоморе.
- СА чвор је повезан са АВ чвором преко неколико снопова састављених од спроводних миоцита којима импулс брже путује него околним миокардом.
- Ови снопови чине **интернодусне путеве** чији миоцити имају сличну грађу спроводним миоцитима СА и АВ чвора.

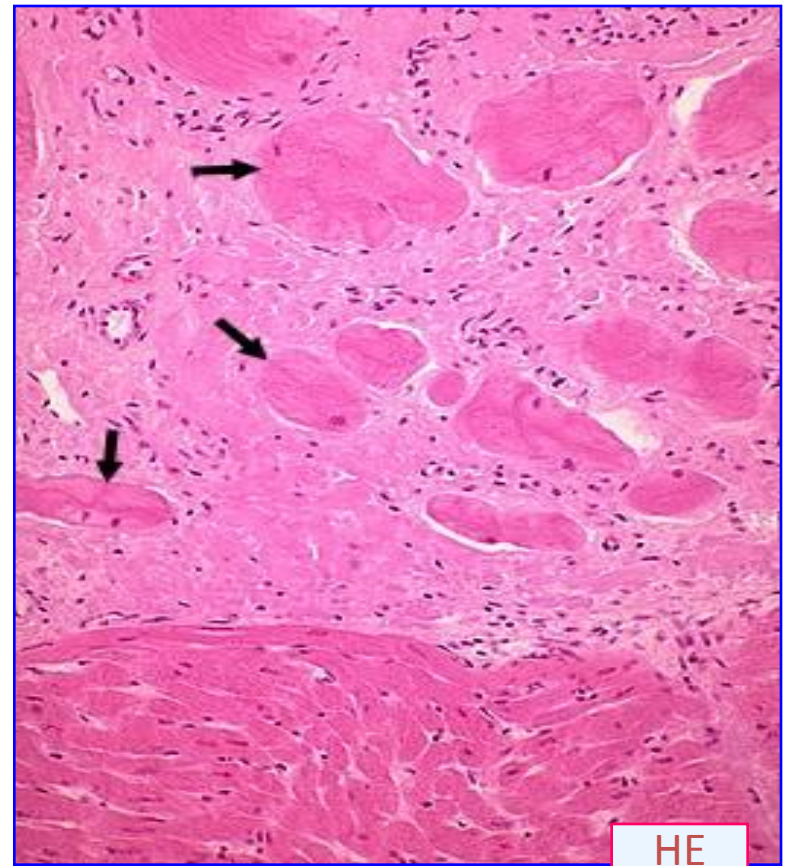
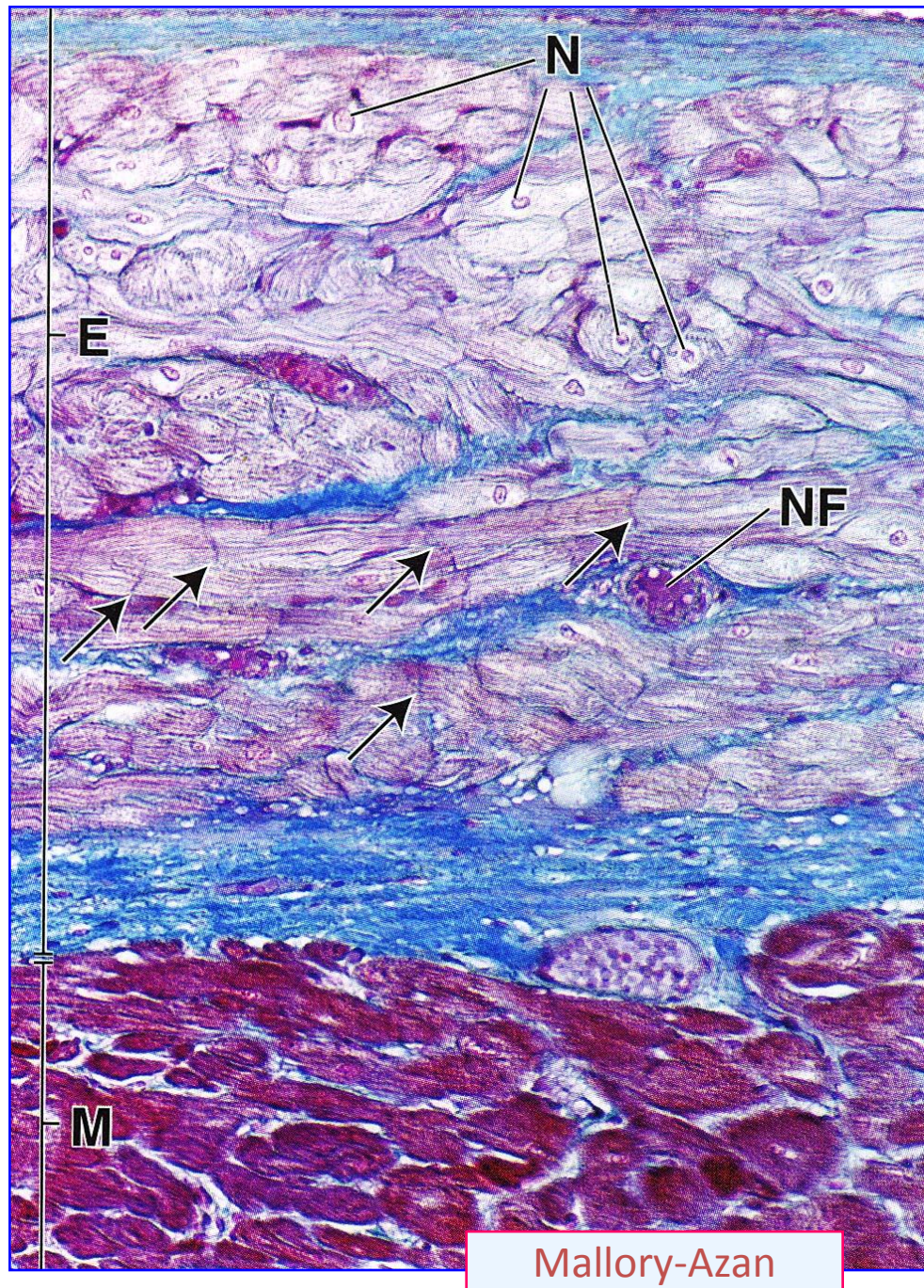
Атриовентрикуларни (Хисов) сноп

- Наставак АВ чвора саграђен од паралелних снопова спроводних миоцита сличних онима у чворовима, који се **спушта низ међукоморну преграду**.
- Хисов сноп се убрзо дели на **десну** и **леву** грану.
- Гране АВ снопа **пролазе субендокардним везивним ткивом комора** и када доспеју **до врха срца** нагло мењају правац и заокрећу ка бази, дајући многе огранке који су у контакту са контрактилним миоцитима.
- Овакав ток спроводних путева омогућава да се акциони потенцијал брзо пренесе до врха срца, одакле почиње контракција комора.

Пуркињеове ћелије АВ снопа

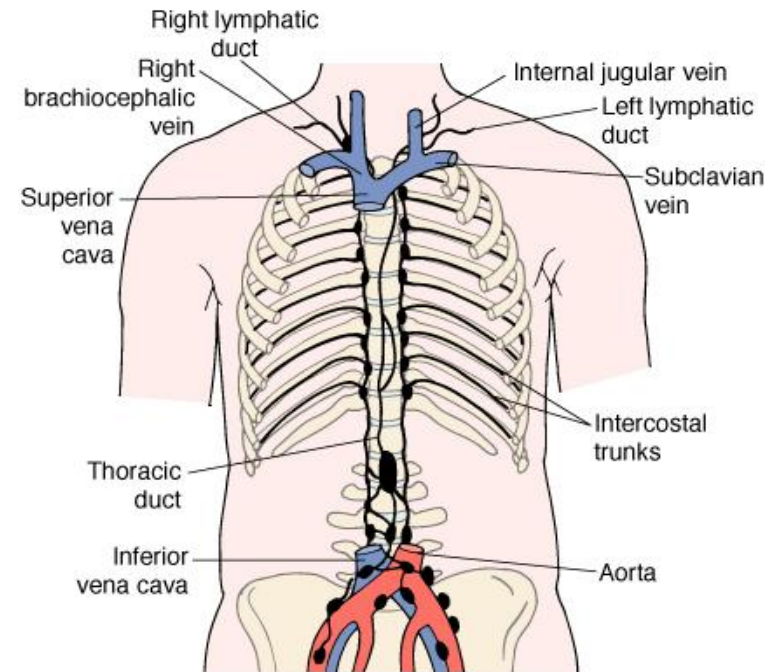
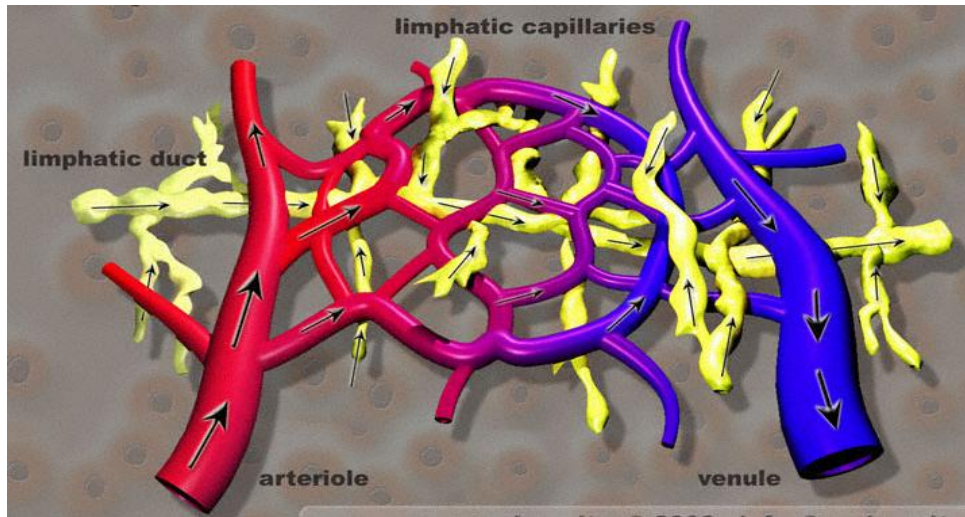
- У проксималним деловима Хисовог снопа, налазе се ћелије сличне спроводним миоцитима чворова.
- У **дисталним деловима снопа** и његовим гранама налазе се **Пуркињеове ћелије** које су крупније и светлије од контрактилних миоцита.
- Поседују малобројне, периферно распоређене миофибриле, бројне митохондрије, Голџи диктиозоме, ретке цистерне грЕР и велику количину гликогена, што им даје **светао изглед**.
- Пуркињеове ћелије спровode импулсе и до пет пута брже у односу на контрактилне миоците.

Пуркињеове ћелије



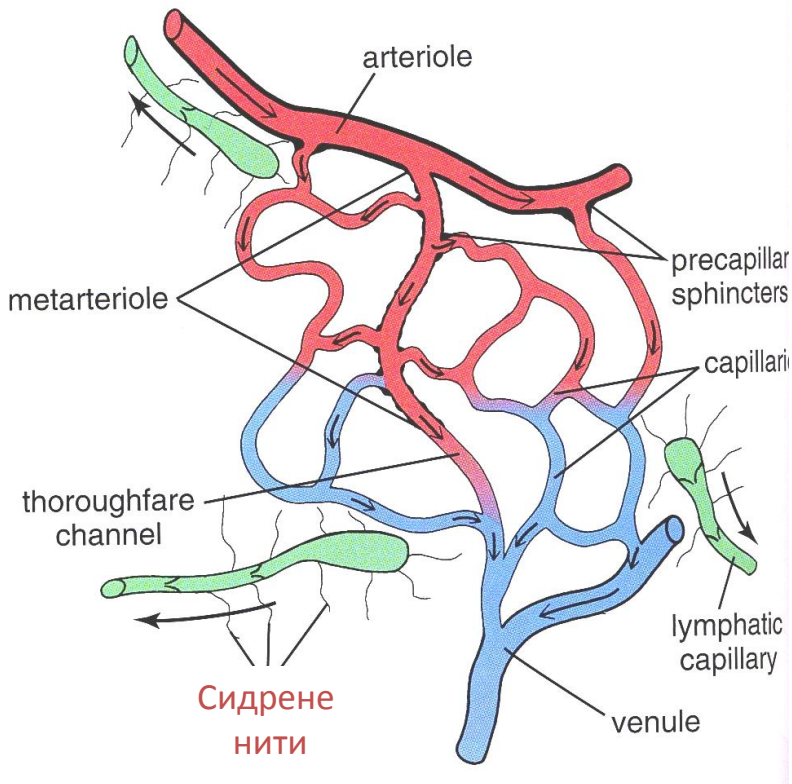
ЛИМФНИ ВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

Лимфни васкуларни систем

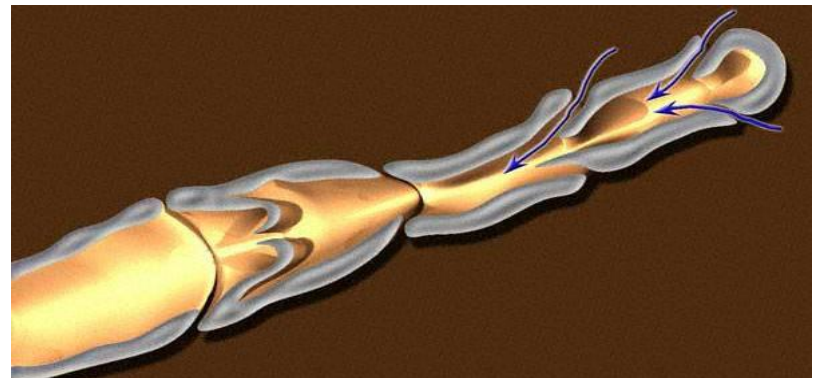
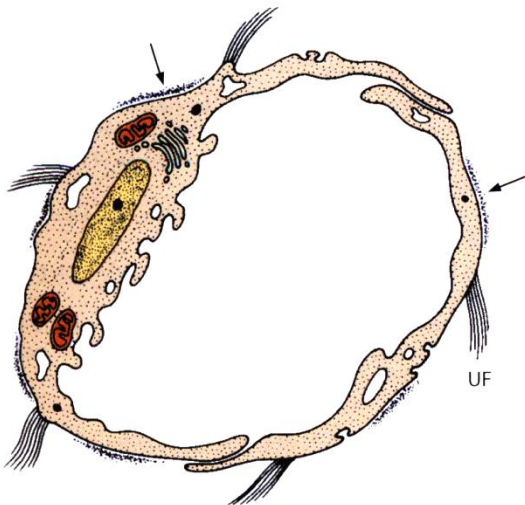


- Одводи 10% филтрата крви у леви и десни венски угао.
- Лимфни судови налазе се свуда у телу, **осим у ЦНС-у, коштаној сржи, епителима, хрскавици, очном сочиву и рожњачи.**
- Лимфни васкуларни систем чине:
 - лимфни капилари
 - сабирни лимфни судови
 - велики лимфни судови (*d. thoracicus* и *d. lymphaticus dexter*).

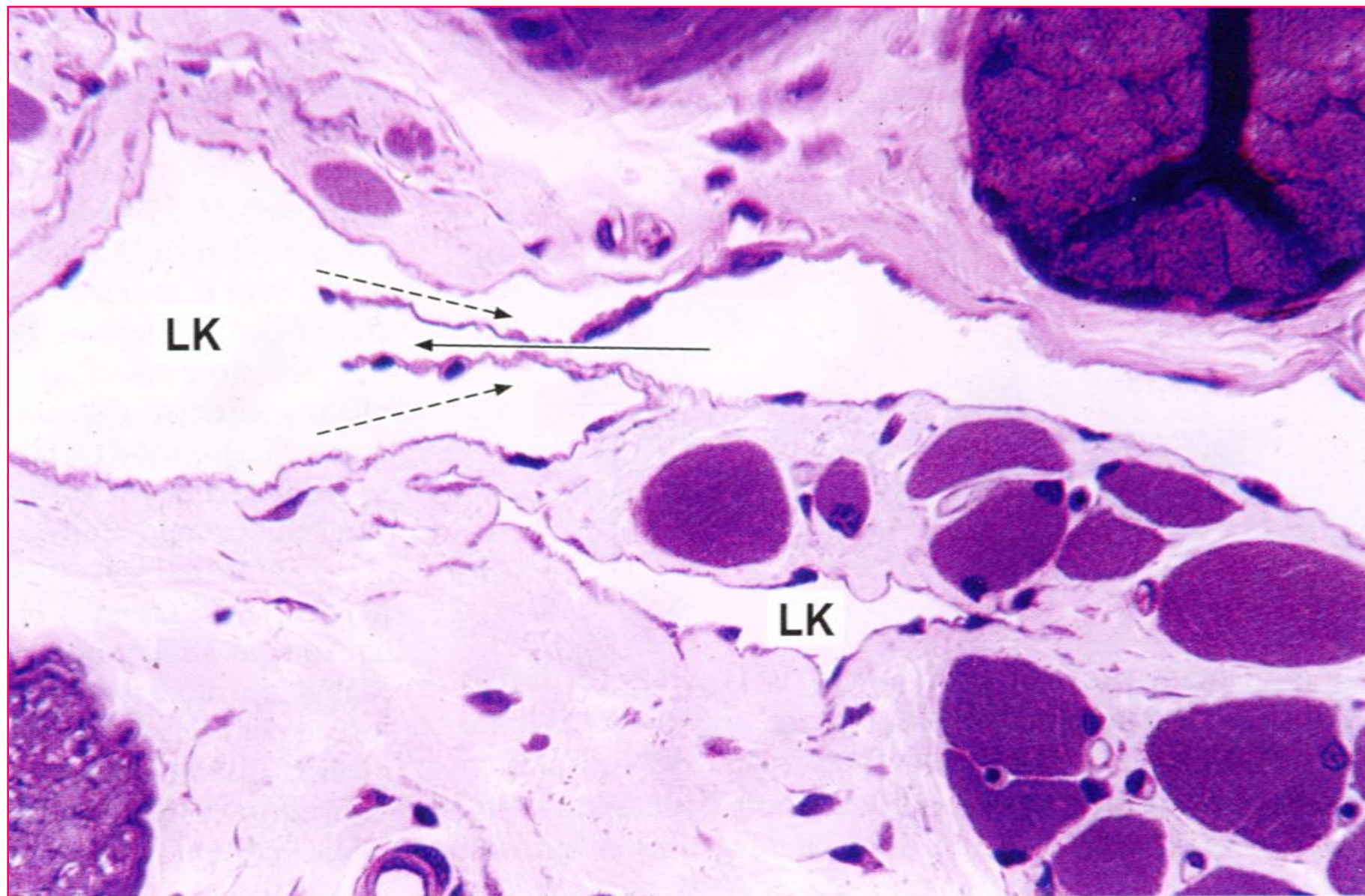
Лимфни капилари



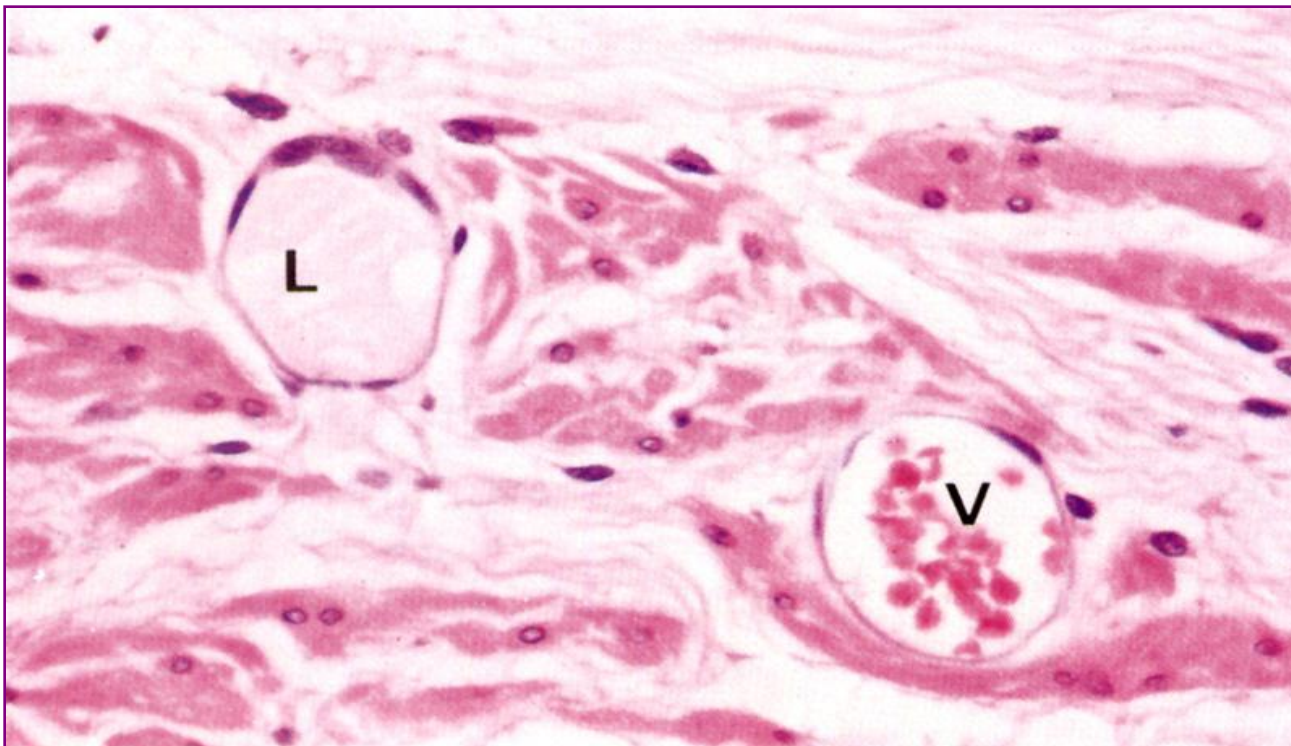
- Почињу слепо у близини крвних капилара.
- Поседују само танак ендотел, док је базална мембрана делимично или потпуно одсутна.
- Ендотелне ћелије се преклапају, а од њих се пружају **сидрене нити**.
- За разлику од крвних капилара лимфни капилари немају периците, али имају залиске.



Лимфни капилари

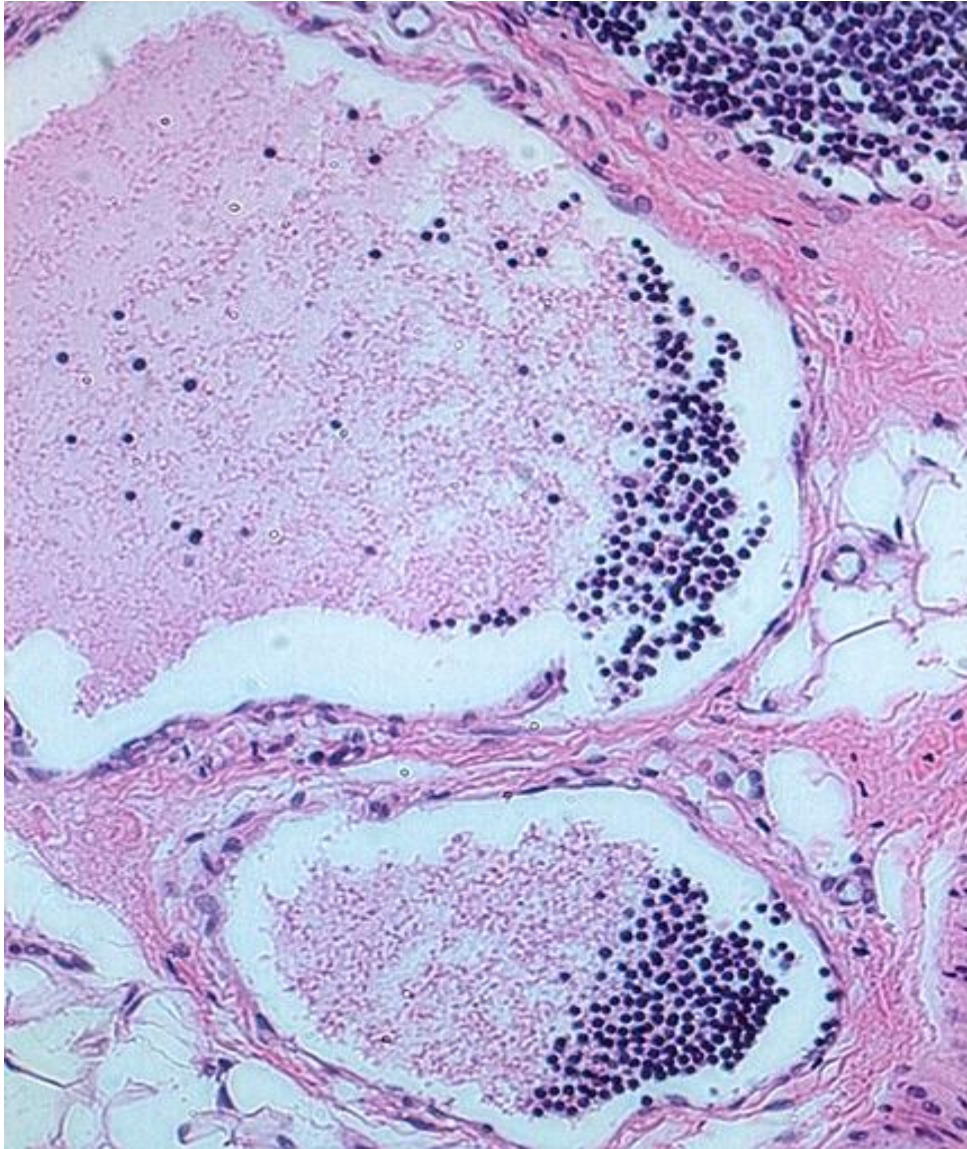


Лимфни суд и венула

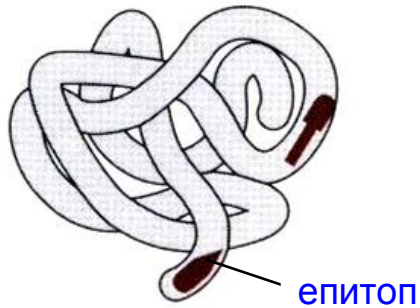


- На хистолошким препаратима венуле се поуздано могу разликовати од лимфатика по присуству еритроцита у свом лумену.

Сабирни и велики лимфни судови



- Имају исти план план грађе као вене, само што им је зид тањи, а залисци учесталији.



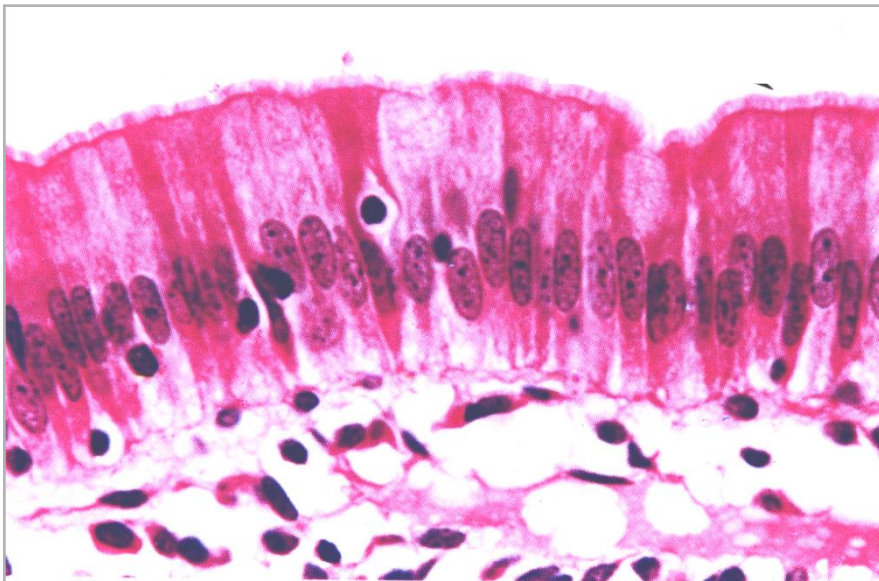
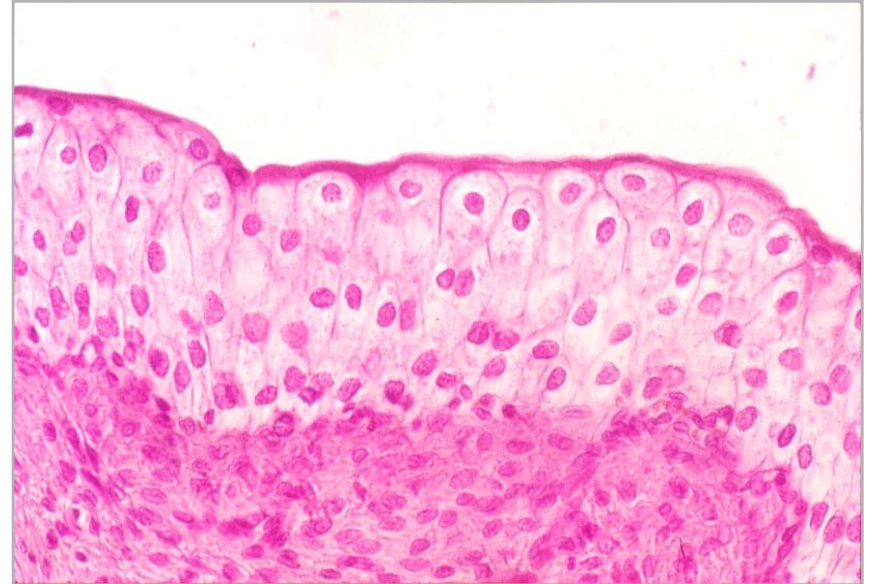
Имунски систем

- Реч **имуност** потиче од латинске речи *immunitas* која се користила да опише заштиту римских сенатора од јавних тужилаца током њиховог рада у сенату, а у имунологији означава отпорност на болест.
- Имунски систем обухвата ћелије, ткива и органе одговорне за одбрану организма од страних и измењених сопствених молекула.
- **Антиген** је сваки молекул за који постоји специфични рецептор на ћелијама имунског система, лимфоцитима. Антигени могу бити солубилни молекули или су саставни делови ћелије.
- **Епитоп** је део антигена са којим специфични рецептори на лимфоцитима остварују контакт.
- Реакција имунског система на антиген се означава као **имунски одговор**.

Нивои и механизми одбране

- **Спољашња баријера**
 - кожа и слузокоже
- **Неспецифична (урођена) имуност**
- **Специфична (стечена) имуност**

Спољашња баријера



Неспецифична (урођена) имуност

- Оперативна је на рођењу (пре контакта организма са антигеном).
- У ћелије урођене имуности спадају:
 - макрофаги
 - гранулоцити
 - мастоцити
 - NK ћелије
 - дендритске ћелије
- Обухвата неспецифичне ткивне реакције:
 - инфламацију
 - фагоцитозу
 - систем комплемента.
- Урођен имунски одговор је:
 - брз
 - неспецифичан (увек исти без обзира на врсту антигена)
 - нема имунског памћења, односно меморијских ћелија.

Специфична (стечена) имуност

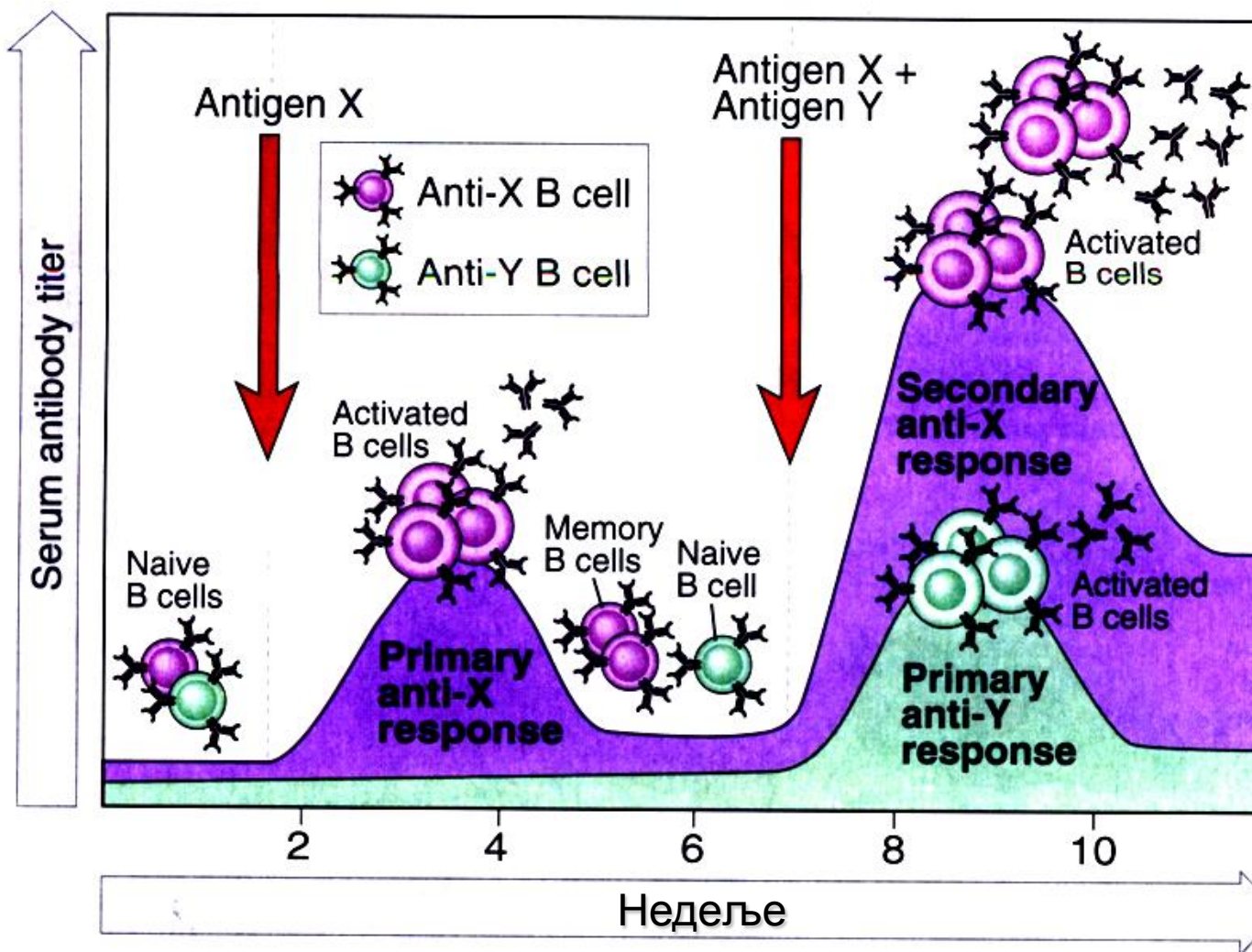
- Активира се након контакта са антигеном.
- Ћелије стечене имуности:
лимфоцити
 - В-лимфоцити
 - Т-лимфоцити
- Иmunски одговор код стечене имуности је:
 - спорији него код урођене имуности
 - специфичан (прилагођен датом антигену)
 - праћен индукцијом имунске меморије.

Специфична (стечена) имуност

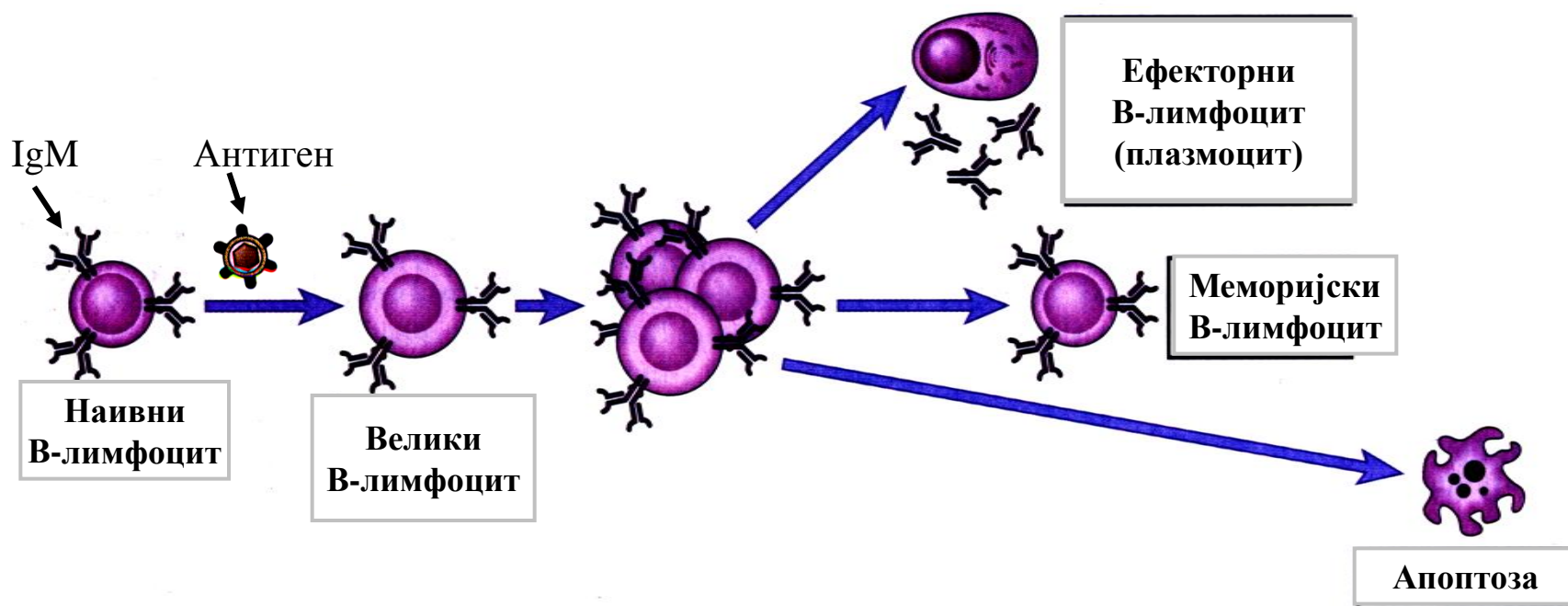
- „ „
,
, .
- Иmunски одговор у стеченој имуности има неколико битних особености:
 - специфичност,
 - разноврсност,
 - памћење и
 - толеранција.

Имунски одговор

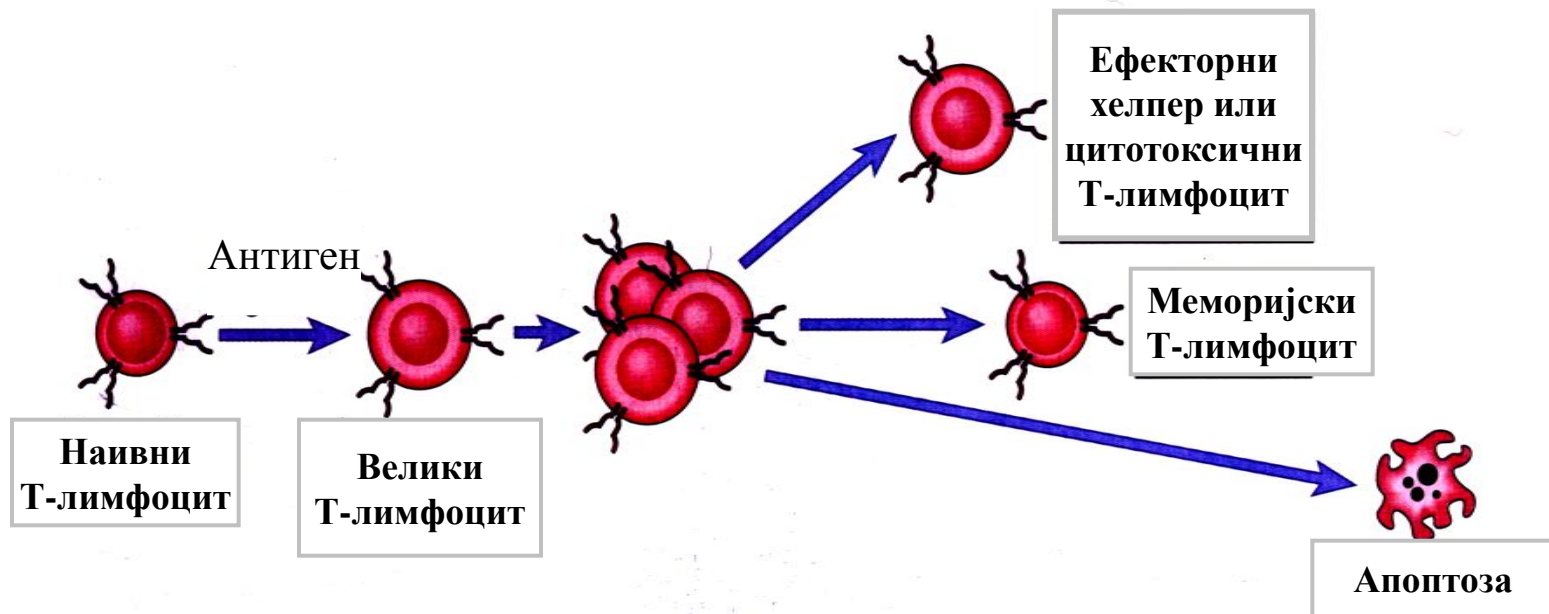
- Примарни и секундарни имунски одговор.
- Хуморални и целуларни имунски одговор.



Хуморални имунски одговор



- Након контакта са антигеном наивни В-лимфоцити диференцирају у **плазмоците** и **меморијске В-лимфоците**.
- По окончању имунског одговора већина ефекторских ћелија умире **апоптозом**.



- Након контакта са антигеном наивни Т-лимфоцити диференцирају у **ефекторске помагачке** или **цитотоксичке Т-лимфоците** и **меморијске Т-лимфоците**.

ЛИМФОЦИТИ

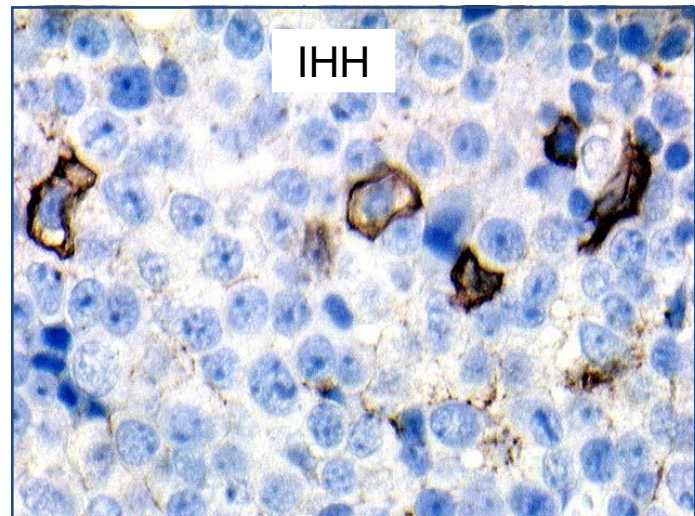
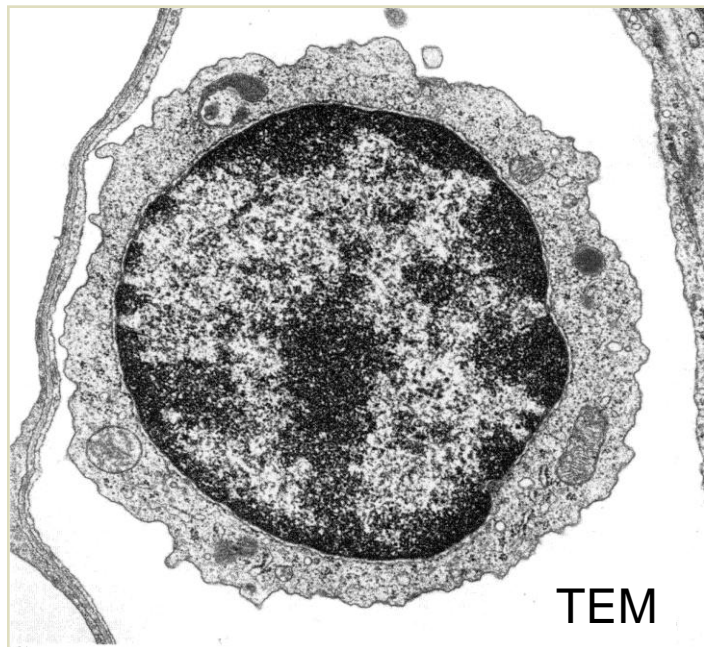
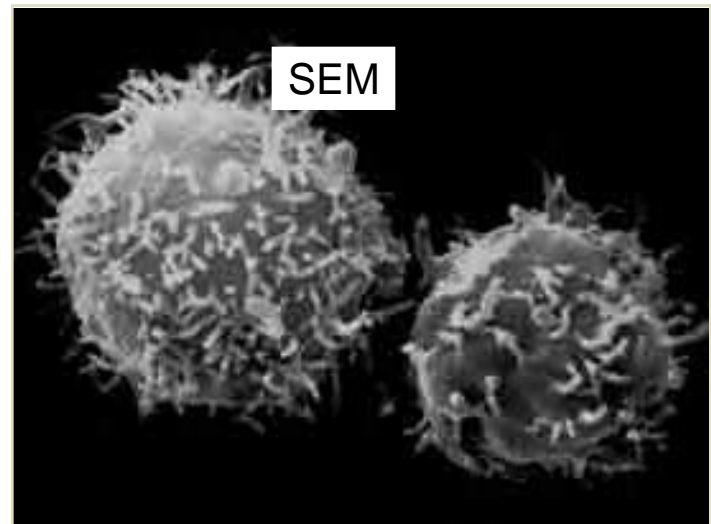
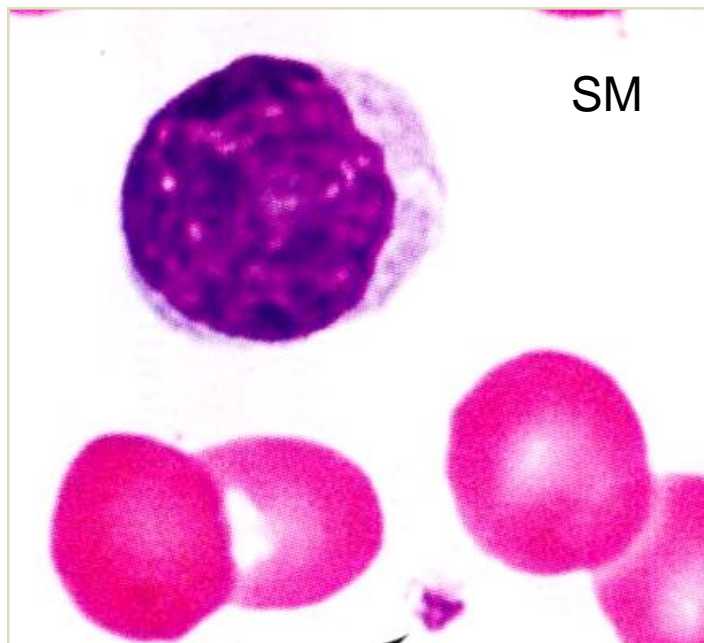
Лимфоцити

- Лимфоцити су беле ћелије крви задужене за одбрану организма од страних агенаса.
- Расејани су по читавом телу, у крви чине 20-40% белих крвних зрнаца, док су у лимфном ткиву и лимфним органима доминантна ћелијска популација.

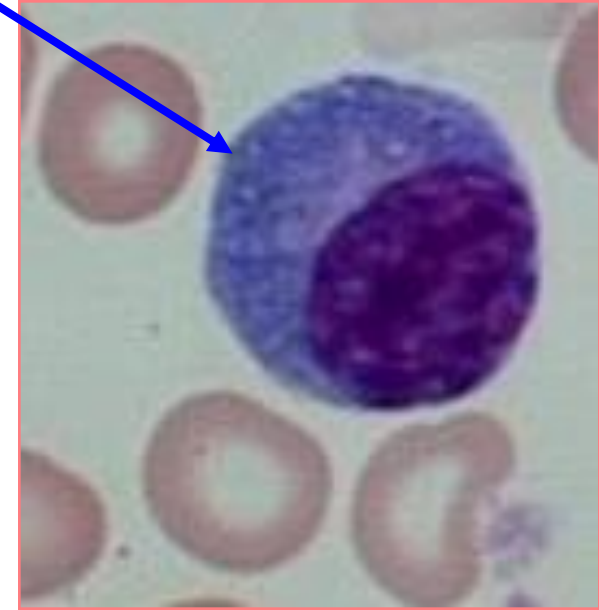
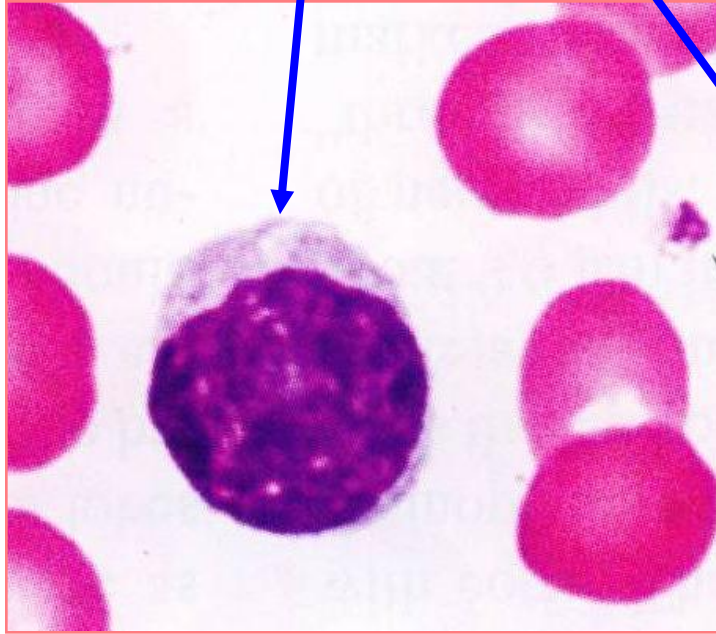
Подела лимфоцита

- **Према величини:**
 - а) мали
 - б) средњи
 - в) велики.
- **Према функцији:**
 - а) В-лимфоцити
 - б) Т-лимфоцити
 - помоћнички (хелпер) Т-лимфоцити
 - цитотоксички Т-лимфоцити
 - НК-лимфоцити.
- **Према имунском статусу:**
 - а) наивни
 - б) активирани
 - в) ефекторски
 - г) меморијски.

Лимфоцити

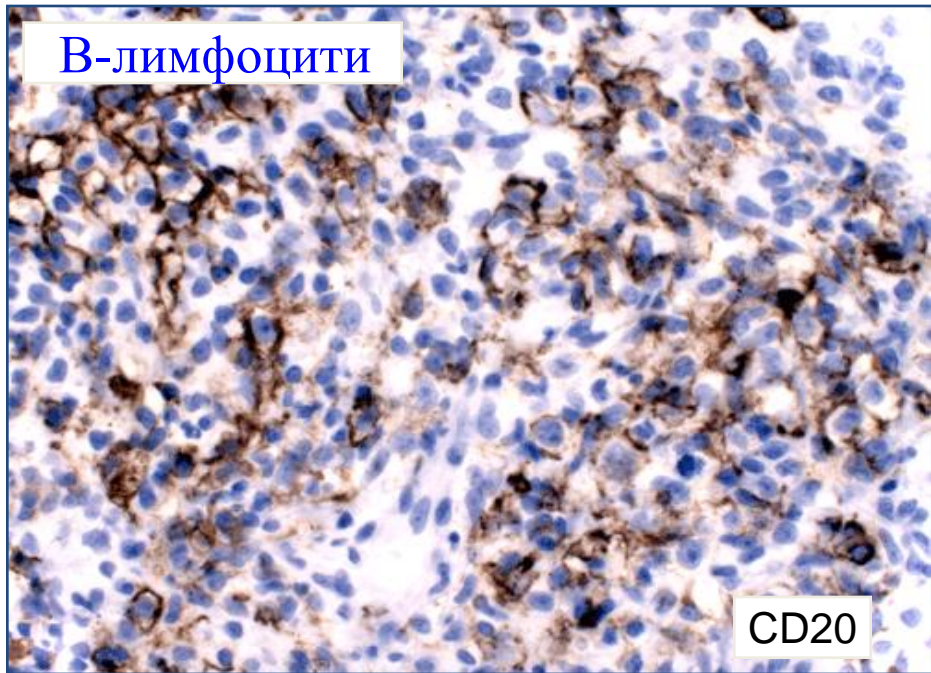


Мали, средњи и велики лимфоцити



- Преко 90% циркулишућих лимфоцита има пречник 6-8 μm и спада у мале лимфоците.

В-лимфоцити

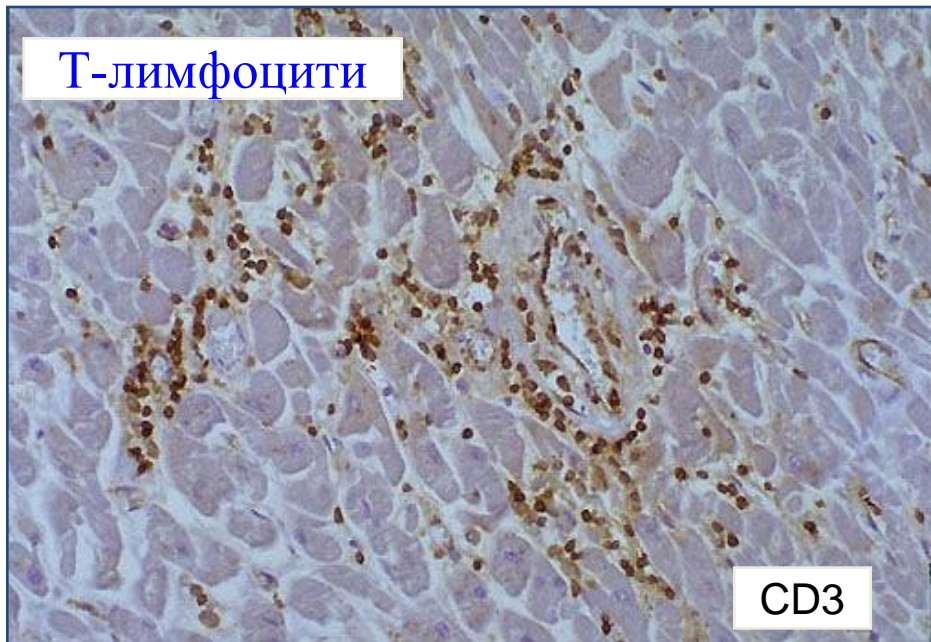


CD20

Функционална подела лимфоцита

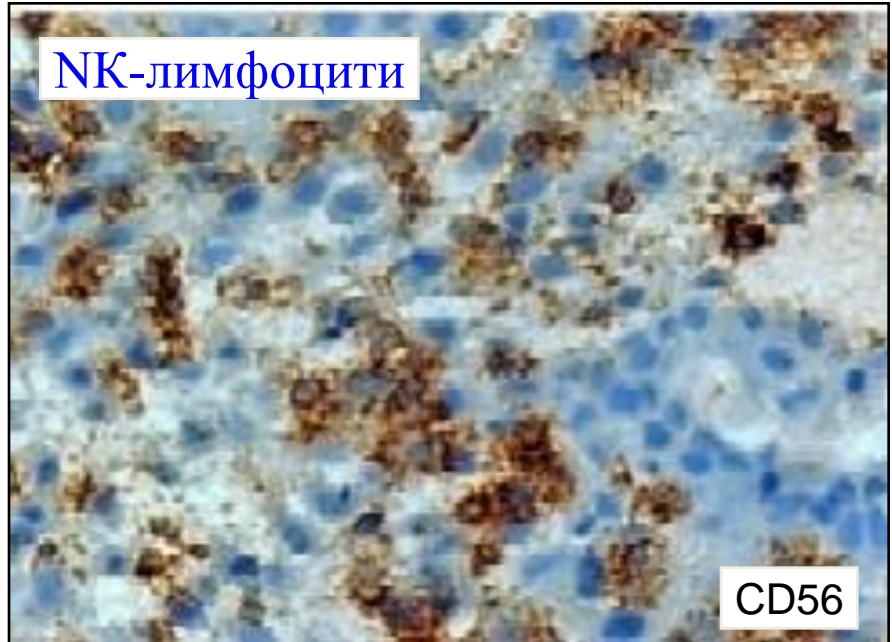
- Као маркер за В-лимфоците користи се CD20, за Т-лимфоците CD3, а за NK-лимфоците CD56.

Т-лимфоцити



CD3

NK-лимфоцити



CD56

oxygen toxicity, they do not exclude the possibility that other effects may exist, for example, oxidation of thiol groups of enzymes.

I thank Mr. C. Gilchrist for assistance and Mr. F. Wanless for the photomicrographs.

A. C. ALLISON

National Institute for Medical Research,
London, N.W.7.

¹ Bean, J. W., *Physiol. Rev.*, **25**, 1 (1944).

² Matteo, R. S., and Nahas, G. G., *Science*, **141**, 719 (1963).

³ Butler, W. J., *Proc. Fourth Intern. Congr. Biochem.*, Vienna, **6**, 21 (1960).

⁴ Heppleston, A. G., and Simmet, J. D., *Lancet*, **i**, 1135 (1964).

⁵ Allison, A. C., and Arnstein, H. R. V., *Biochim. Biophys. Acta*, **49**, 569 (1961).

⁶ Porterfield, J. S., and Allison, A. C., *Virology*, **10**, 233 (1960).

⁷ Schrek, R., *Amer. J. Cancer*, **38**, 869 (1943).

⁸ Allison, A. C., and Mallucci, L., *J. Exp. Med.* (in the press).

⁹ Bitensky, L., in *Ciba Found. Symp. Lysosomes*, edit. by de Reuck, A. V. S., and Cameron, M. P., 362 (London: Churchill, 1963).

¹⁰ Mangel, C. E., and Kann, H. E., *J. Clin. Invest.*, **43**, 1247 (1964).

¹¹ Welsman, G., and Dingle, J. T., *Exp. Cell Res.*, **28**, 207 (1962).

¹² Welsman, G., and Thomas, L., *J. Clin. Invest.*, **43**, 1254 (1964).

¹³ Tappel, A. L., Salvant, P. L., and Shliko, S., in *Ciba Found. Symp. Lysosomes*, edit. by de Reuck, A. V. S., and Cameron, M. P., 75 (London, Churchill, 1963).

¹⁴ de Duve, C., and Beaufay, H., *Biochem. J.*, **78**, 610 (1959).

¹⁵ Allison, A. C., and Mallucci, L., *Nature*, **209**, 1024 (1964).

¹⁶ Cohn, Z. A., and Wiener, E., *J. Exp. Med.*, **118**, 1009 (1963).

DELINEATION OF THE THYMIC AND BURSAL LYMPHOID SYSTEMS IN THE CHICKEN

By Dr. MAX D. COOPER*, Dr. RAYMOND D. A. PETERSON†
and Prof. ROBERT A. GOOD‡

Pediatric Research Laboratories of the Variety Club Heart Hospital, University of Minnesota, Minneapolis

INVESTIGATIONS of clinical immunological deficiency syndromes have long suggested the existence in man of two distinct populations of lymphoid cells, a division seen most clearly in the Bruton type of sex-linked recessive agammaglobulinemia in which there is virtually complete failure of plasma cell formation^{1,2} and γ -globulin production³. Many of these patients have never formed detectable antibody. Their immunological failure is only partial, however; they are able to express delayed hypersensitivity^{4,5} and are usually able to reject homografts, although the rejection process is slower and less efficient than normal⁶. Circulating lymphocyte-levels are relatively normal in most instances. Thus, their immunological defect represents a relatively isolated absence of antibody-producing capability and of its cellular and humoral correlates, plasma cells and the immunoglobulins.

It has been possible, since the discovery of the immunological role of the mammalian thymus and the avian bursa of Fabricius, to produce immunological deficiency syndromes in experimental animals, provided the organs are removed in the early neonatal or post-hatching⁷⁻¹⁷ period. However, none of the mammalian models of immunological defect, in the mouse, rabbit, rat, or hamster, has involved absence of immunoglobulins or lack of plasma cells^{18,19}, although all involve some loss of antibody-producing capability. The only model approaching classical agammaglobulinemia has been that of the chicken bursectomized in the immediate post-hatching period or hormonally bursectomized by treatment with 19-nortestosterone or similar agents during incubation. Such birds produce low levels of antibody to most antigens^{7,8,21,22} and are usually deficient in plasma cells and in γ -globulin, particularly the γ S component^{21,22-25}. Data relating the thymus and bursa to reactions of delayed hypersensitivity are inconclusive^{21,26}. Skin homograft immunity has been variably affected by neonatal thymectomy in different series of experiments^{21,27,28}, but has been quite consistently influenced by bursectomy.

Szenberg and Warner²⁹, in 1962, on the basis of investigations of hormonally bursectomized chickens, some of which also had an atrophied thymic cortex, originally postulated a dissociation of immunological function based on thymic versus bursal influence. Since that time, additional evidence for this immunological dissociation has been forthcoming from several laboratories^{26,27,29-31}. Further, the investigations of Peterson *et al.*³² established

the role of the bursa in visceral lymphomatosis. This virus-induced malignancy seldom if ever occurs in bursectomized birds, while thymectomized chickens seem to be as susceptible as controls.

The chicken model, then, seemed to offer the greatest potential for separating the two cell systems experimentally, systems so clearly separated in that extraordinary 'experiment of Nature', sex-linked recessive agammaglobulinemia. The work to be described involved a combination of sub-lethal irradiation with bursectomy, thymectomy, or both in the immediate post-hatching period in chickens. It has enabled us to produce an experimental model of agammaglobulinemia, and to define the thymic and bursal systems in the chicken. The findings suggest that the thymus-dependent tissue is basic to immunological recognition, and that it interacts with the bursa-dependent lymphoid tissue which might be termed the production system for antibody. They suggest, too, that all the experiments in mammals demonstrating immunological deficiency following removal of the thymus or appendix, or both, have affected thymus-dependent lymphoid tissue, that is, recognition.

On the day of hatching, White Leghorn chickens were divided into five groups. One group was surgically thymectomized, another surgically bursectomized, and a third subjected to both procedures. The following day these birds and an unoperated group were irradiated with 600 r. (conditions of irradiation: 220 kV, 15 m.amp, with 0.25 mm copper filtration at a dose rate, in air, of 45 r./min). In a previous experiment 700 r. was the LD_{50} dosage for 2-day-old chickens. All the irradiated animals plus a control unirradiated group were housed together under standard poultry housing conditions.

At the age of 40 days each animal was injected intra-abdominally with 20 mg of crystallized bovine serum albumin (Armour) in saline and 10⁶ killed *Brucella abortus* organisms (U.S. Department of Agriculture). Nine days later the birds were bled and killed. Spleen sections from each animal were prepared for staining with methyl green-pyronin³³ and hematoxylin and eosin. Thymus and bursa tissue sections were also stained with hematoxylin and eosin. Assays for antibody to bovine serum albumin were performed by a tube hemagglutination technique using bis-diazotized benzidine linkage of bovine serum albumin to rabbit erythrocytes³⁴. Antibody to *Brucella* was assayed by a standard tube bacterial agglutination method. Microimmunoelectrophoresis of sera from each group of animals was performed by the method of Scheidegger³⁵ with a 0.05 M borate phosphate

* Postdoctoral Research Fellow, U.S. Public Health Service.

† Established Investigator, American Heart Association.

‡ American Legion Memorial Heart Research Professor of Pediatrics and Microbiology.



Hieronymus Fabricius



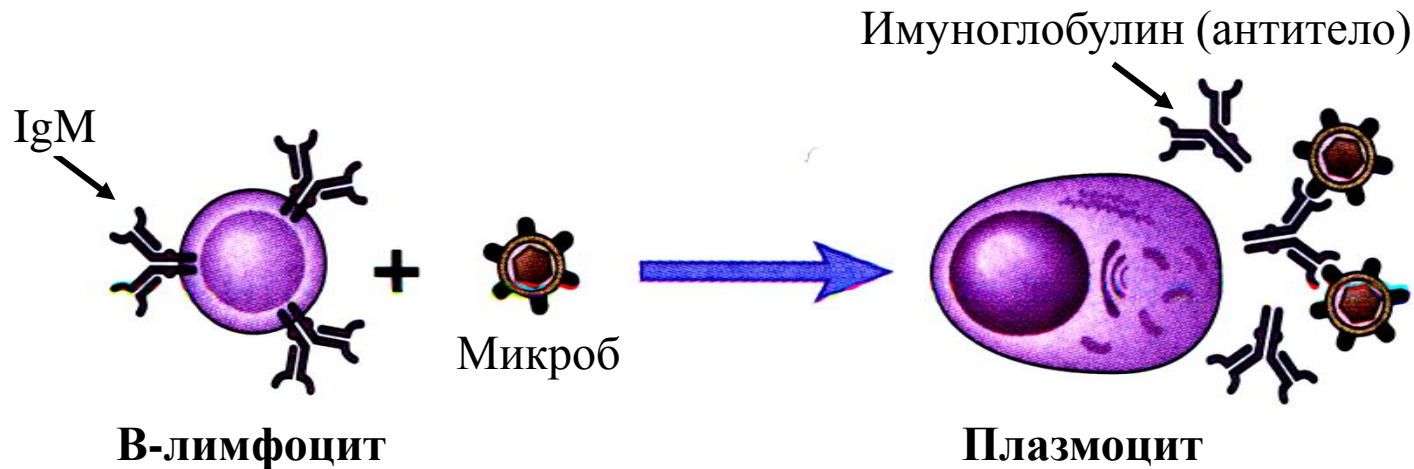
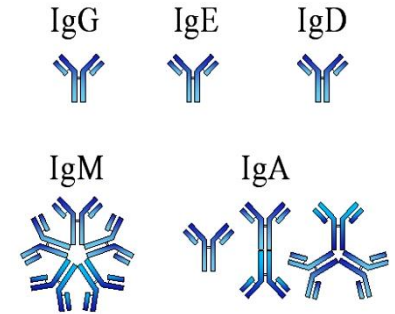
Проф. др Бранислав Јанковић

В-лимфоцити

- В-лимфоцити су ћелије хуморалне имуности.
- Настају и сазревају у коштаној сржи, а затим као наивни или девичански лимфоцити мигрирају у лимфне фоликуле слезине, лимфних чворова, крајника и лимфног ткива мукозе, због чега се лимфни фоликули означавају као **В-зависне зоне**.
- Као рецептор за антиген служи им **површни имуноглобулин М (IgM)** , односно **В-ћелијски рецептор (BCR)**.

В-лимфоцити

- Ефекторске ћелије хуморалне имуности су **плазмоцити** који лаче **имуноглобулине (антитела)** у крв, лимфу или ликвор.
- Постоји 5 класа имуноглобулина.
- **Меморијски В-лимфоцити** настају током пролиферације и диференцијације активираних В-лимфоцита у одговору на протеинске антигене.



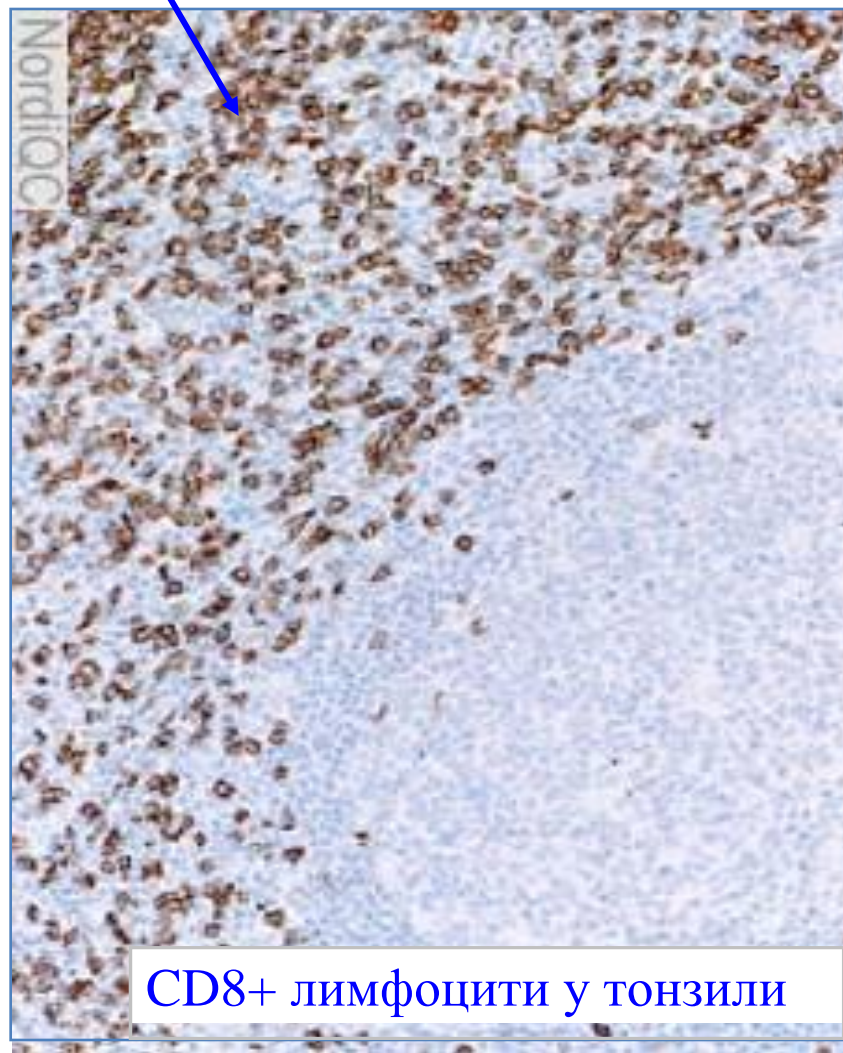
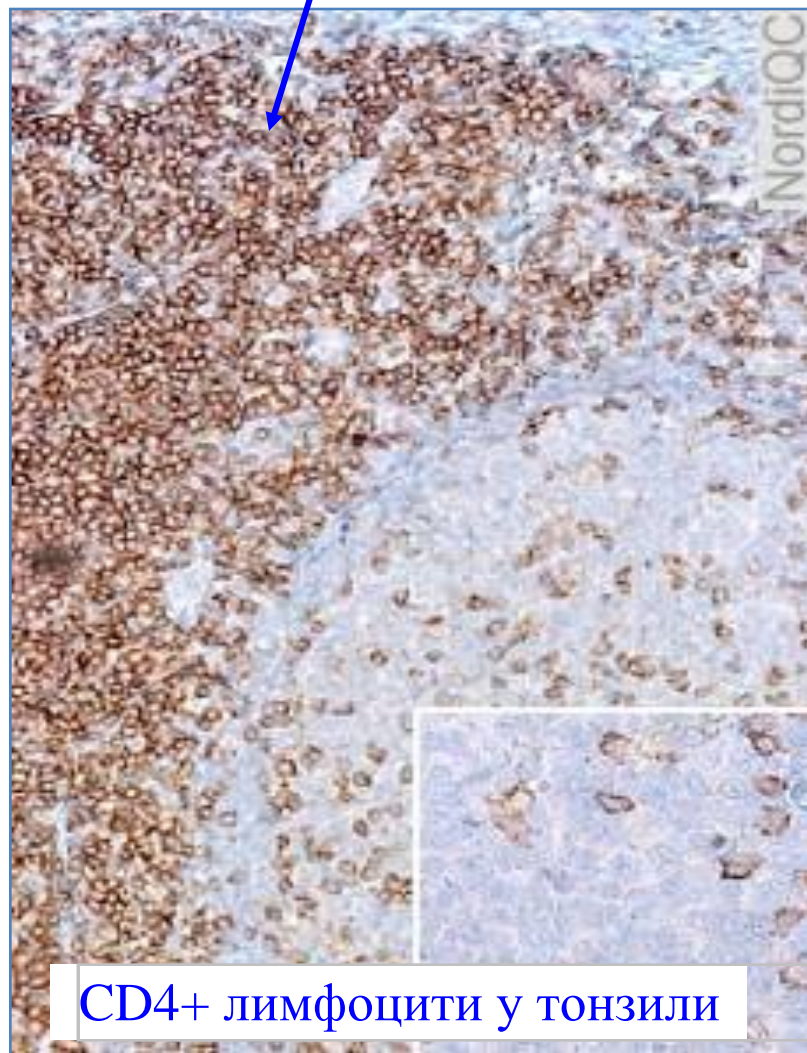
T-лимфоцити

- **T-лимфоцити** су ћелије целуларне имуности.
- Настају у **костној сржи**, сазревају у **тимусу**, а затим мигрирају у T-зависне зоне периферних лимфних органа.
- Чине 60-80% циркулишућих лимфоцита .
- Препознају углавном протеинске антигене и то само уз помоћ антиген-презентујућих ћелија.
- На површини експримују **рецептор T-ћелија (TCR)** и **корецепторе CD4** или **CD8**.

T-лимфоцити

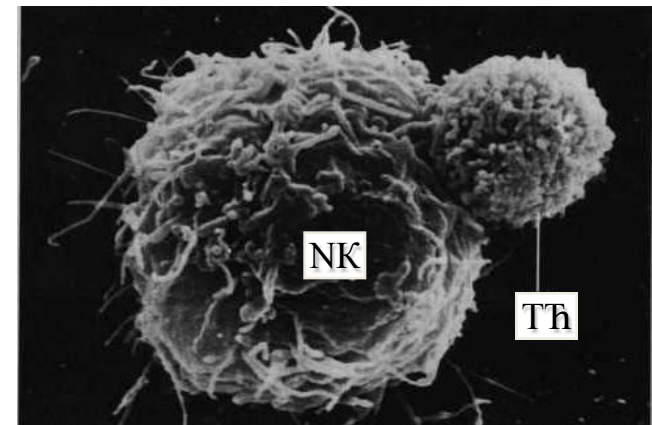
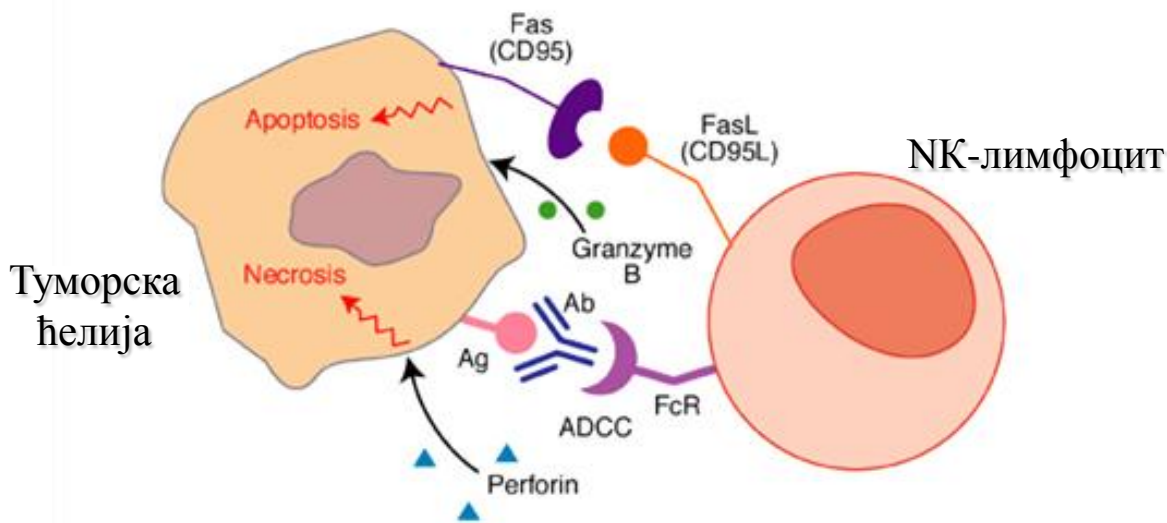
- Зрели лимфоцити садрже само један од ових молекула и на основу тога деле се на:
 - а) CD4+ T-лимфоците, који се зову још и **помагачки (helper) T-лимфоцити** и
 - б) CD8+ T-лимфоците назване још и **цитотоксички T-лимфоцити**.

Помагачки и цитотоксички лимфоцити



НК-лимфоцити

- Означавају се као “*natural killer*” лимфоцити и чине 5-15% лимфоцита крви.
- Учествоју у неспецифичном имунском одговору.
- Дејствују против заражених и туморских ћелија које не експримују *MHC* молекуле класе I.
- Спадају у средње лимфоците, а зову се још и **велики грануларни лимфоцити** јер имају грануле у којима су садржани протеини перфорин и гранзим.



НК-НК лимфоцит
Тт-туморска ћелија

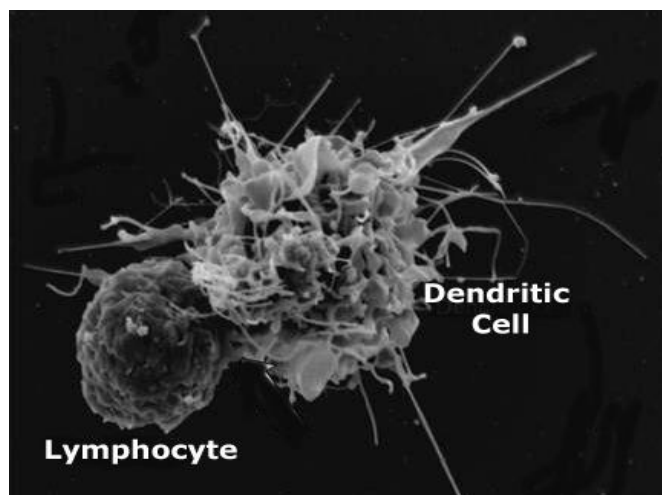
Антиген-презентујуће ћелије

- Имају способност уношења, прераде и презентације антигена Т-лимфоцитима.
- Подела:
 - а) Дендритске ћелије
 - незреле (Лангерхансове ћелије)
 - зреле
 - б) Макрофаги
 - в) В-лимфоцити.

Дендритске ћелије

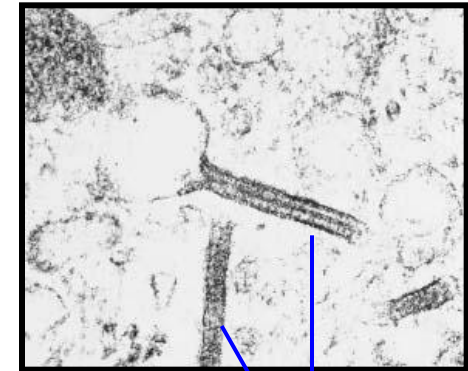
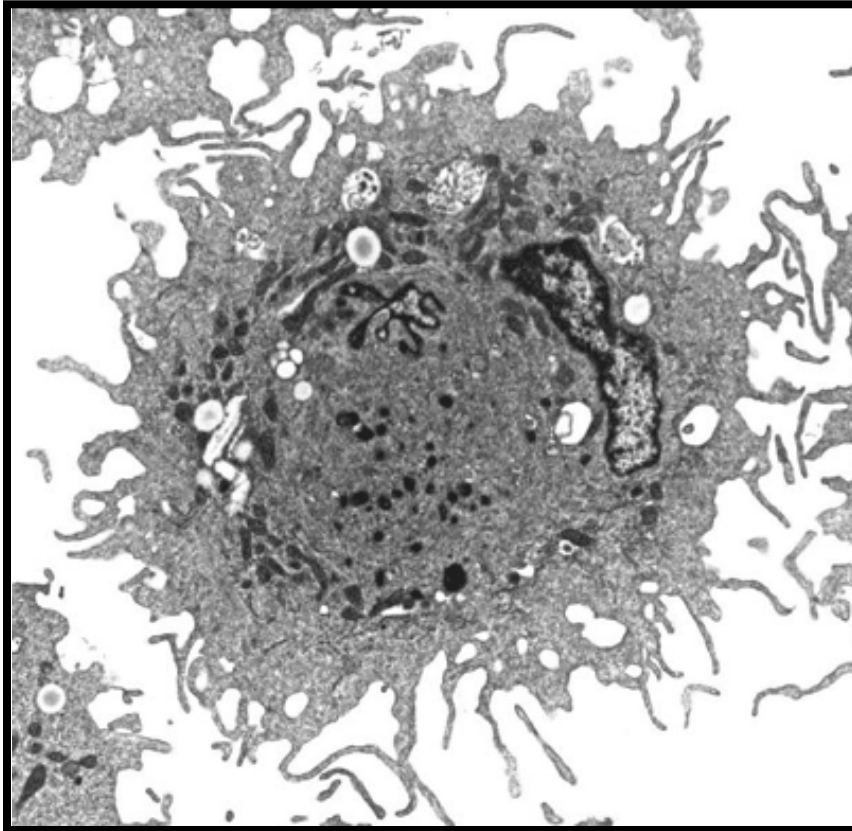


- Незреле дендритске ћелије се налазе у епителу и зову се **Лангерхансове ћелије**, док се зреле налазе у везиву.
- Означавају се као “професионалне” презентујуће ћелије јер им је презентација антигена основна улога у организму.



Paul Langerhans

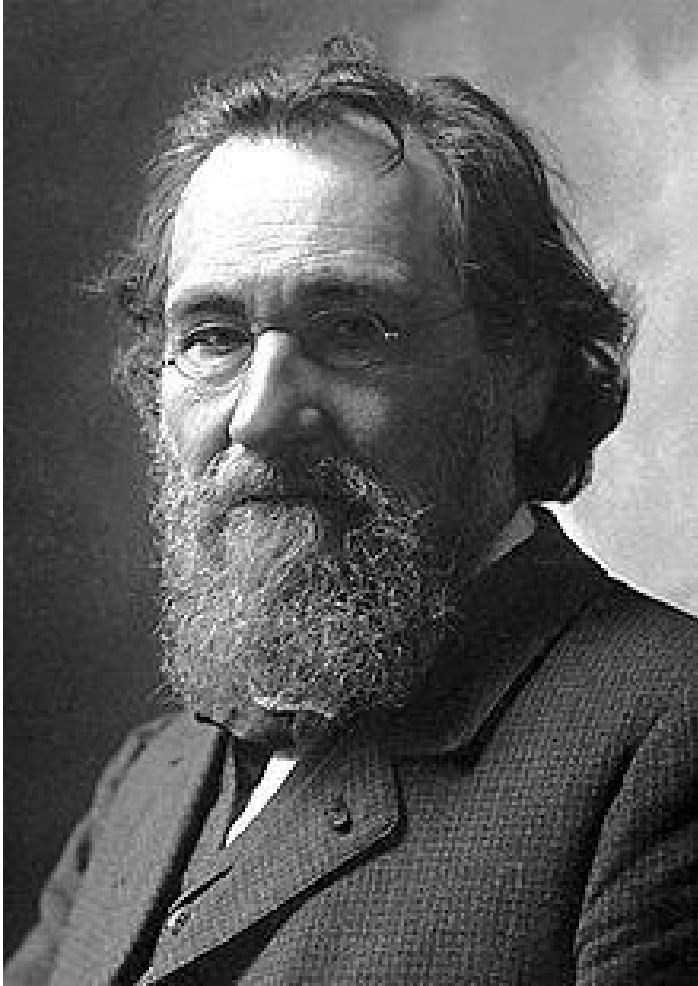
Дендритске ћелије - TEM



Бирбекове
грануле

- Зреле дендритске ћелије на електронској микроскопији препознају се по бројним продужецима и карактеристичним **Бирбековим гранулама**, облика штапа или тениског рекета.

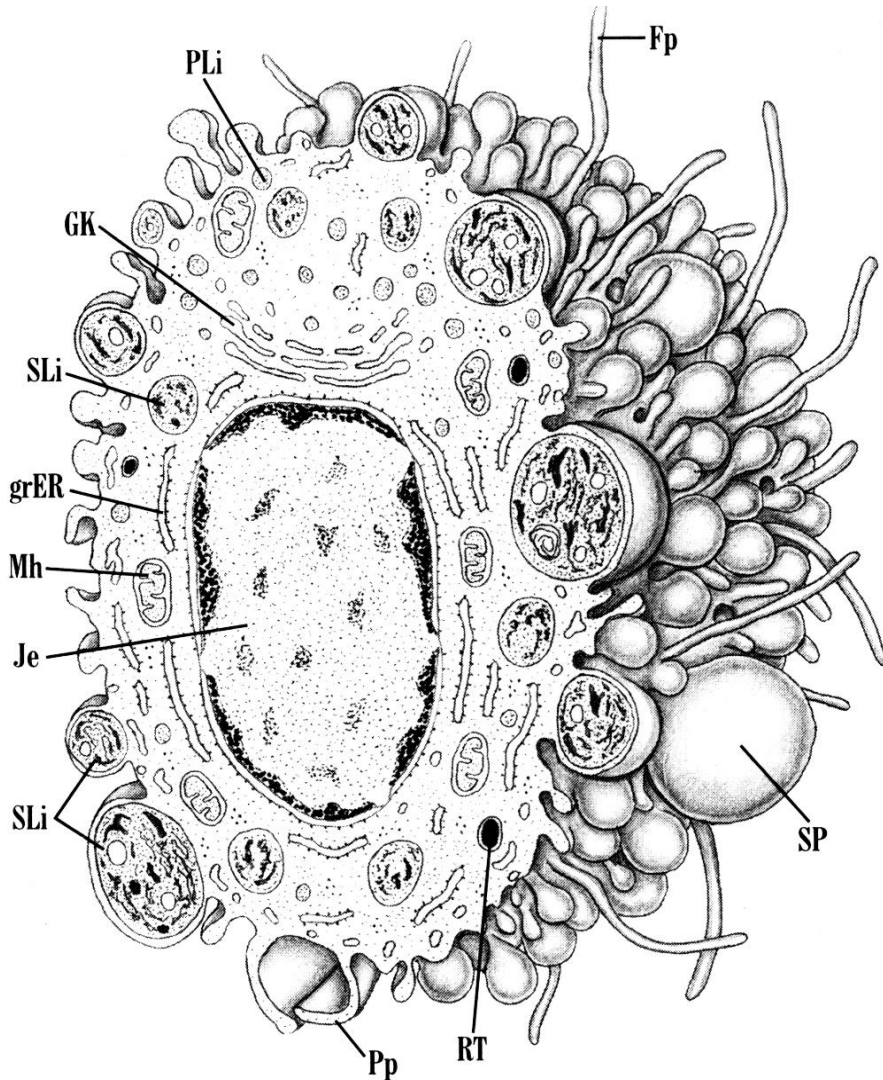
Макрофаг



Илья Ильич Мечников

- **Макрофаг** је лутајућа ћелија везивног ткива која води порекло од **моноцита**.
- Величина 15-30 μm , животни век око 2 месеца.
- Преласком у везивно ткиво, моноцит подлеже фенотипској модификацији у макрофаг, добија овални облик са псеудоподијама и филоподијама на површини.
- Псеудоподијама макрофаг обухвата и интернализује стране честице да би их делимично или у потпуности разложио.

Макрофаг



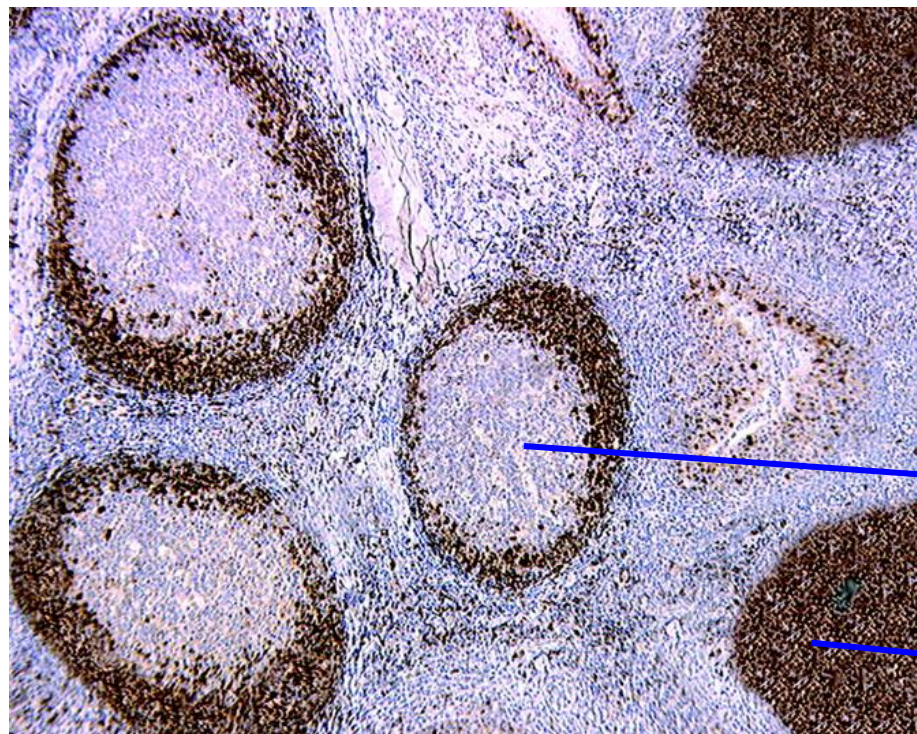
- Једро ћелије је са више хетерохроматина од фибробласта, органеле су добро развијене, а цитоплазма је испуњена вакуолама и лизозомима.
- Припада манонуклеусно фагоцитном систему.
- Улоге:
 - фагоцитоза
 - презентација антигена
 - секреција активних супстанци (ензими, медијатори запаљења)
 - метаболичка улога (уклањање еритроцита).

ЛИМФНИ ОРГАНИ

Лимфни органи

- То су органи изграђени од лимфног ткива (тимус, коштана срж, слезина, лимфни чворови и крајници).
- Према структури лимфни органи се деле на **лимфоепителне** и **лимфоретикуларне**, а према функцији на **примарне** и **секундарне**.
- Лимфоепителни орган је тимус, а остали су лимфоретикуларни.
- Примарни лимфни органи су коштана срж и тимус, а секундарни слезина, лимфни чворови и крајници.
- У примарним лимфним органима лимфоцити сазревају, а затим мигрирају у секундарне.

Лимфни фоликули



Секундарни лимфни фоликул

Примарни лимфни фоликул

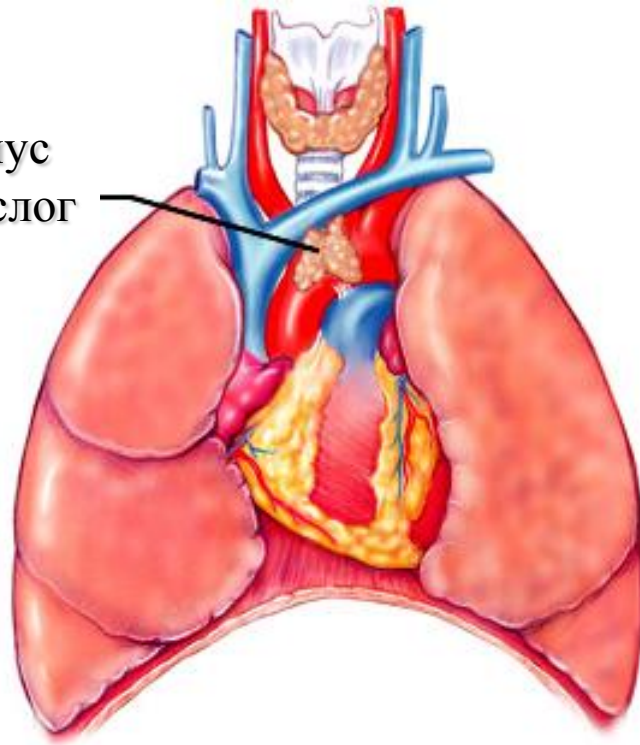
- То су лоптасти или овални агрегати лимфоцита.
- Деле се на примарне (“мирујуће”) и секундарне (“активиране”) лимфне фоликуле.
- За разлику од примарних, секундарни лимфни фоликули имају **герминативни центар и корону**.

Грудна жлезда (тимус)

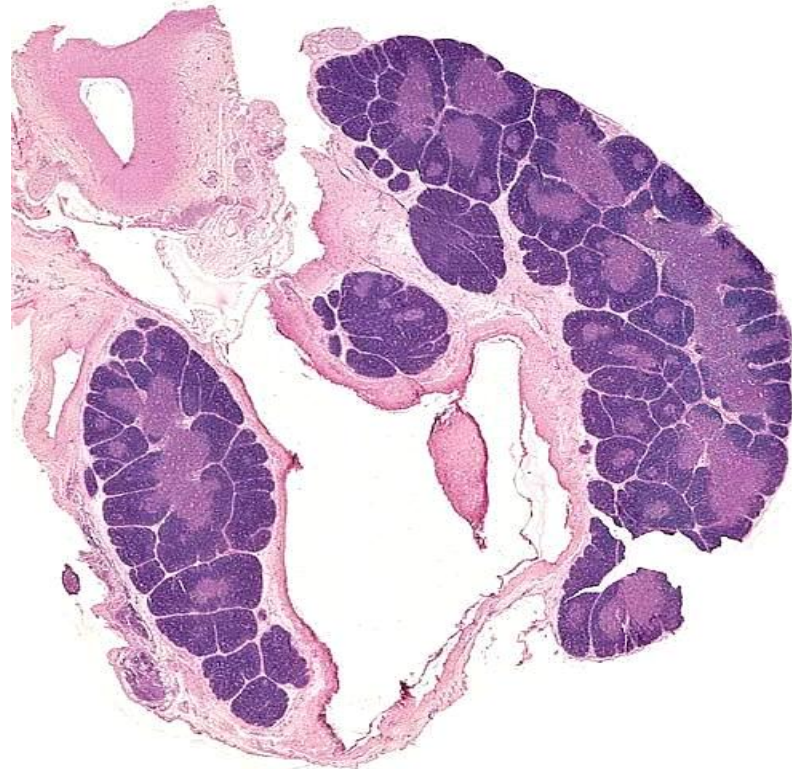


Тимус
детета

- Централни лимфни органу коме сазревају Т-лимфоцити.
- Структурну основу органа чине епителне ћелије, због чега се тимус сврстава у **лимфоепителне органе**.
- Има два лобуса.

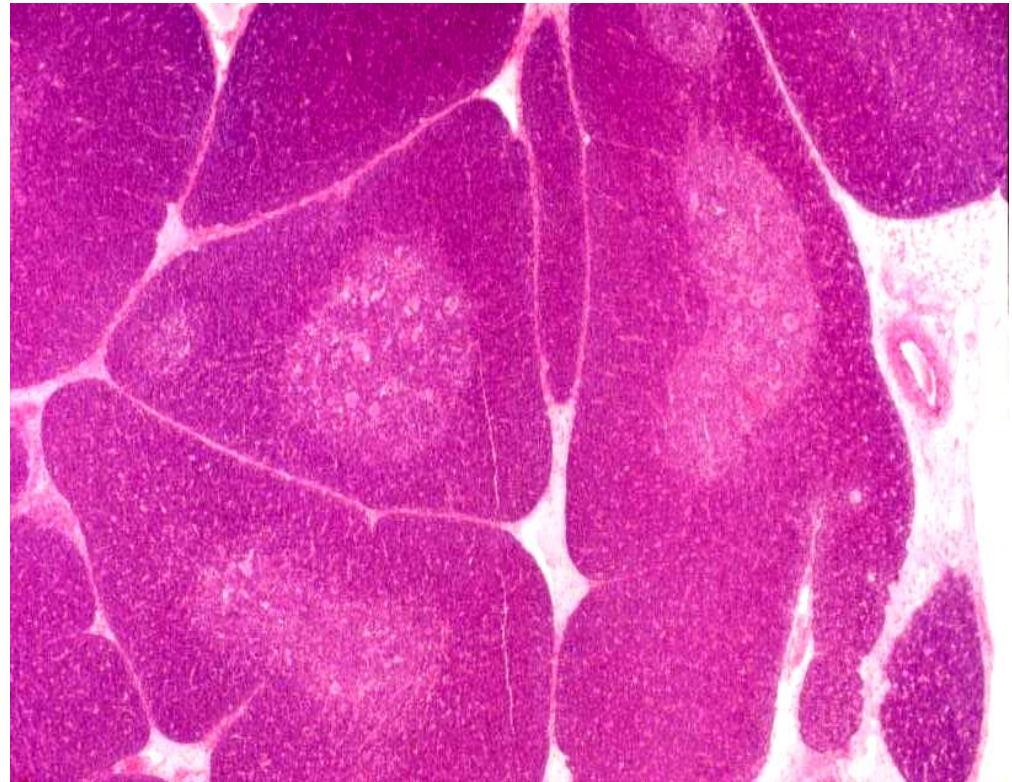
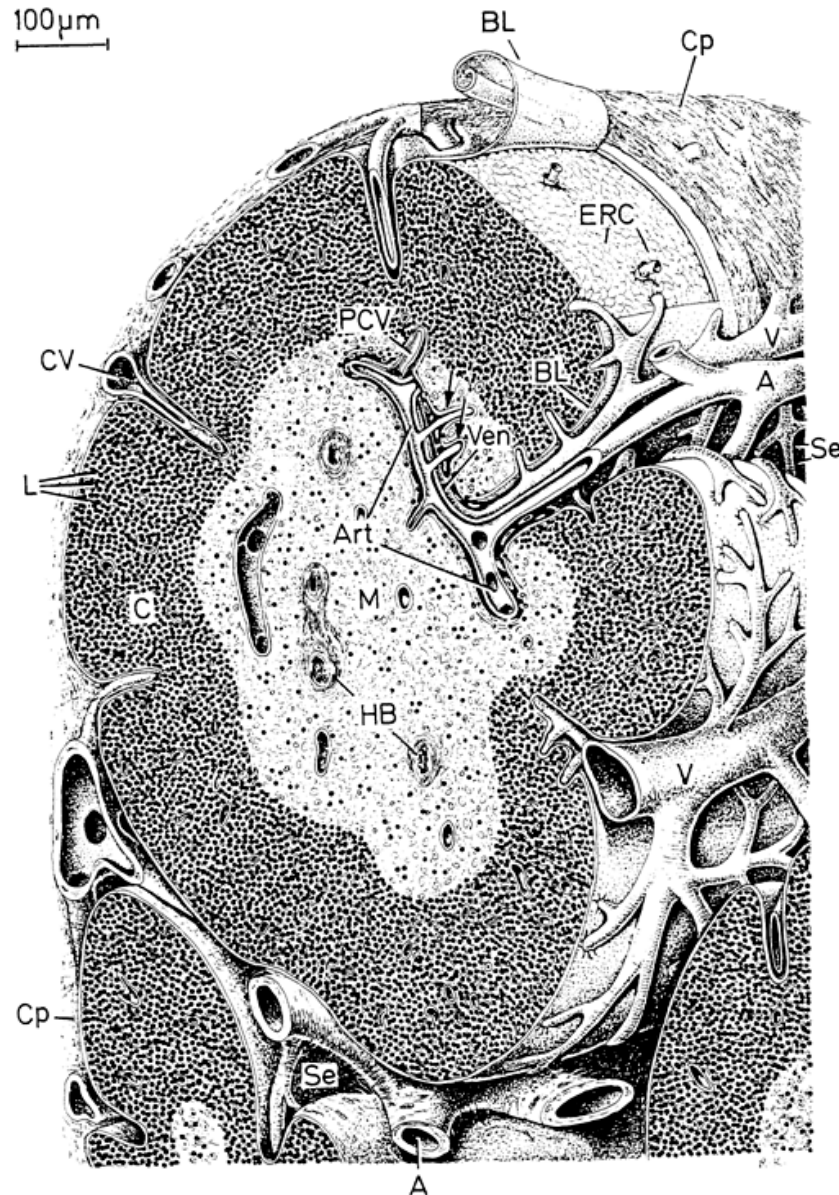


Тимус
одраслог



Тимус

- Изграђен од **строме** и **паренхима**.
- Строму чине капсула и септе, а паренхим лимфоепително ткиво организовано у **лобулусе**.
- У лобулусу се разликују **кортекс** и **медула**.
- У медули су присутна **Хасалова телашца**.



Хистолошка грађа тимуса

- Капсула и септе чине **строму** тимуса.
- У строми преовлађују колагена влакна и фиброцити који их продукују, али се могу затећи и малобројни плазмоцити, мастоцити, макрофаги, гранулоцити и лимфоцити.
- У тимусу одраслих особа главну ћелијску популацију строме чине масне ћелије.
- Лимфоепително ткиво тимусних лобулуса гради паренхим органа.
- **Паренхим** се састоји из два одељка, кортекса и медуле, који се разликују и по изгледу и по функцији.

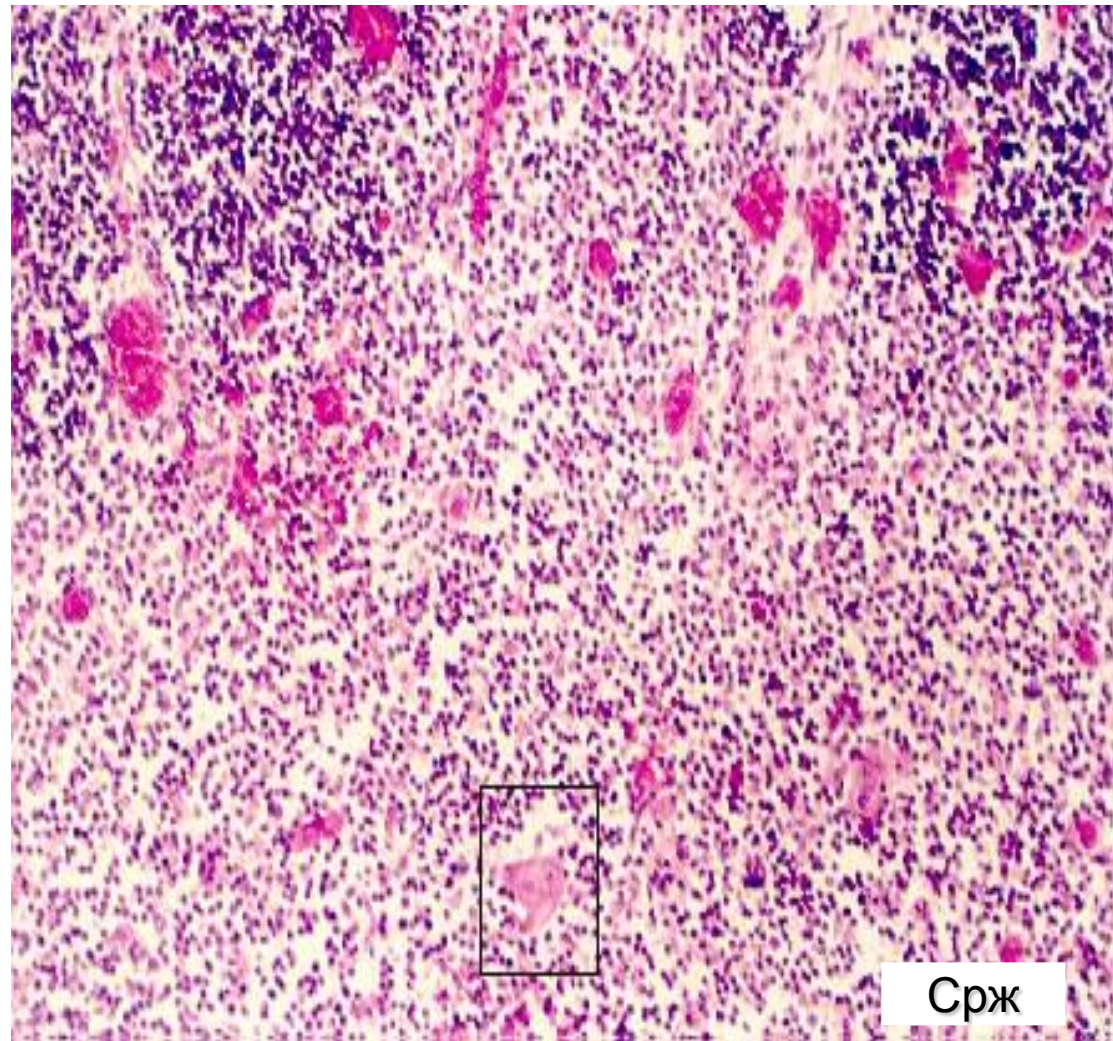
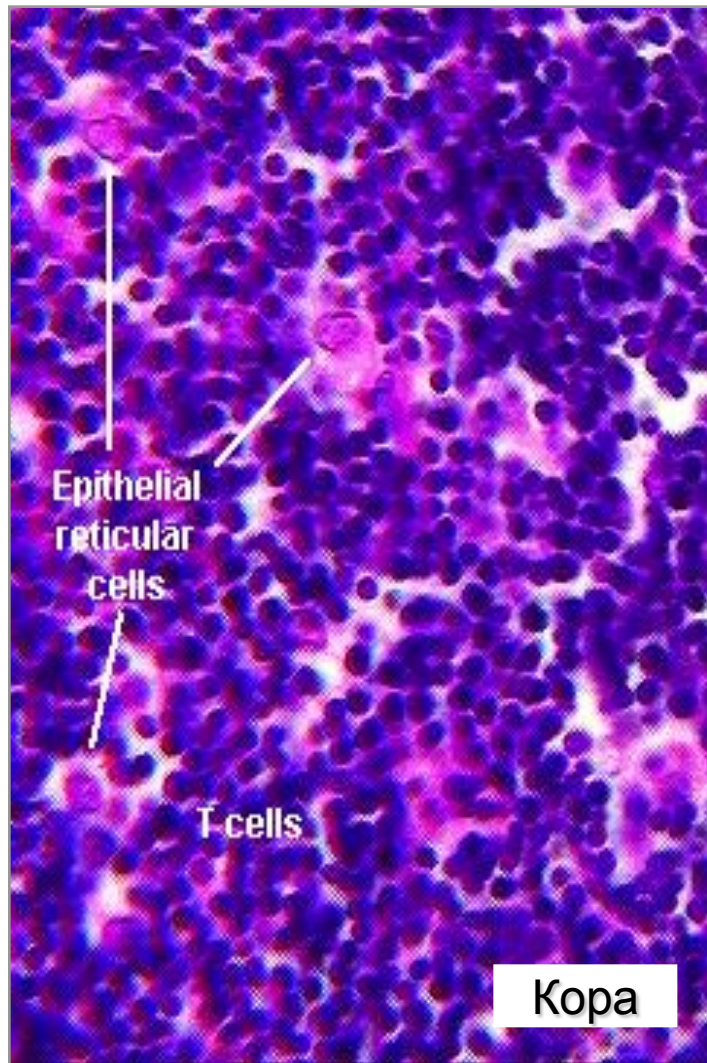
Кора тимуса

- **Кора (кортекс)** обухвата 85-90% паренхима и на хистолошким препаратима је знатно тамнија од медуле.
- У њој доминирају густо збијени незрели лимфоцити тимуса – **ТИМОЦИТИ**.
- Поред тимоцита, кора садржи *епителне ћелије* и *макрофаге*.

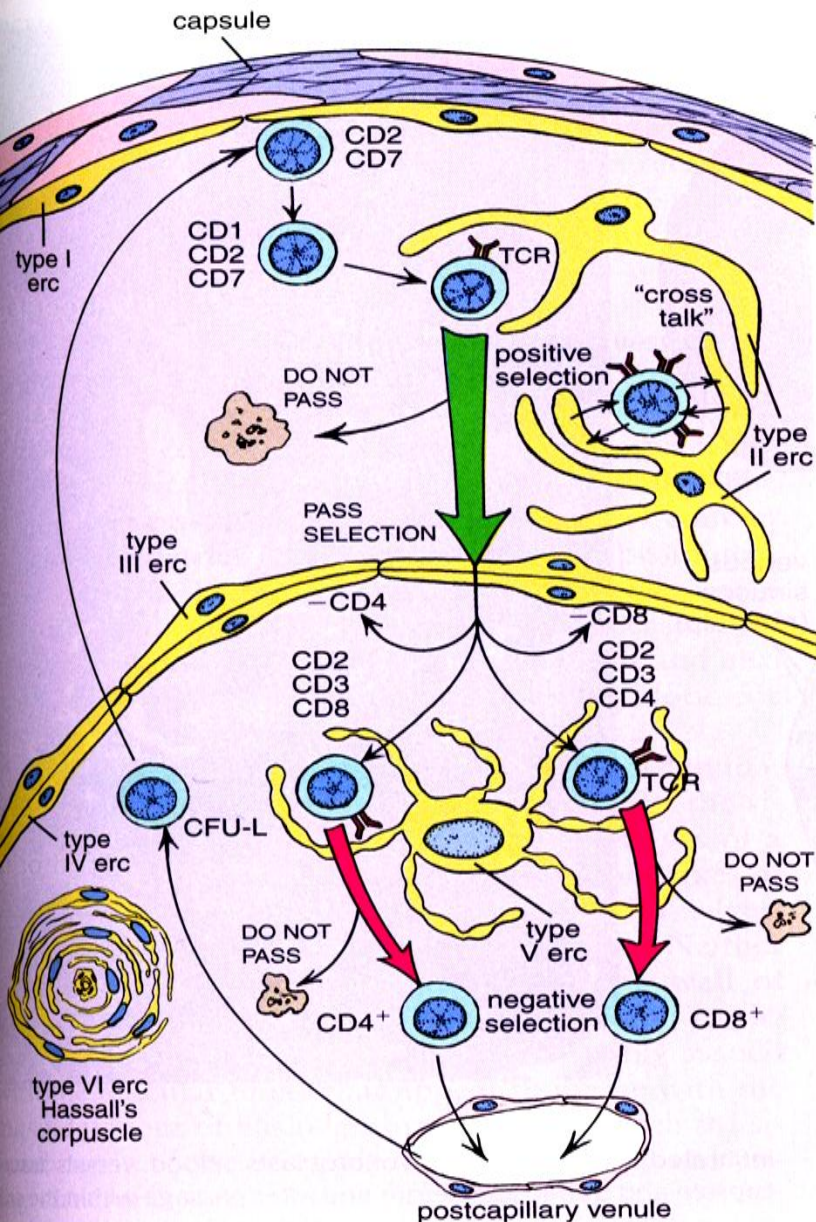
Срж тимуса

- **Срж (медула)** захвата 10-15% паренхима, садржи знатно мање тимоцита и зато је светлија од коре.
- Поред њих, у медули су присутне *епителне ћелије, макрофаги и дендритске (интердигитантне) ћелије* које се на класичним хистолошким препаратима не могу поуздано разликовати.
- Најупечатљивија карактеристика медуле су **тимусни корпускули (Hassall-ова телашца)** - округли или овални агломерати епителних ћелија тимуса наслаганих у виду концентричних ламела.

Кора и срж тимус



Тимус



- Ћелије тимуса:
 - тимоцити (незрели Т-лимфоцити)
 - епителне ћелије
 - макрофаги
 - дендритске (интердигитантне) ћелије.
- Разликује се 6 типова епителних ћелија.
- Сазревање Т-лимфоцита одвија се у више фаза у сарадњи са епителним ћелијама.
- Тимоцити доживљавају позитивну и негативну селекцију.
- Само 1-2% хезрелих лимфоцита сазри, док остали умиру апоптозом.

Епителне ћелије тимуса

- **Епителне ћелије (ЕЋ)** наликују на ретикуларне ћелије осталих лимфних органа због чега је у употреби и назив **епителне ретикуларне ћелије**.
- Популација епителних ћелија је хетерогена и у морфолошком и у функционалном смислу тако да се описује 6 ћелијских типова.
- Генерално, њихова основна улога је имунолошка едукација прекурсора Т-лимфоцита.
- Епителне ћелије тимуса луче низ цитокина и хормона са локалним дејством који подржавају матурацију тимоцита.

Епителне ћелије

- *ЕЋ тип I* облажу капсулу, трабекуле и крвне судове коре. Имају спљоштен облик те подсећају на прост љускаст епител.
- Међусобно се везују оклудентним везама и тако спречавају продор антигена из околног везива и крвних судова у кору тимуса.
- *ЕЋ тип II* смештене су у кори лобулуса.
- Имају крупно еухроматично једро и мноштво дугих, танких продужетака.
- Са суседним епителним ћелијама везују се дезмозомима формирајући циторетикулум кроз који мигрирају тимоцити.

Епителне ћелије

- *ЕЋ тип III* налазе се у дубокој кори и на кортикомедуларној граници.
- ЕЋ тип III се међусобно повезују оклудентним везама, а како се налазе на кортикомедуларној граници улога им је да изолују кортекс од медуле.
- *ЕЋ тип IV* приљубљене су уз *ЕЋ тип III* са медуларне стране лобулуса.
- И оне се везују оклудентним спојевима појачавајући баријеру између коре и медуле.
- *ЕЋ тип V* формирају циторетикулум у медули. Морфолошки су сличне епителним ћелијама тип II.

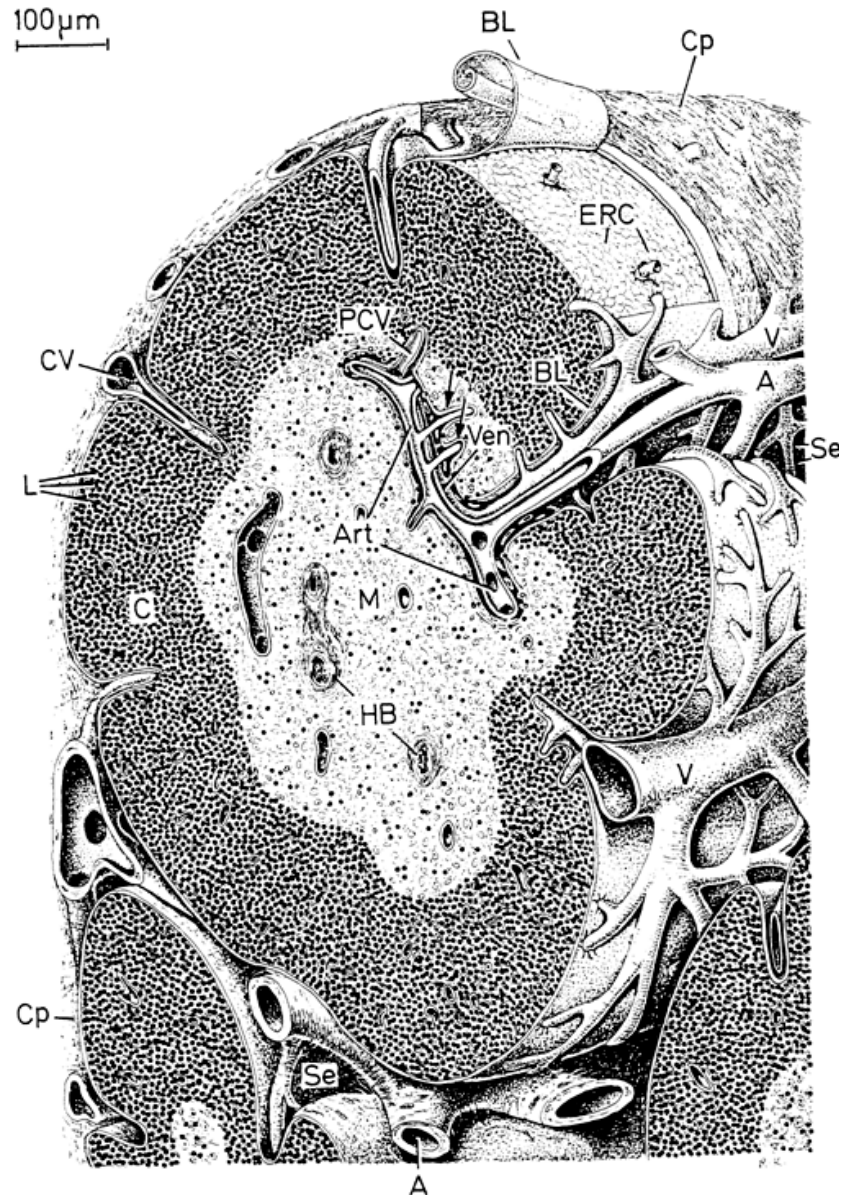
Епителне ћелије

- *ЕЋ tip VI* налазе се искључиво у медули.
- Слажу се једна око друге у вртложном маниру формирајући Хасалова телашца.
- Ћелије у средишту корпускула показују знаке кератинизације, а код одраслих је учестала хијанизација и калцификација централног дела или читавог корпускула.
- Улога Хасалових тела није у потпуности расветљена, мада се верује да доприносе матурацији тимоцита и диференцијацији регулаторних Т-лимфоцита.
- Доказано је да тимусна телашца секретују *интерлеукин-4 (IL4)*, *IL-7* и *тимусни стромални лимфопоетин*.

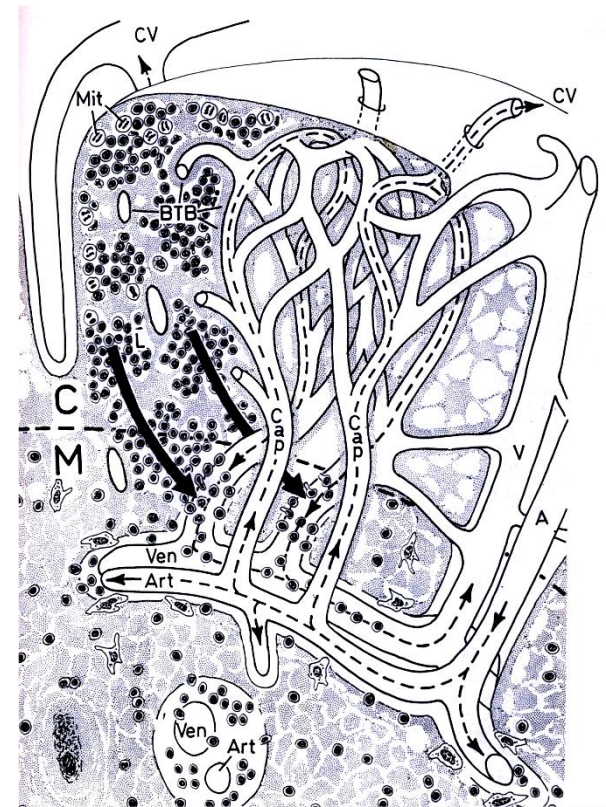
Макрофаги и дендритске ћелије

- **Макрофаги** су расејани по читавом паренхиму тимуса.
- Уклањају тимоците који су неуспешно завршили процес имунолошке едукације.
- **Дендритске (интердигитантне) ћелије** спадају у групу антиген-презентујућих ћелија.
- Дендритске ћелије тимуса имају улогу у индукцији имунолошке толеранције, а остварују је учешћем у негативној селекцији (клонској делецији) аутореактивних Т-лимфоцита и утицајем на продукцију регулаторних Т-лимфоцита.

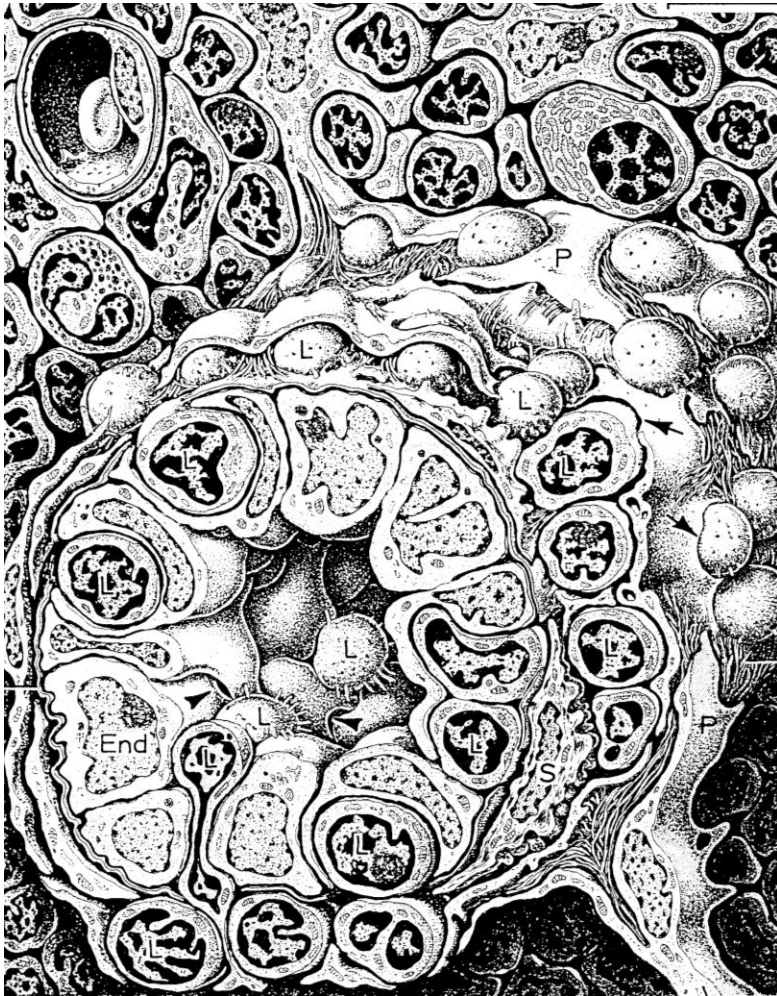
Васкуларизација тимуса



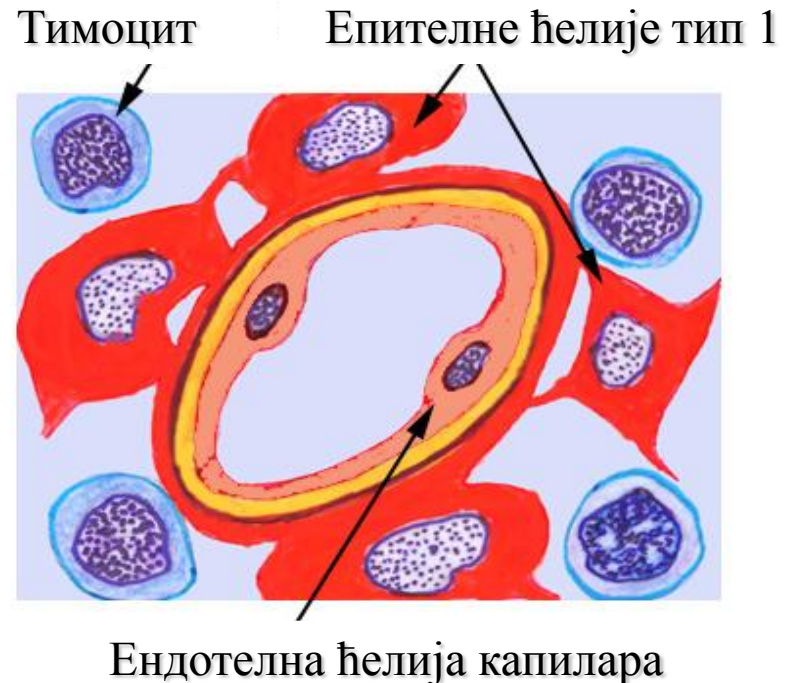
- Од артерија на кортикомедуларној граници настају артериоле, а од њих капилари.
- У кори се налазе једино капилари који испод капсуле праве петље.
- Капилари се уливају у **посткапиларне венуле са високим ендотелом.**



Васкуларизација тимуса



- Преко зида посткапиларних венула у тимус улазе незрели, а излазе зрели Т-лимфоци.
- У кори тимуса постоји **крв-тимус баријера** коју чине:
 - ендотелне ћелије капилара са базалном ламином
 - периваскуларни простори
 - епителне ћелије тип 1 са базалном ламином.

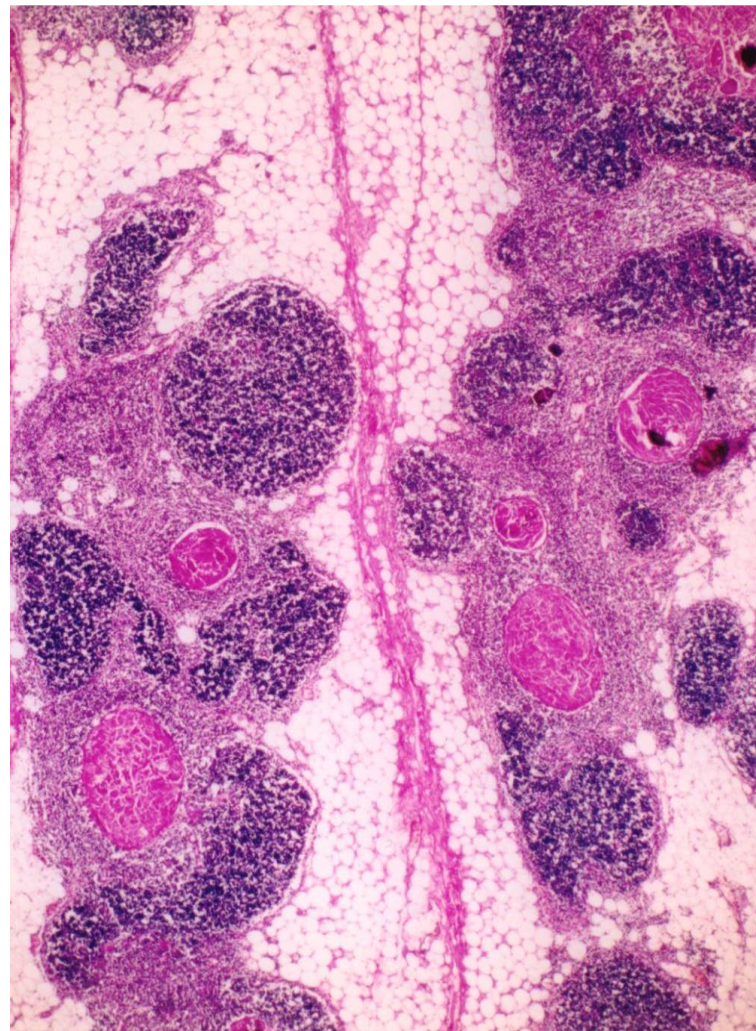
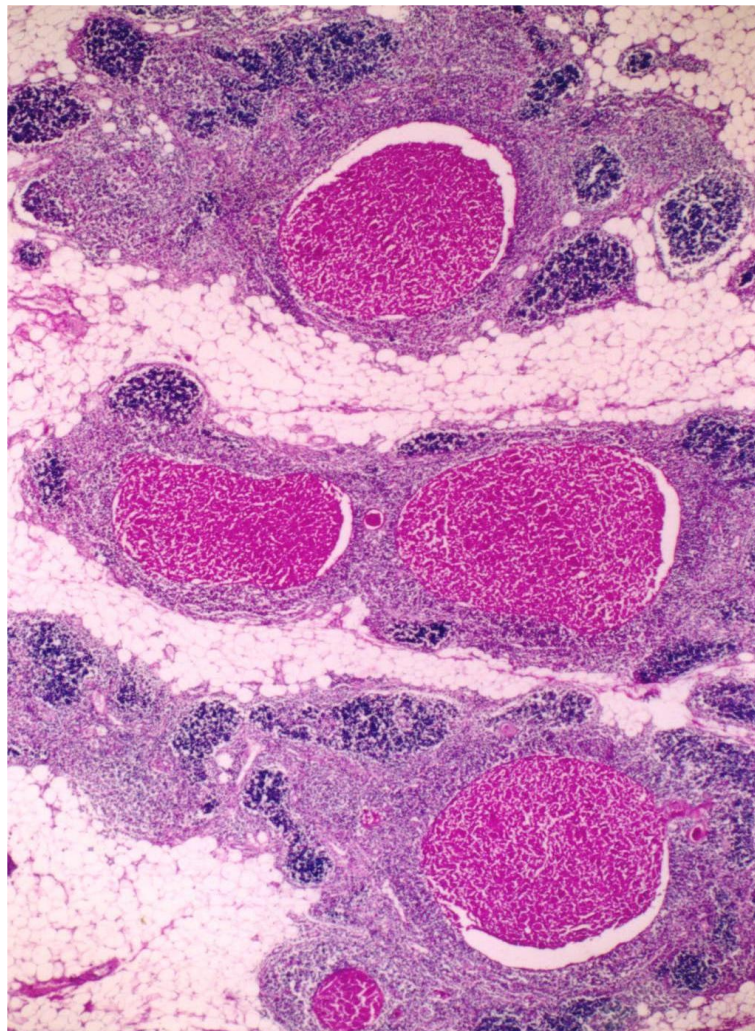


Хормони тимуса

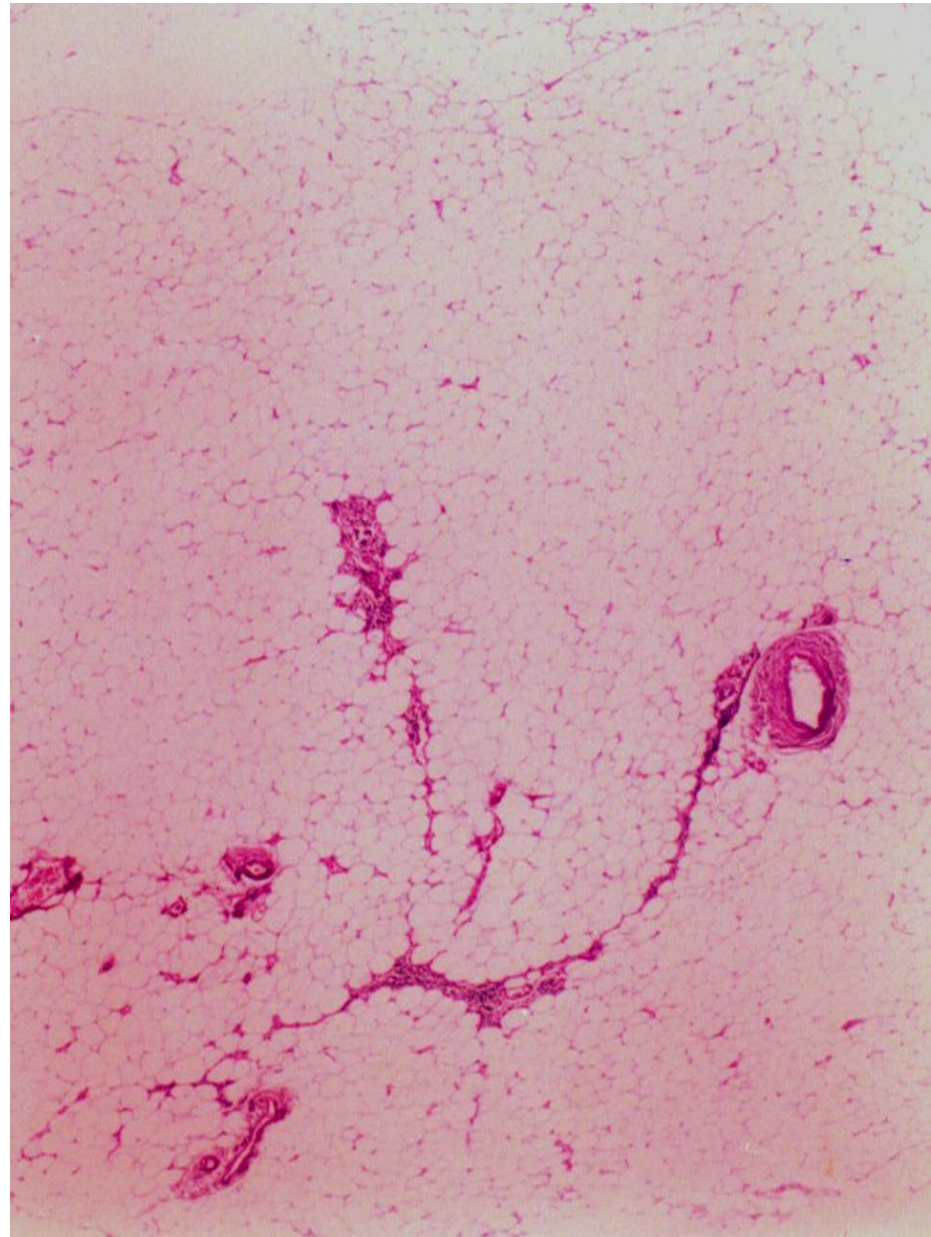
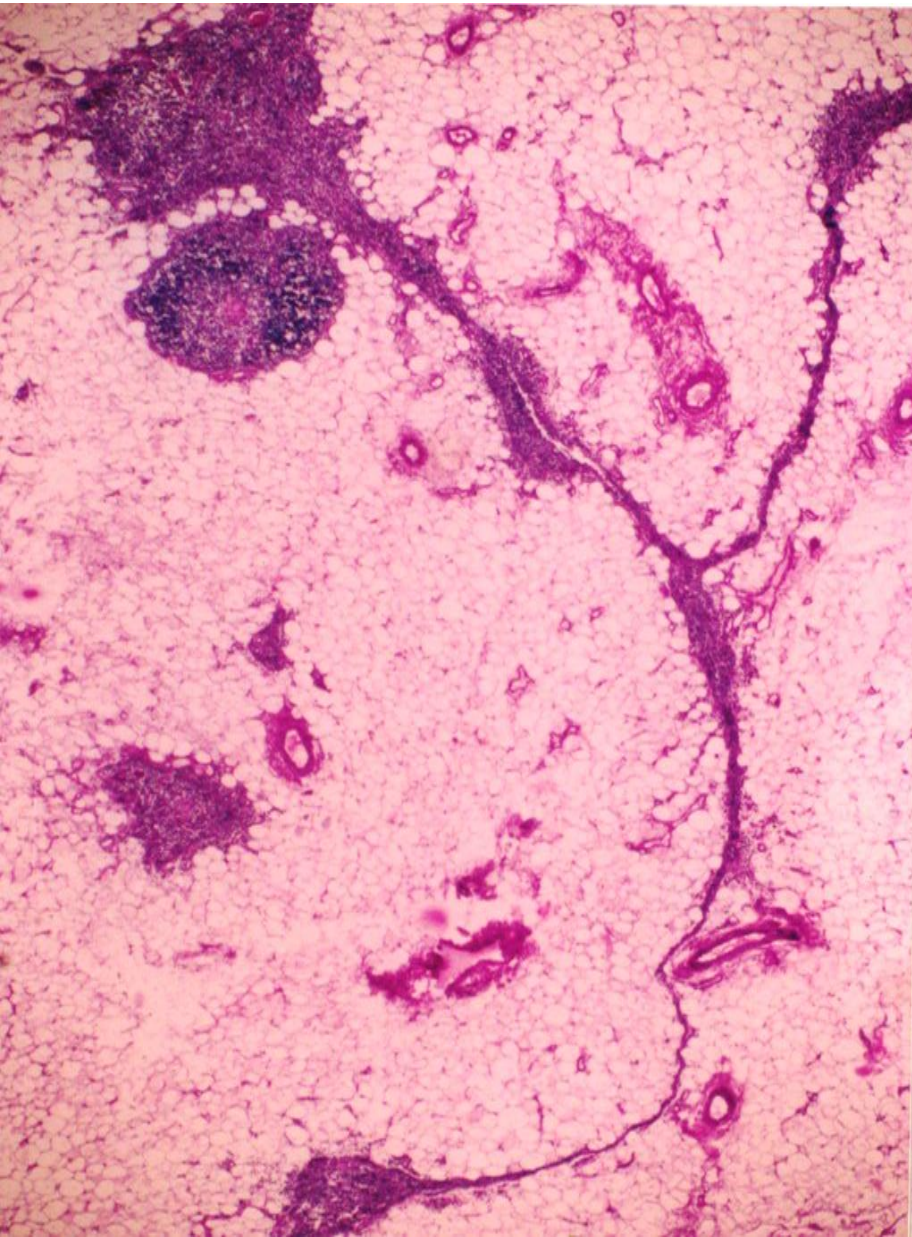
- Хормони тимуса:
 - **ТИМОЗИН**
 - **ТИМОПОЕТИН**
 - **ТИМУЛИН**
 - **тимусни хуморални фактор**
 - **тимусни стромални лимфопоетин.**
- Сви хормони тимуса имају локално дејство и подстичу тимоцитопоезу.

Инволюција тимуса

- Инволюција може бити **узрастна (физиолошка)** или **акцидентална (стрес) инволюција**.



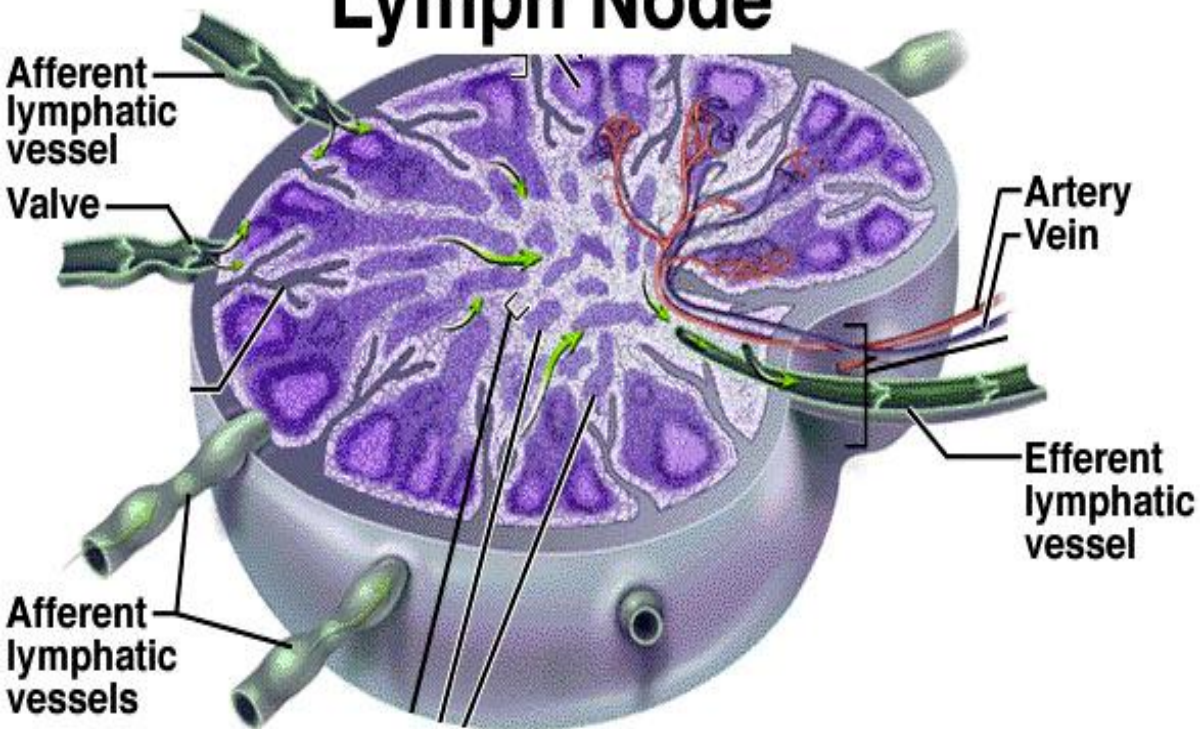
Узрасна инволуција тимуса



Лимфни чворови

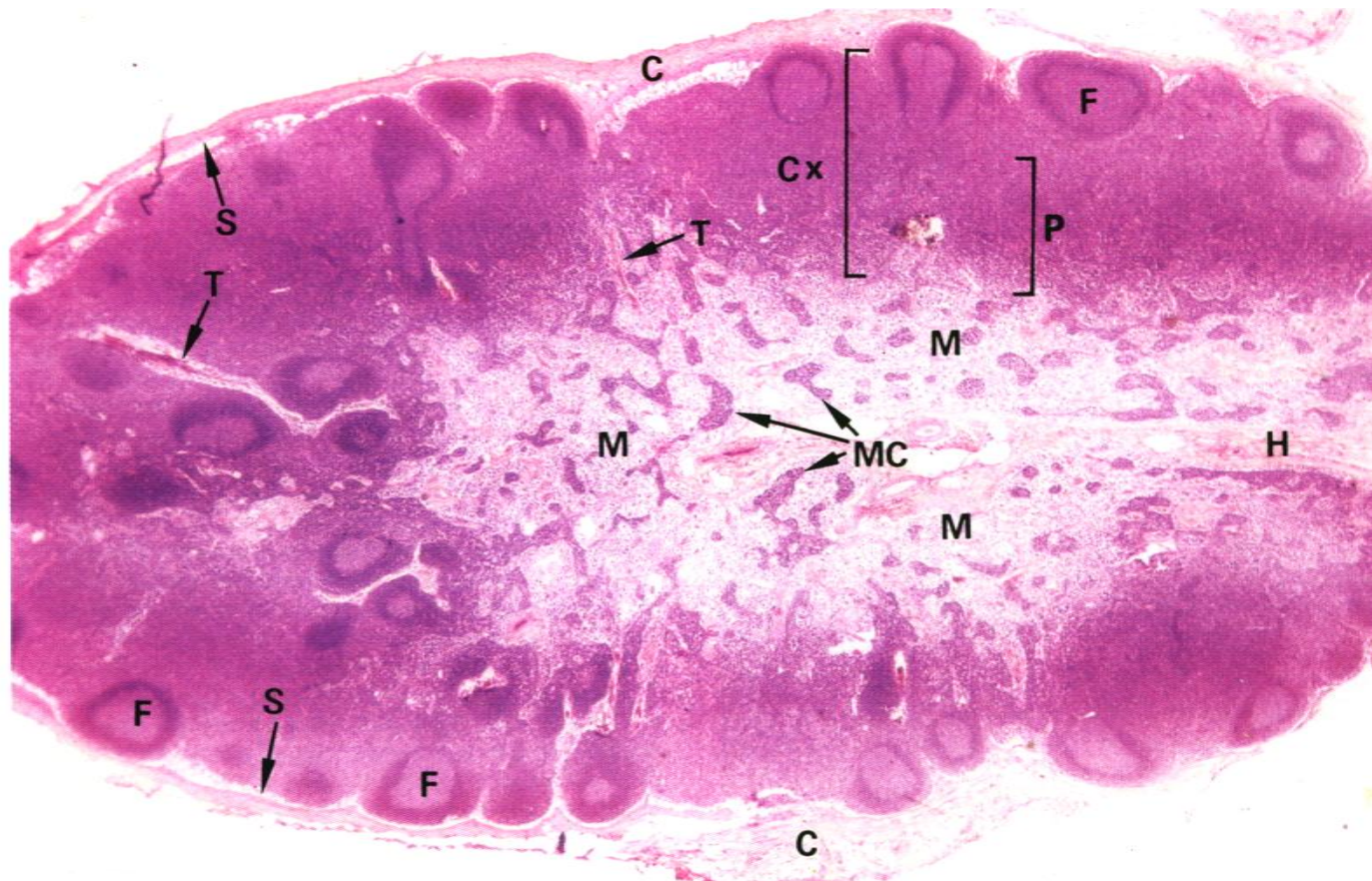


Lymph Node



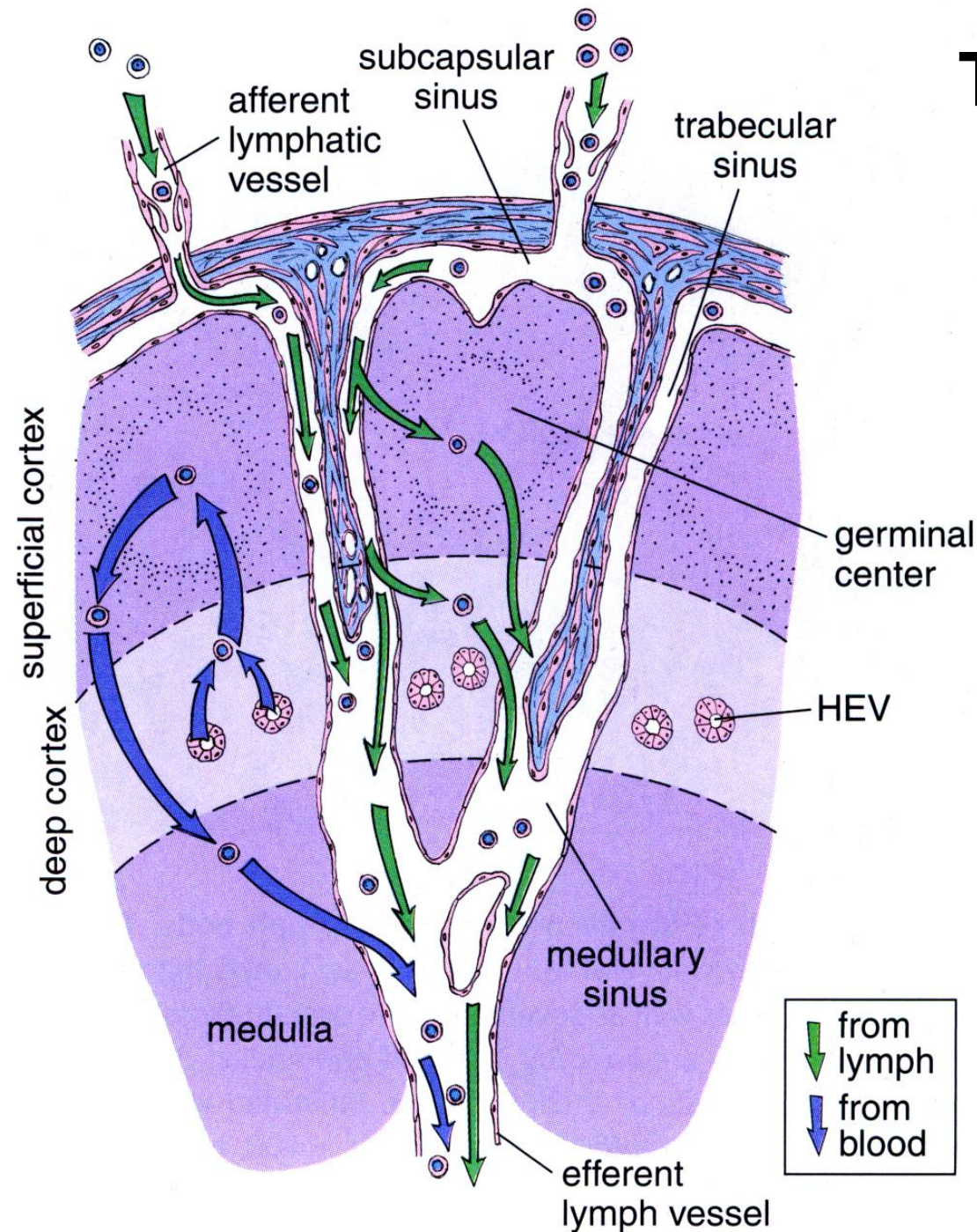
- Приферни, лимфоретикуларни органи.
- Служе као филтери за лимфу.
- Имају доводне и одводне лимфатике.

Лимфни чворови



- Строму чине капсула и септе, а паренхим лимфоретикуларно ткиво које гради **кортекс** и **медулу**.
- Кортекс се дели на **спољашњи** и **унутрашњи кортекс (паракортекс)**.
- Спољашњи кортекс је В-зависна зона, а паракортекс је Т-зависна зона.
- Медулу граде **медуларне гредице (путање)** и **медуларни синуси**.

Ток лимфе кроз лимфни чвор



Доводни лимфатици



Субкапсуларни синуси



Перитрабекуларни синуси



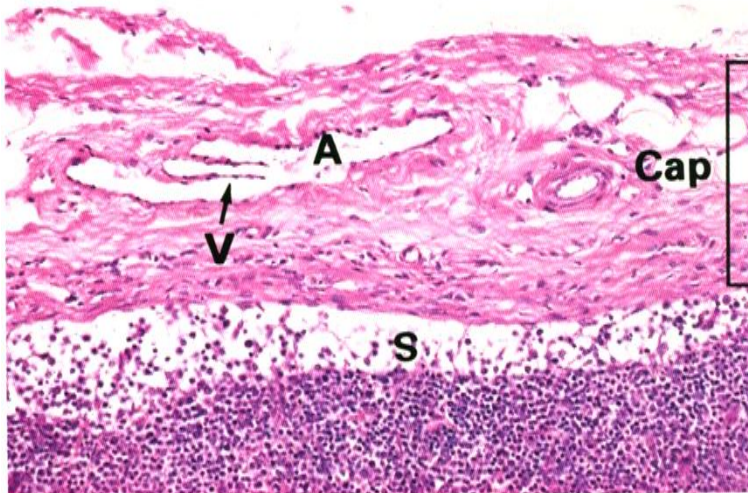
Медуларни синуси



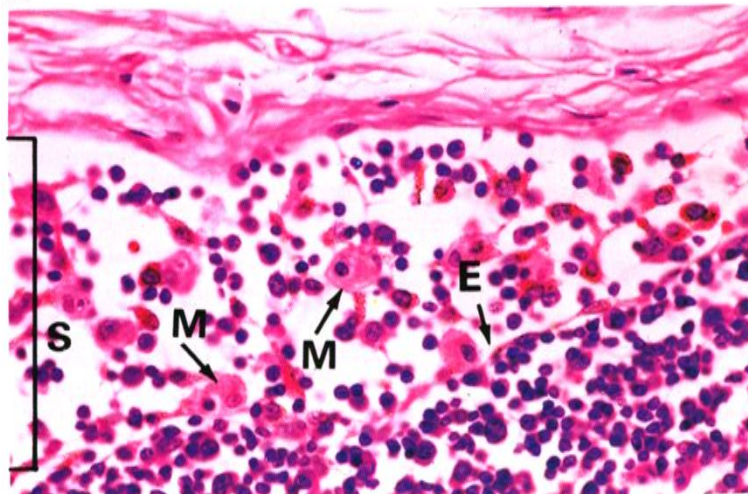
Одводни лимфатици

- Око 90% лимфоцита стиже у лимфни чвор путем крвни, а само око 10% путем лимфе.

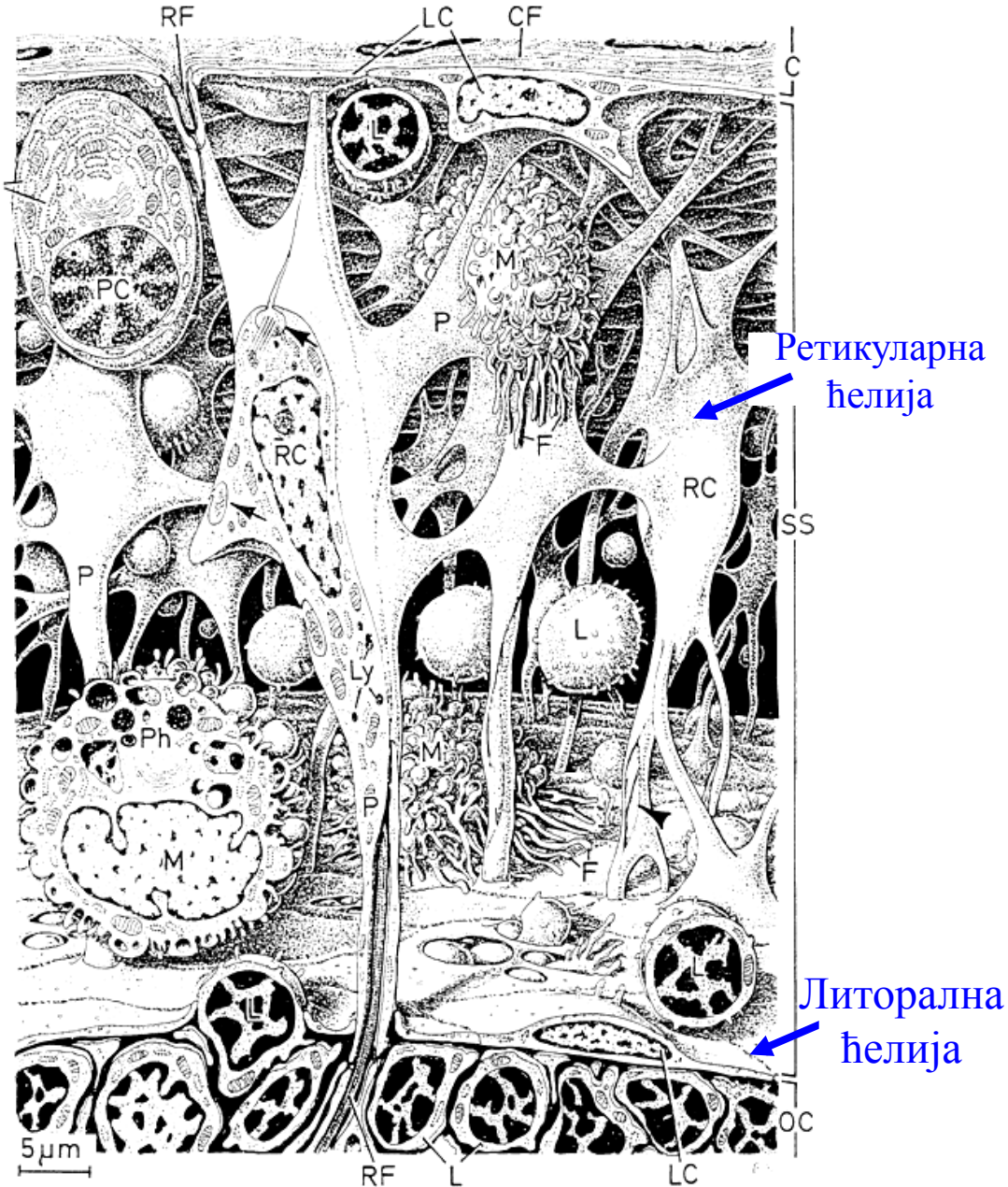
Лимфни синуси



(a)



(b)

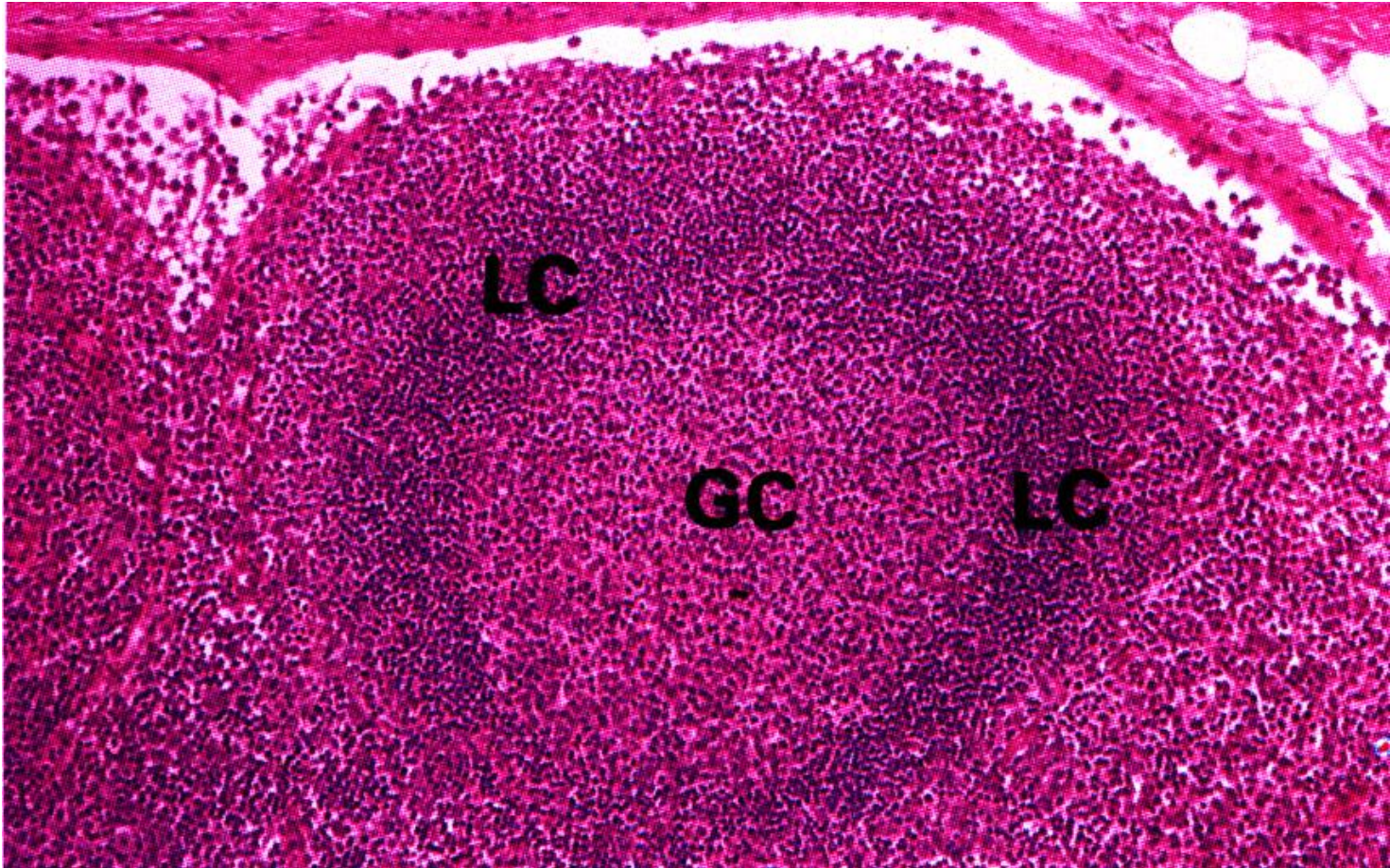


- Синуси су обложени **литоралним ћелијама**, а “премошћени” су **ретикуларним ћелијама** које успоравају проток лимфе и антигена садржаних у њој.

Хистолошка грађа

- Разликују се две зоне кортекса:
- **Спољашњи кортекс** то је В-зависна зона.
Садржи:
 - *примарни лимфни фоликули* су лоптасти агрегати девичанских и меморијских В-лимфоцита који рециркулишу између лимфног чвора и других органа
 - *секундарни лимфни фоликули* садрже герминативни центар у коме активирани В-лимфоцити сазревају у плазмоците и меморијске В-ћелије.

Спољашњи кортекс

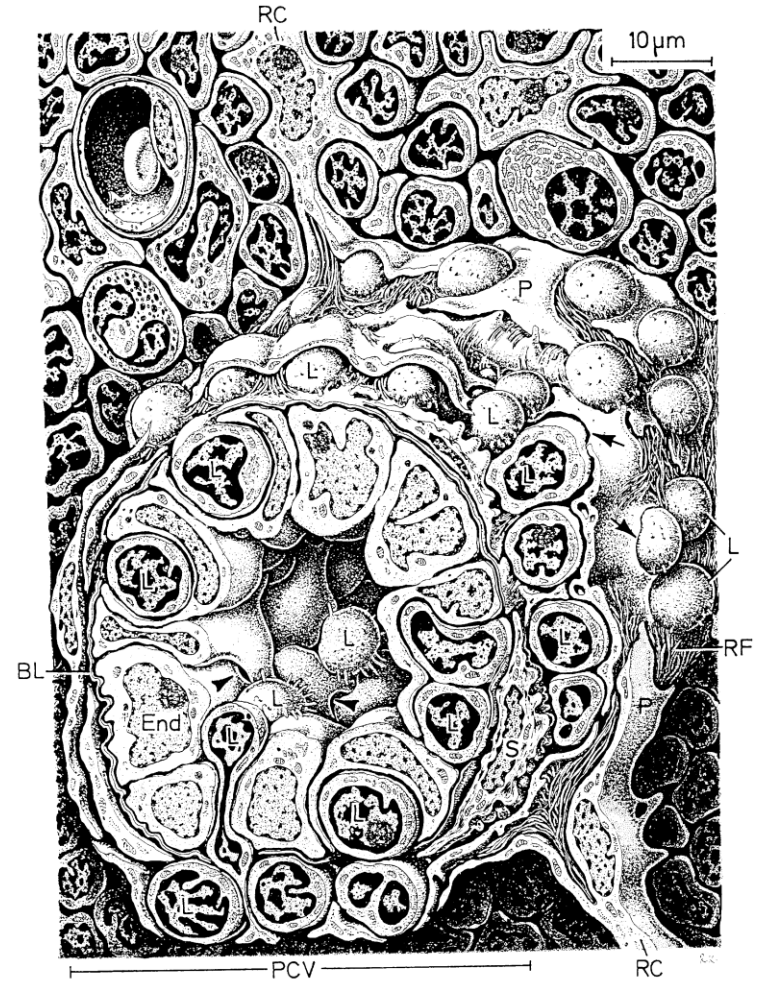
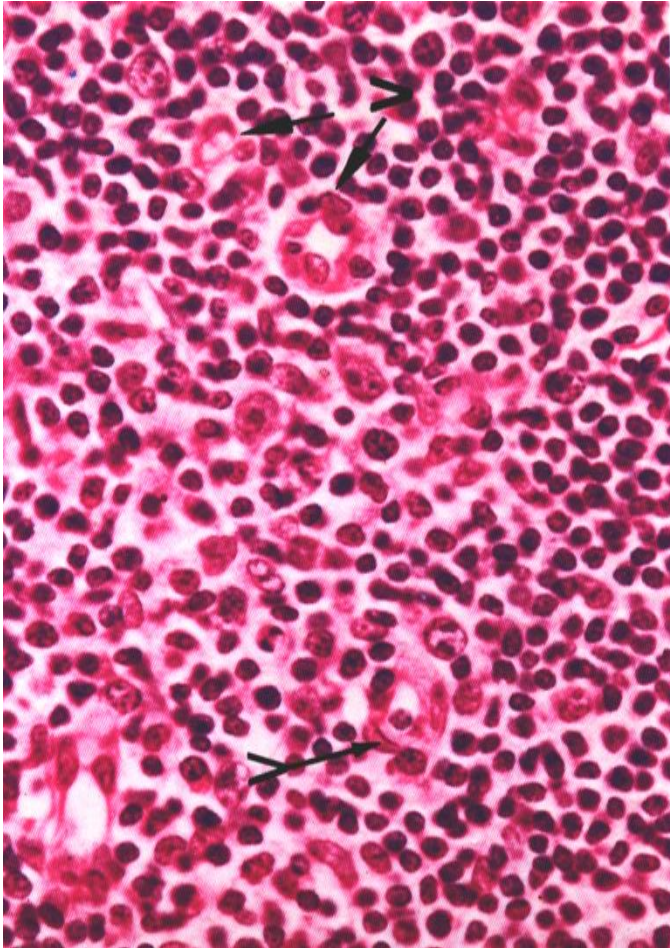


- Садржи примарне и секундарне лимфне фоликуле настањене махом В-лимфоцитима.

Хистолошка грађа

- **Унутрашњи кортекс (паракортекс)** смештен је између спољашњег кортекса и медуле.
- Паракортекс не садржи лимфне фоликуле, већ густо и равномерно расејане ћелије, углавном Т-лимфоците, то је Т-зависна зона.
- Антиген-презентујуће ћелије паракортекса су интердигитантне ћелије које презентују антигене хелпер Т-лимфоцитима.

Унутрашњи кортекс



- Садржи углавном Т-лимфоците и венуле са високим ендотелом.

Медула лимфног чвора

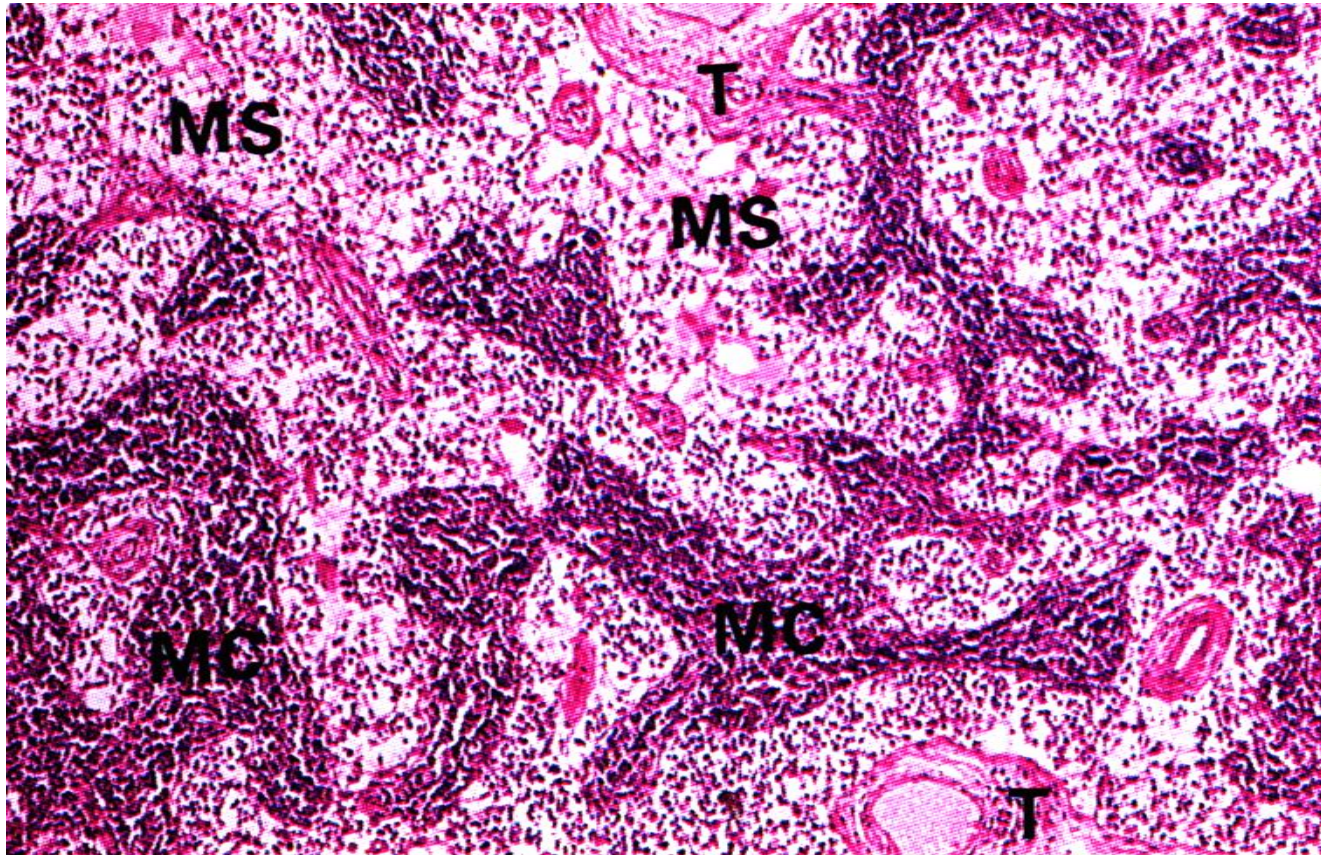
- **Медула** лимфног чвора садржи:
 - а) **медуларне синусе**, као лавиринтни систем лимфних канала кроз које се филтрира лимфа и
 - б) **медуларне гредице (путање)**, као систем вијугавих и разгранатих преграда од лимфоретикуларног ткива које одвајају суседне синусе.

Медула лимфног чвора

- У медуларним гредицама у ретикуларну мрежу „заплетене“ су практично све ћелије имуног система: В-лимфоцити, Т-лимфоцити, плазмоцити, макрофаги и дендритске ћелије.
- Оне одатле мигрирају у медуларне синусе и напуштају лимфни чвор.
- Са друге стране, ретикуларна мрежа у медуларним синусима делује као механички филтер који успорава ток лимфе и на тај начин олакшава макрофагима „хватање“ антигена из лимфотока.
- Сви синуси лимфног чвора обложени су спљоштеним ретикуларним ћелијама (тзв. *литоралне ћелије*) које подсећају на ендотел.
- Слој литоралних ћелија је дисконтинуиран тако да ћелије имунског системалако улазе и излазе из лимфних синуса.

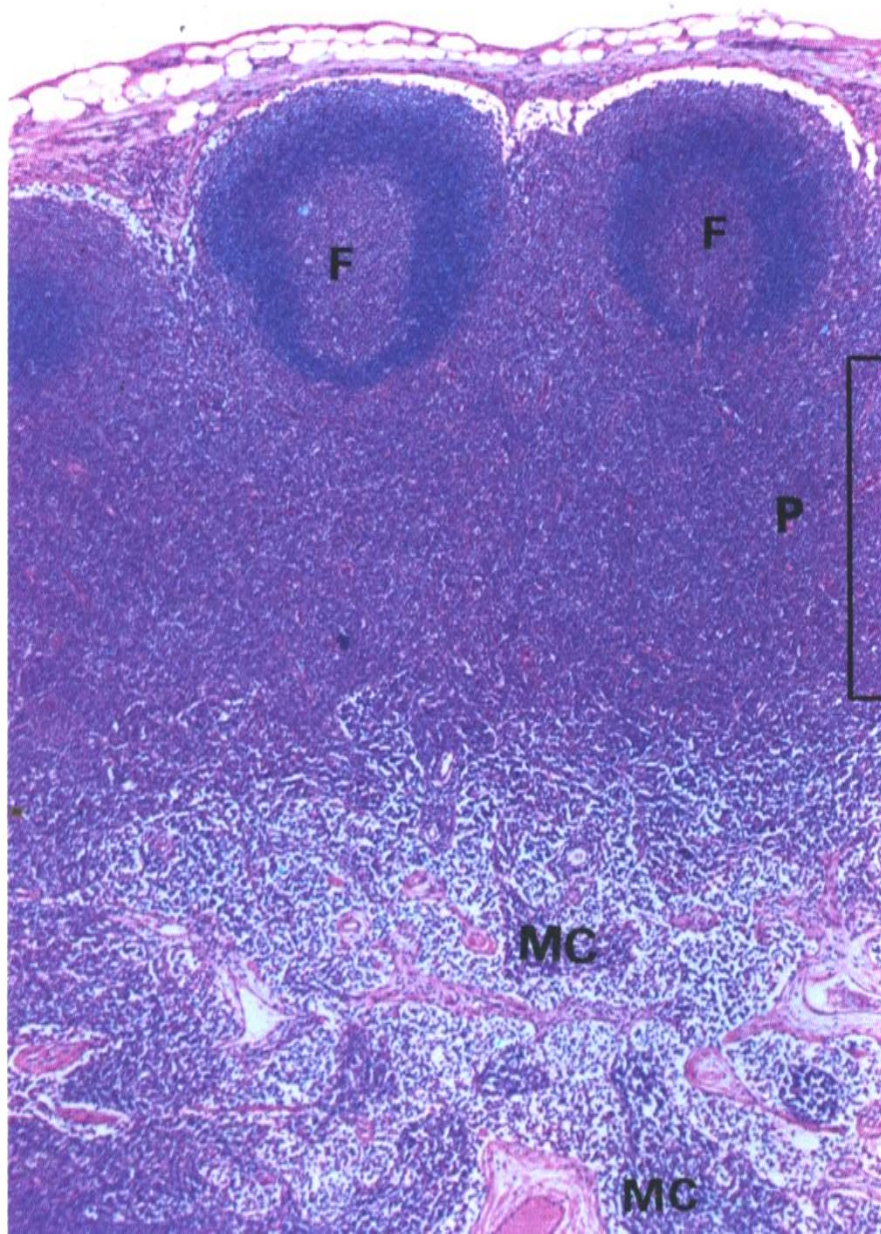
Медула лимфног чвора

- Садржи медуларне гредице и медуларне синусе.



MC-медуларна гредица
MS-медуларни синус
T-трабекула (септа)

Лимфни чвор



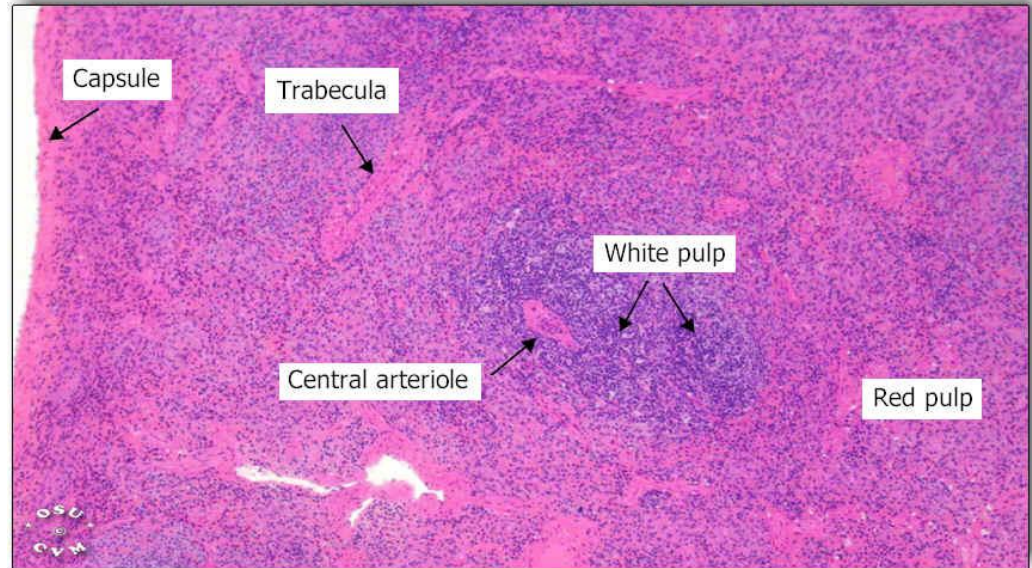
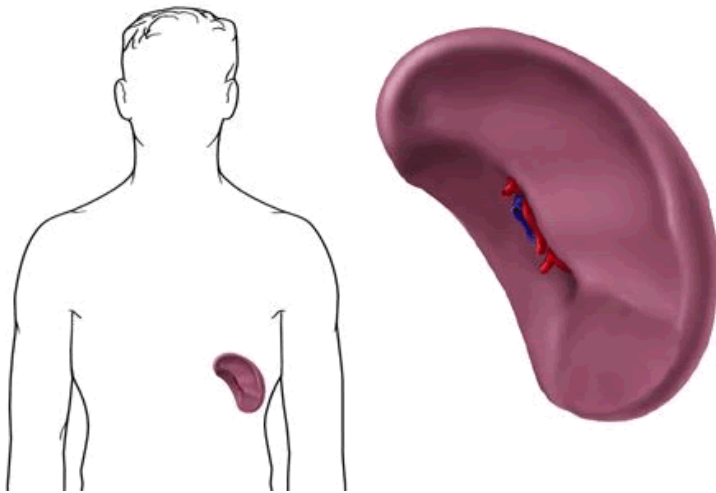
Капсула

Спољашњи кортекс

Унутрашњи кортекс

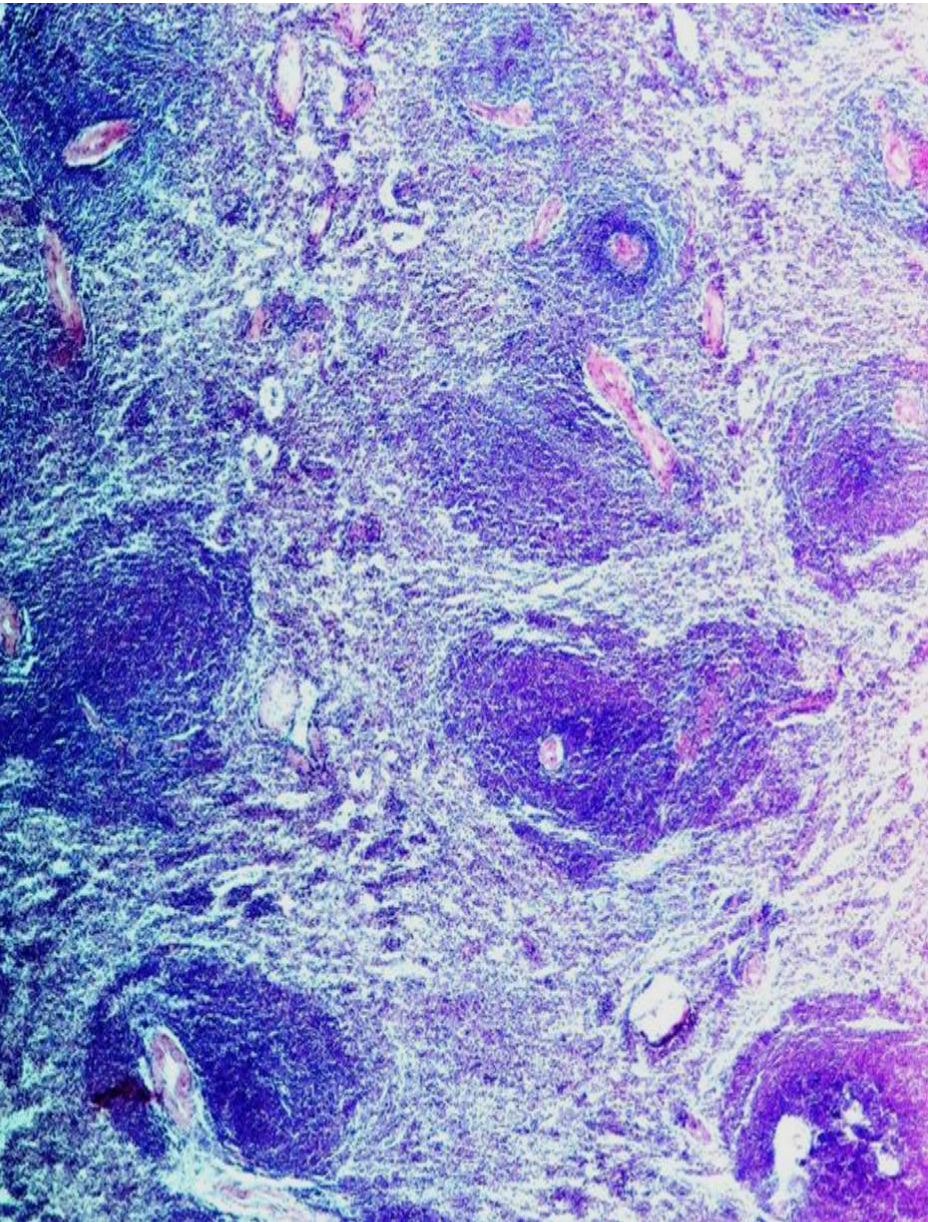
Медула

Слезина



- Највећи лимфни орган, служи као имунолошки филтер крви.
- Спада у периферне и лимфоретикуларне органе.
- Садржи строму и парехим.
- **Строму** чине капсула и септе (трабекуле), а **паренхим** лимфоретикуларно ткиво које се означава као **пулпа**.

Слезина



- **Бела пулпа** (20-30% волумена)
 - PALS
 - спленални фоликули.
- **Црвена пулпа** (70-80% волумена)
 - венски синуси
 - Билротове путање.
- На граници између црвене и беле пулпе налази се **маргинална зона**, а у њој су смештени **маргинални синуси**.

Бела пулпа слезине

- Чине је периаартеријски лимфни омотач (PALS) и спленални фоликули.
- **PALS** је накупина лимфоцита око артерије централис у форми цилиндричног омотача.
- На попречном резу овај лимфоцитни омотач подсећа на класичан лимфни фоликул, али уместо герминативног центра има крвни суд у средишту.
- Слично паракортексу лимфног чвора, PALS је у највећој мери насељен Т-лимфоцитима и интердигитантним ћелијама те спада у тимус-зависну зону.
- У мањем броју присутни су В-лимфоцити, плазмоцити и макрофаги, нарочито на периферији PALS-а.

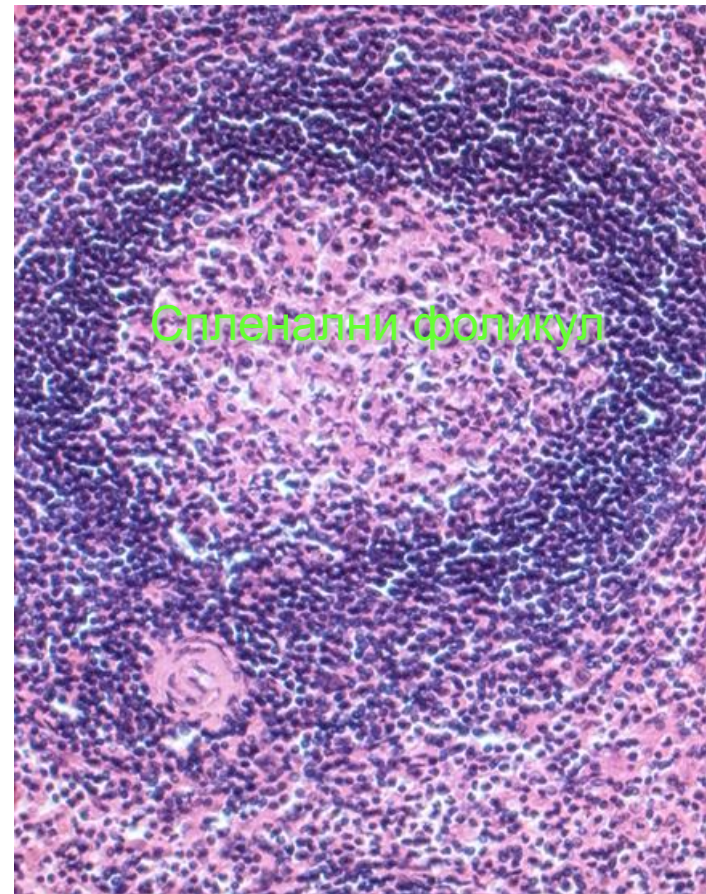
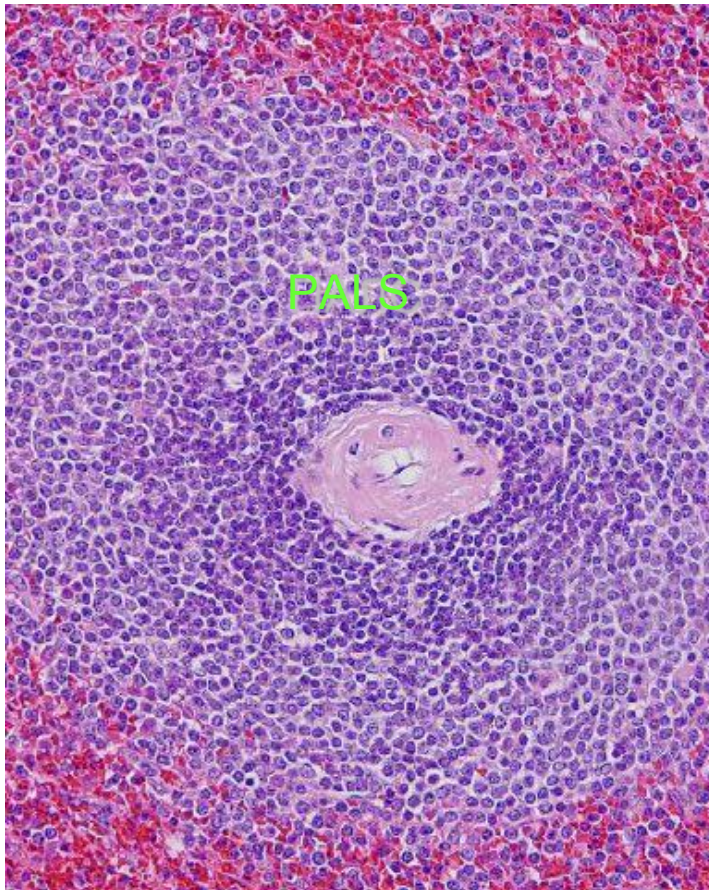
Бела пулпа слезине

- **Спленални фоликули** су овални или сферични лимфоцитни агрегати расути по слезини без икаквог реда.
- За разлику од класичних лимфних фоликула, спленални фоликули су омотани PALS-ом и садрже ексцентрично постављену артерију централис.
- У њима доминирају В-лимфоцити тако да спленални фоликули представљају В-зависну зону слезине.

Бела пулпа слезине

- У средишту фоликула је герминативни центар у коме након активације пролиферишу В-лимфоцити.
- Герминативни центри могу да нарасту и постану видљиви голим оком.
- Тако увећани фоликули слезине зову се *Малпигијева телашца* или *спленални чворићи*.

Бела пулпа слезине



- Чине је периаартеријски лимфни омотач (PALS) и спленални фоликули.
- PALS је Т-зависна зона, а фоликули си В-зависна зона слезине.

Црвена пулпа слезине

- **Црвена пулпа** захвата највећи део паренхима слезине. Садржи богату мрежу *венских синуса* и траке лимфоретикуларног ткива, тзв. *спленалне траке* или *Билротове путање* које се пружају између синусоида.
- **Венски синуси** су специфични крвни судови типа синусоидних капилара.
- Базална ламина синусоидних капилара је некомплетна, а њени остаци су заједно са ретикуларним ћелијама и ретикуларним влакнима омотани око ендотела као обручи око бачве.
- Између ендотелних ћелија зјапе пукотине ширине 2-5 μm које дозвољавају слободан проток крвне плазме, али и пролаз ћелија крви у оба смера.

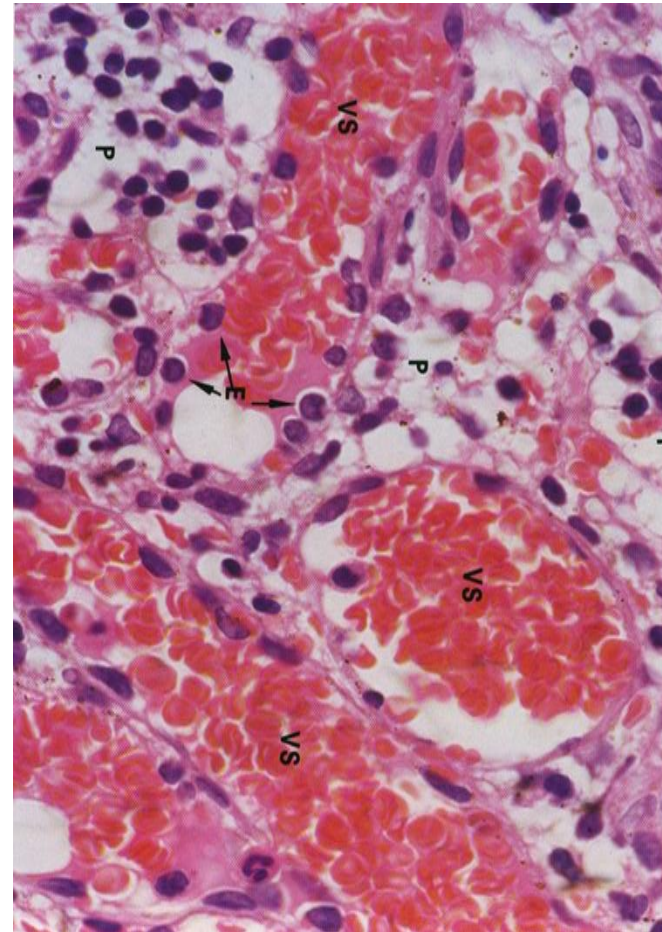
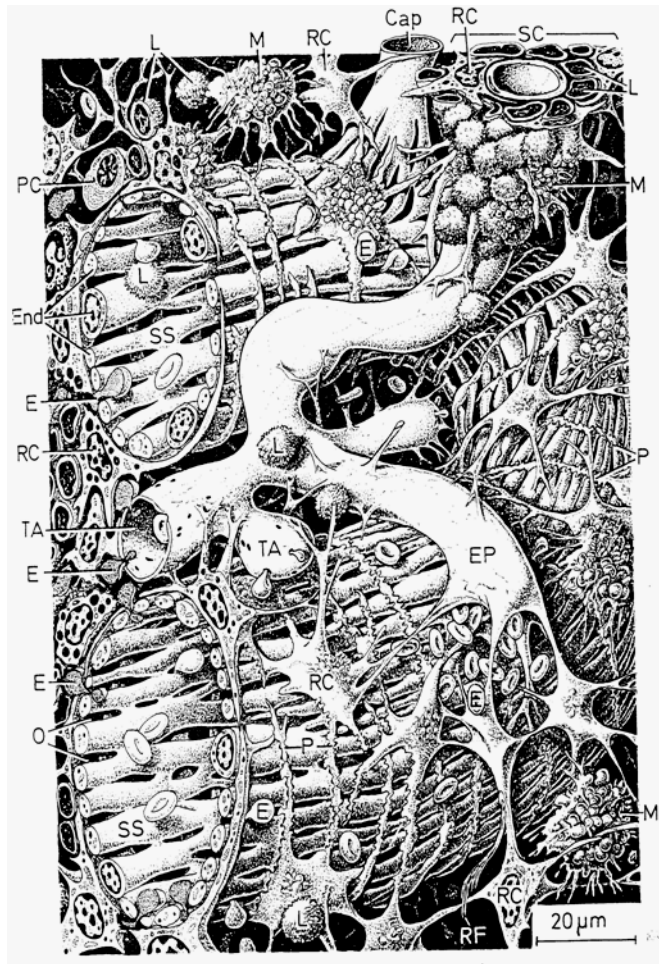
Црвена пулпа слезине

- Венски синуси слезине су једини крвни судови људског тела кроз чији зид еритроцити могу напуштати крвоток и враћати се натраг.
- **Билротове траке (путање)** смештене су између венских синуса. Њихову основу чини мрежа саткана од ретикуларних ћелија и ретикуларних влакана.
- У овој мрежи затичу се све ћелије крви које ту доспевају из лумена венских синуса, али и макрофаги, дендритске ћелије и плазмоцити.
- Макрофаги Билрових путања фагоцитују дотрајале еритроците.

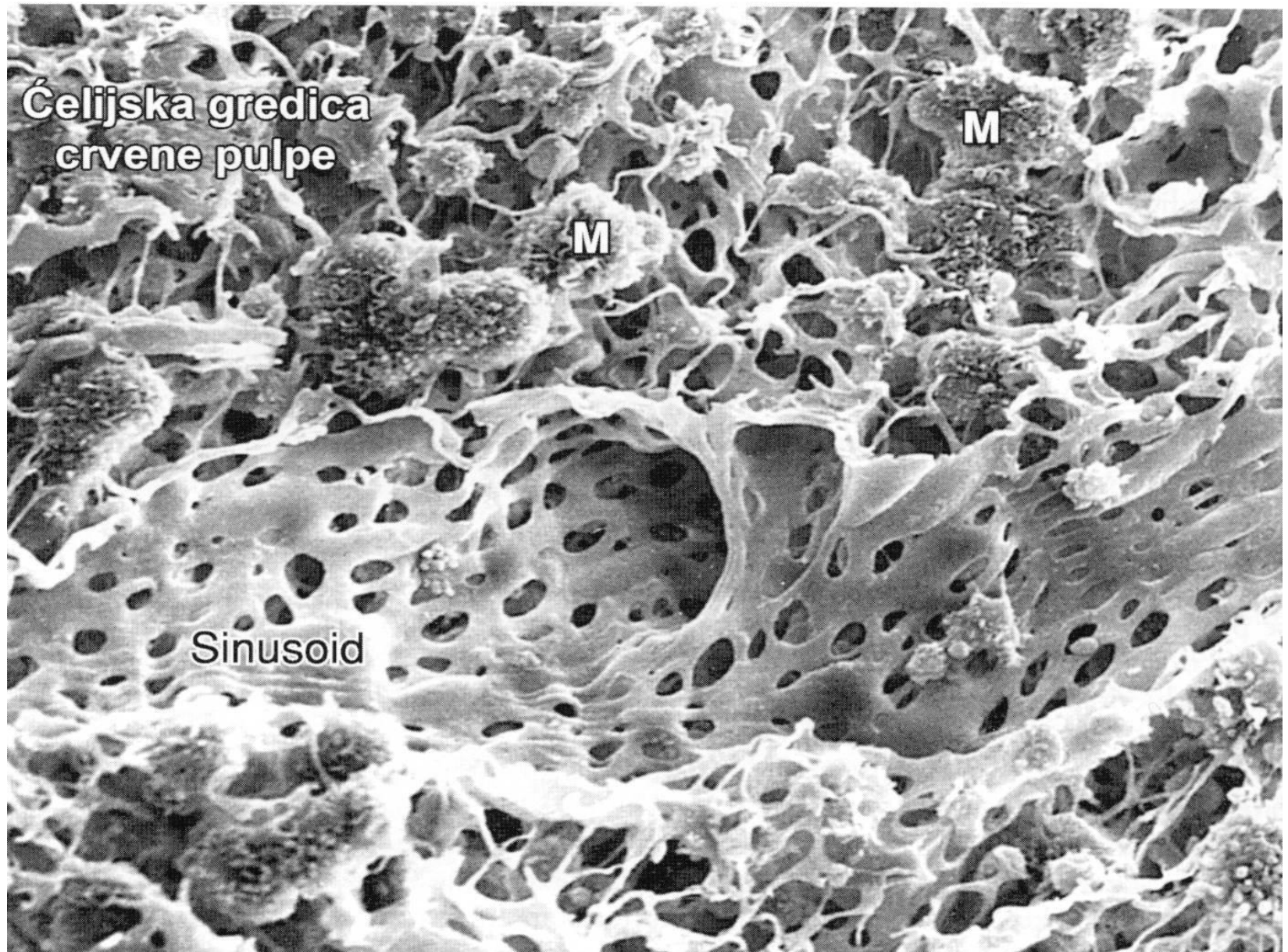
Црвена пулпа слезине

- **Маргинална зона** је узан прелазни регион између црвене и беле пулпе.
- То је појас ширине око 100 μm који окружује PALS и спленалне фоликуле.
- У маргиналној зони налазе се Т- и В-лимфоцити, плазмоцити и интердигитантне ћелије, али су најбројнији макрофаги.
- **Маргинални синуси** налазе се у близини или у самој маргиналној зони и посебно су бројни око спленалних фоликула.
- Први контакт између антигена који путем крви стижу у слезину и ћелија имуног система дешава се управо у маргиналној зони.

Црвена пулпа слезине

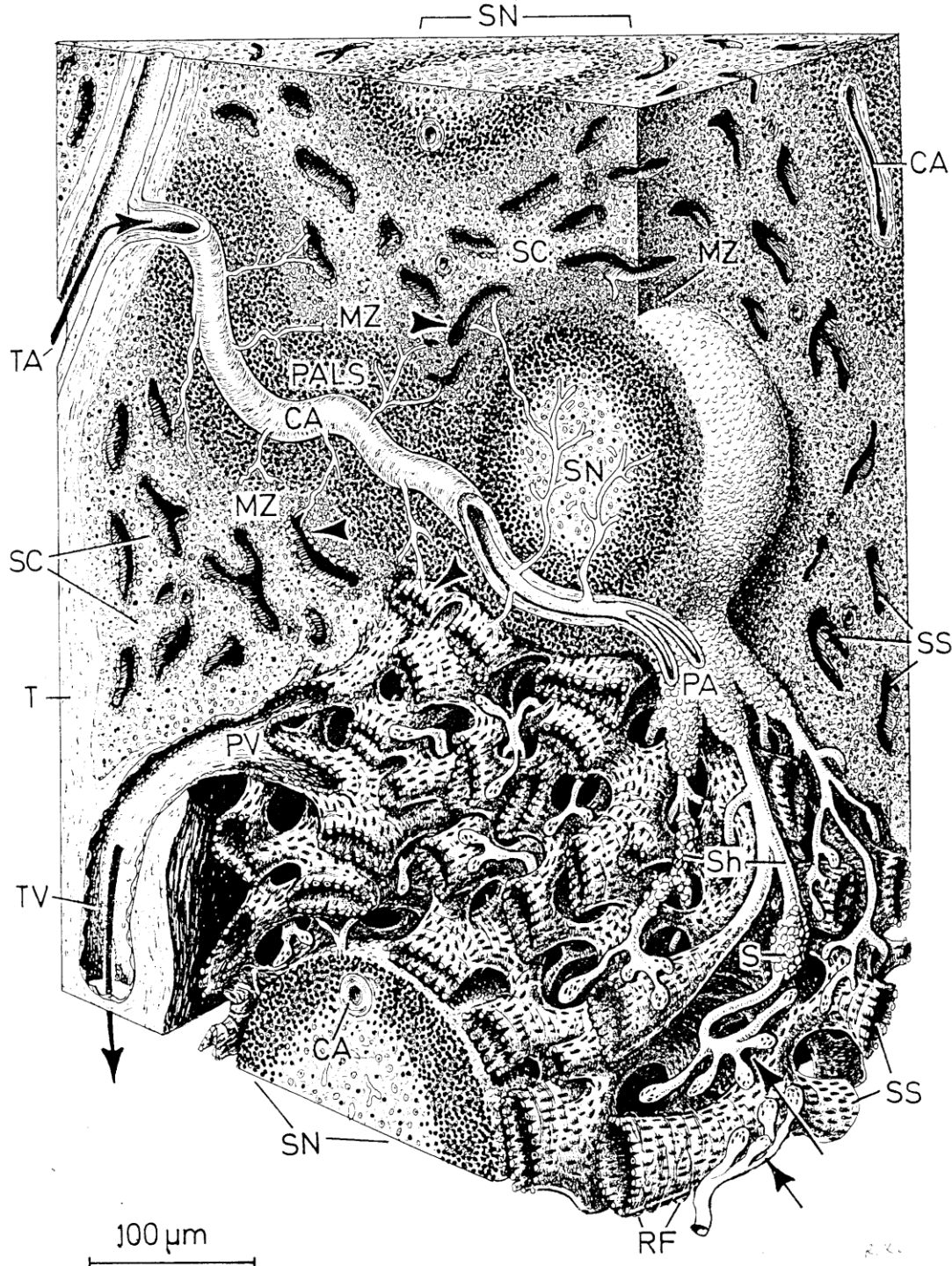


Црвена пулпа слезине

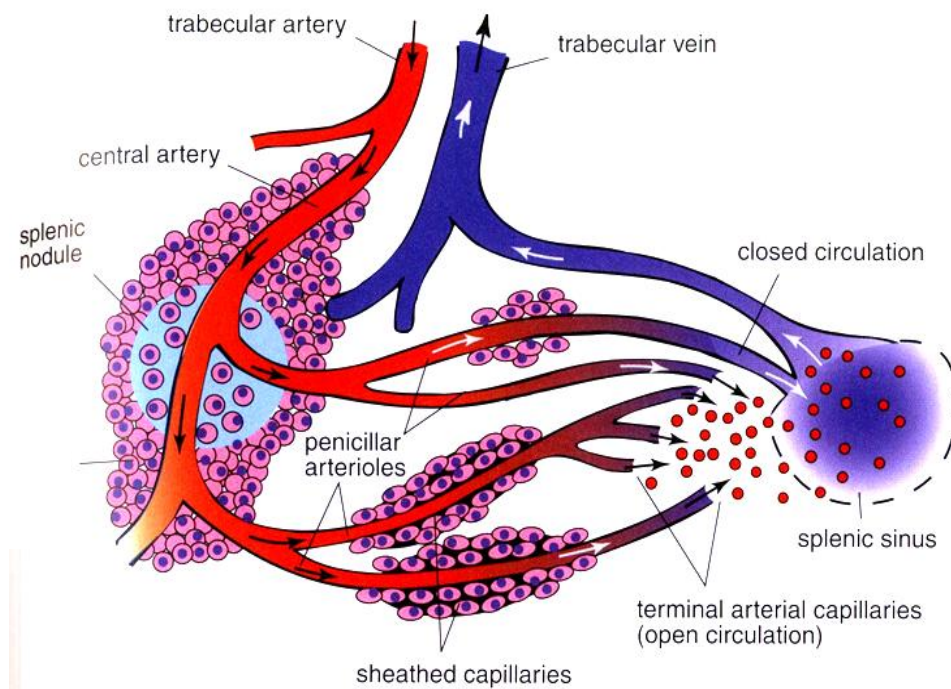
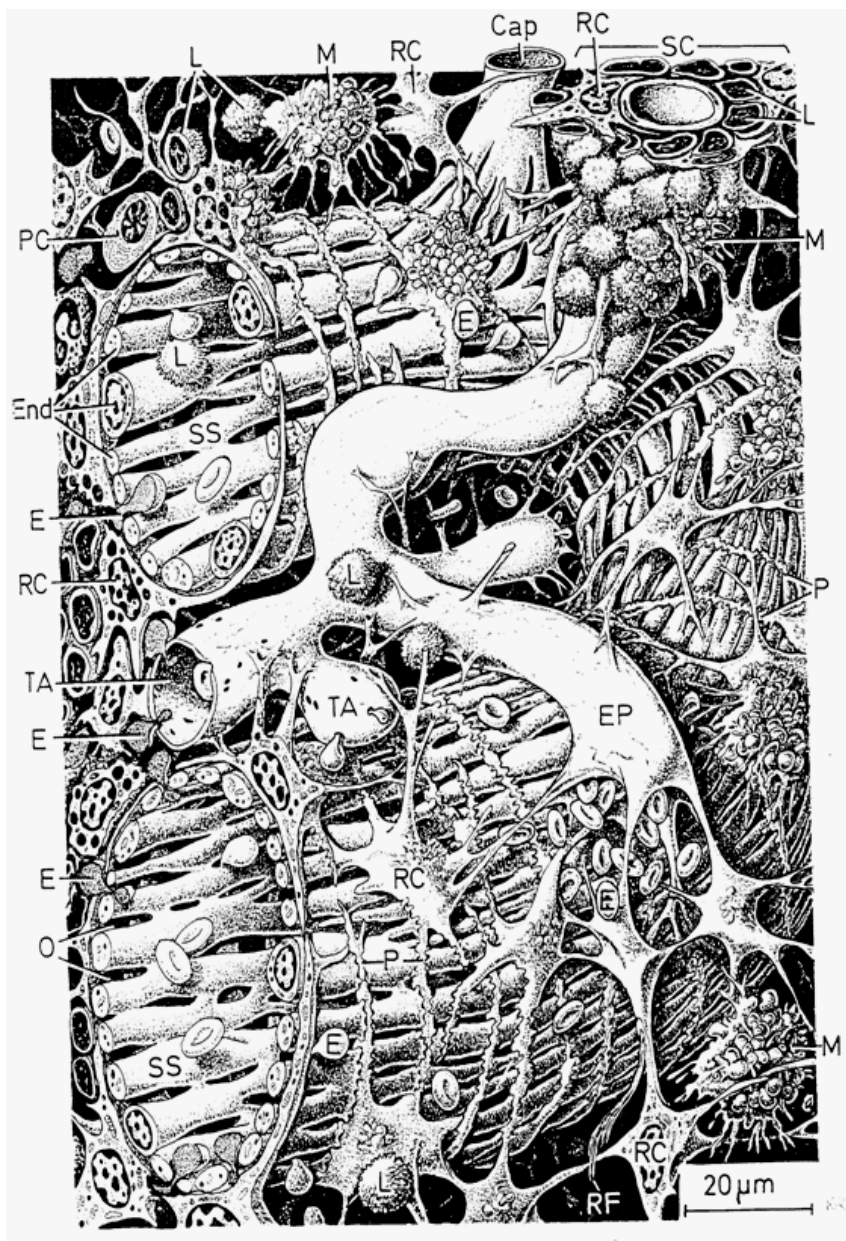


Васкуларизација слезине

- A. lienalis
- ↓
- A. trabeculares
- ↓
- A. centralis
- ↓
- Art. penicillares
- ↓
- Капилари
- ↓
- Венски синуси
- ↓
- V. pulpaes
- ↓
- V. trabeculares
- ↓
- V. lienalis



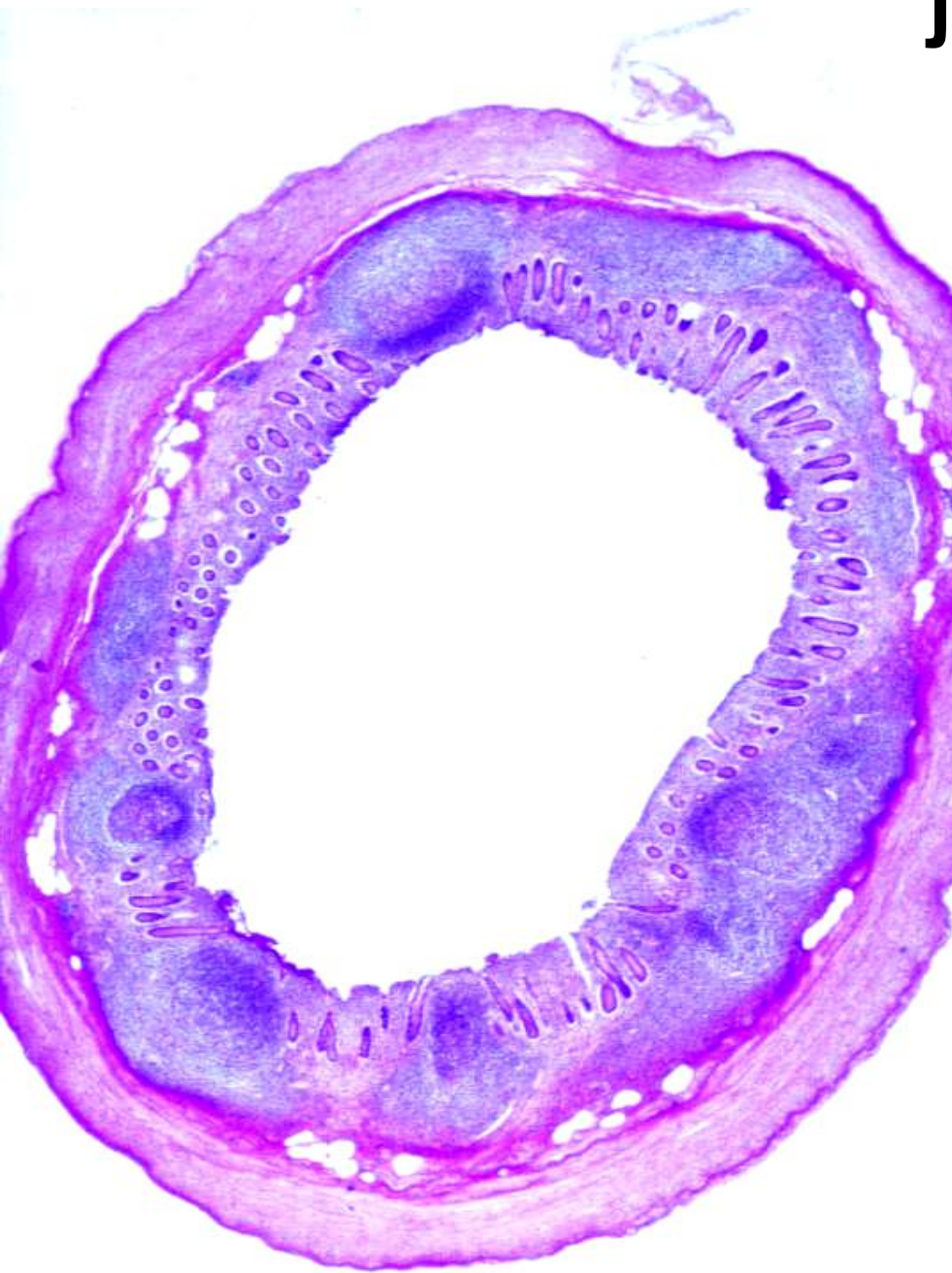
Модел отворене и затворене циркулације слезине



Функције слезине

- **Имунске функције**
 - пролиферација лимфоцита
 - продукција антитела
 - уклањање антигена.
- **Остале функције**
 - пренатална хематопоеза
 - деструкција еритроцита и тромбоцита
 - депоновање гвожђа
 - складиштење крви.

Лимфно ткиво мукозе - MALT

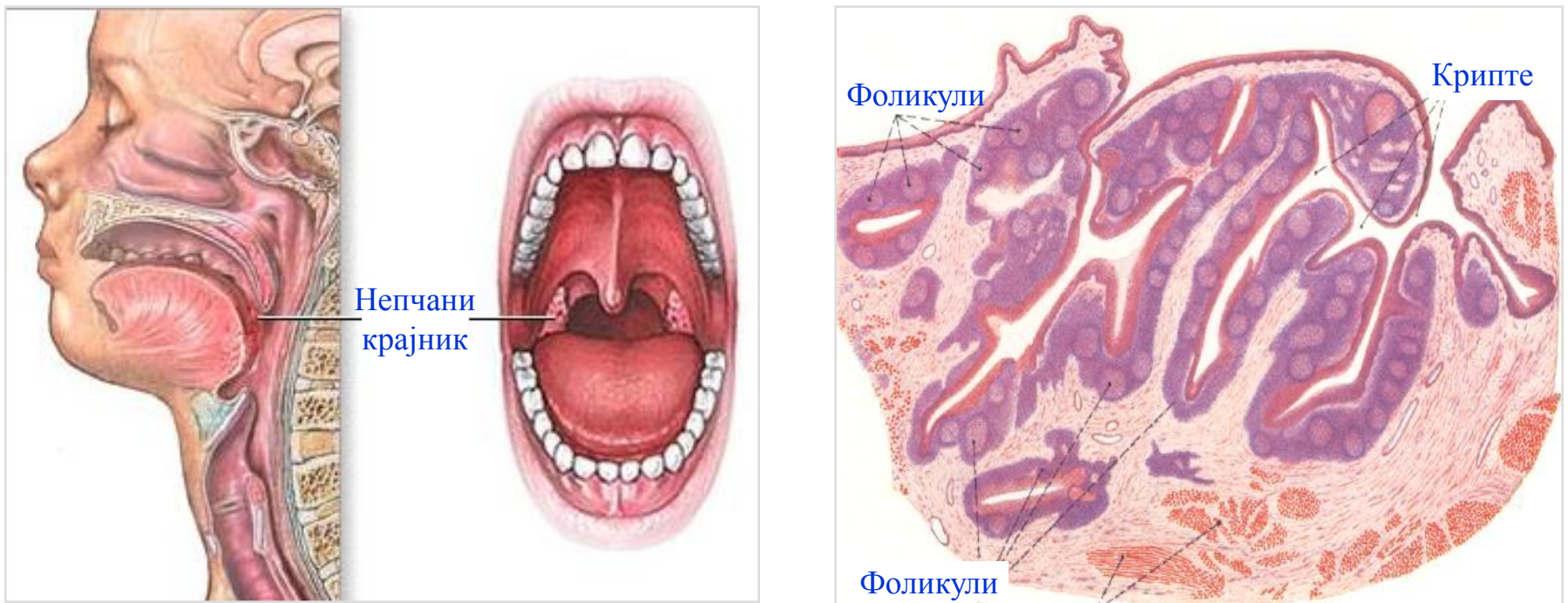


- **MALT** (**M**ucosa **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue).
- Присутно у слузокожи дигестивног, респираторног и урогениталног тракта.
- Лимфоцити распоређени дифузно или и виду фоликула.
- Главне компоненте MALT-а су крајници, Пајерове плоче и лимфни фоликули црвуљка.
- В-лимфоцити продукују Ig-A.

Крајници (tonsillae)

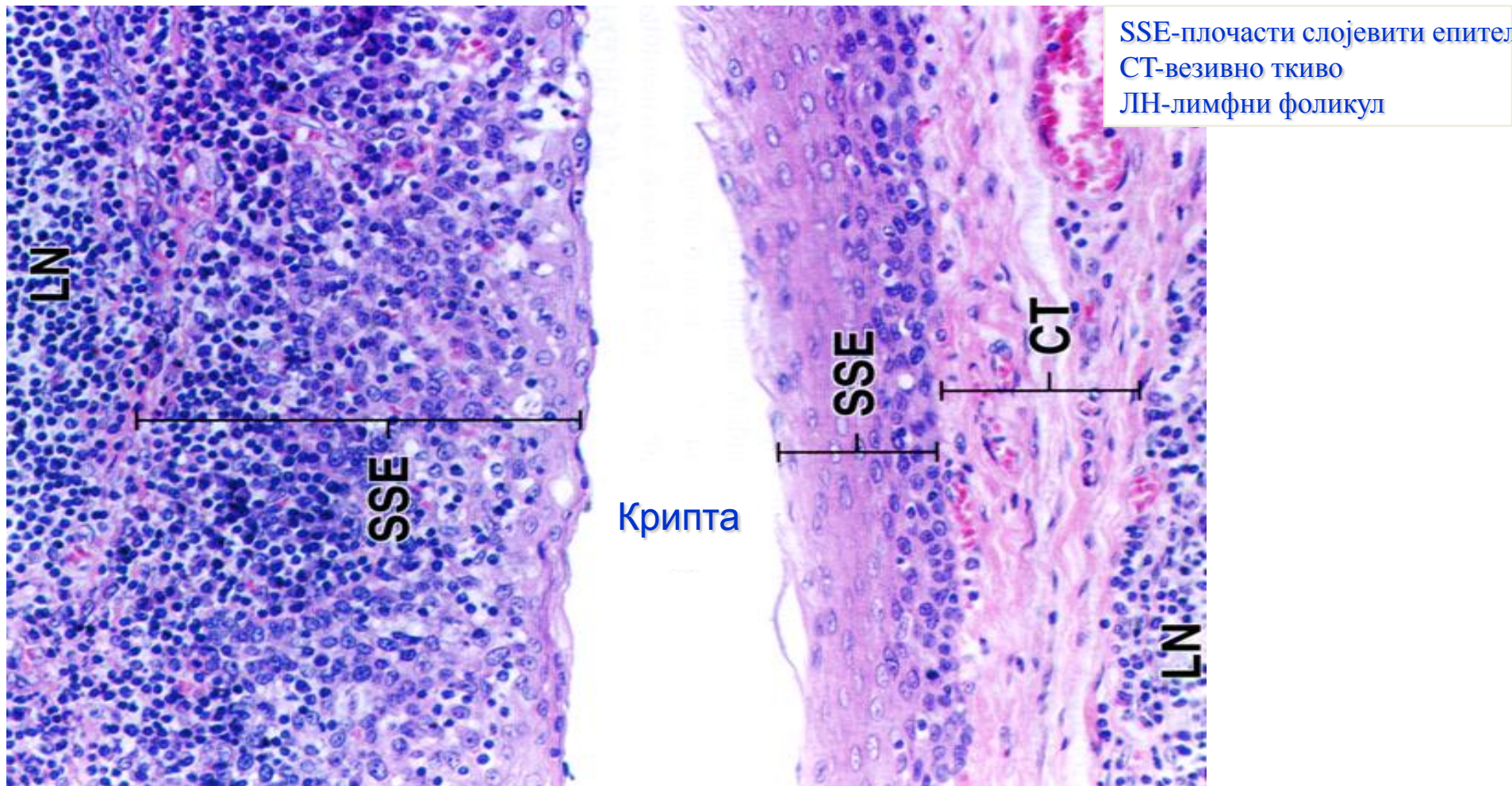
- Тонзиле су делимично инкапсулисани агрегати лимфног ткива распоређени у виду заштитног прстена на улазу у орофарингс.
- Њихова површна страна обложена је епителом и у контакту је са антигенима који продиру у усну дупљу и ждрело преко хране или ваздуха.
- Дубока страна им је изолована од околине везивно-ткивном полукапсулом.
- Постоје три врсте крајника који формирају Валдејеров (Waldeyer) прстен: **непчани, језични и ждрелни.**

Непчани крајник

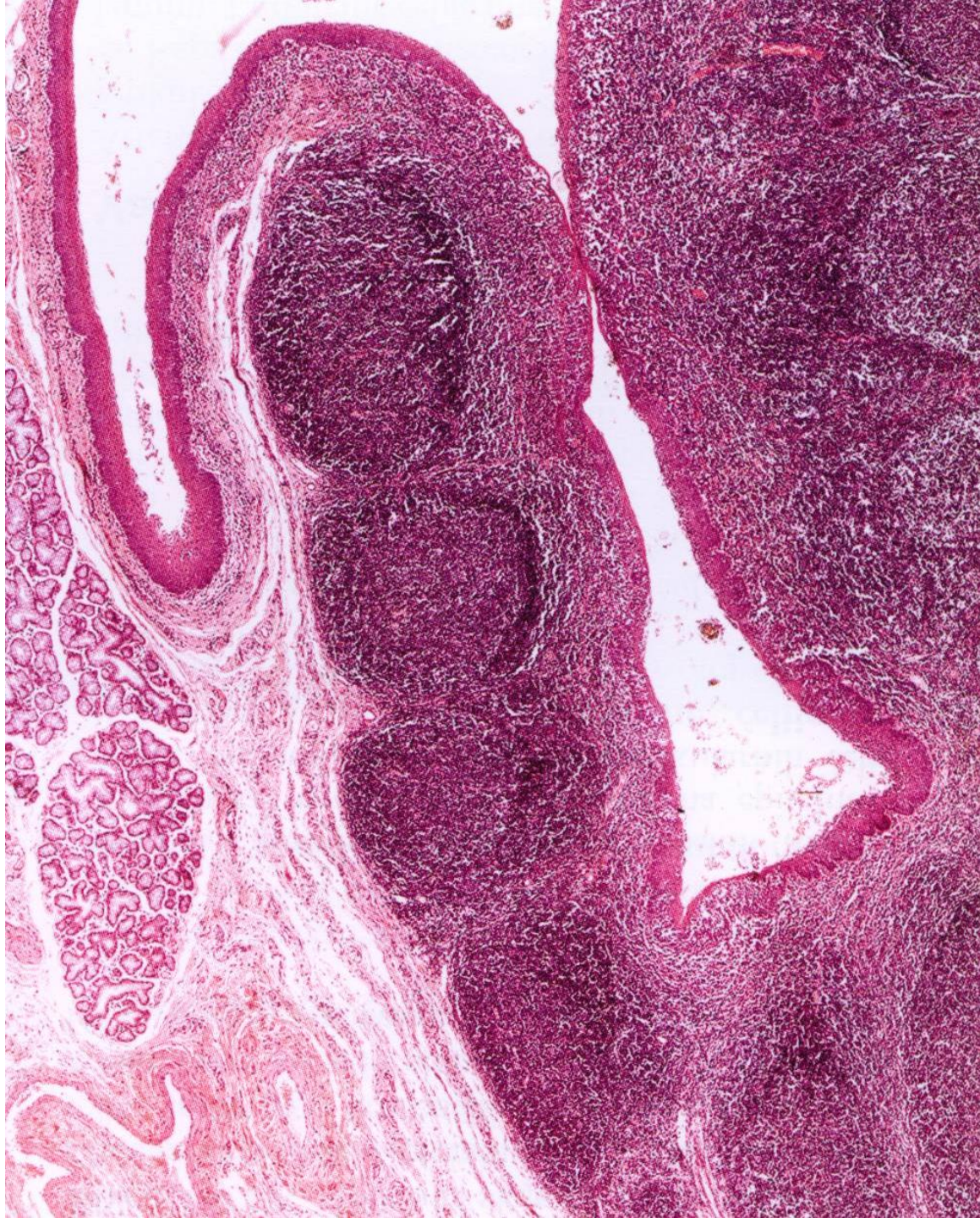


- Садржи 10-20 набора слузнице одвојених тонзиларним криптама.
- Набори обложени плочастим слојевитим епителом без орожавања, а од остатка усне дупље одвојени полукапсулом.
- Криптични епител показује низ специфичности.

Епител тонзиларних крипти



Специфичности криптичног епитела: ретикуларна структура, микрокрипте, инфилтрација леукоцитима, присуство капилара .



Непчани крајник

- Испод епитела смештена је **ламина propriја** изграђена од лимфоретикуларног ткива.
- У герминативном центру фоликула диферентују се плазмоцити и меморијски В-лимфоцити.
- Лимфни фоликули су **Б-зависна зона** крајника.
- Интерфоликулски простори су **Т-зависна зона**.

Непчани крајник

- Тонсила палатина је од околног мишића одвојена густом везивно-ткивном **полукапсулом** која спречава ширење тонзиларне инфекције.
- Овај непотпуни омотач шаље наставке - **септе** у лимфно ткиво делећи тонзилу на већи број непотпуних лобулуса.
- Споља од капсуле налазе се **мукозне пљувачне жлезде**.
- У лумен крипти отпадају десквамиране епителне ћелије, лимфоцити, макрофаги и бактерије, што због слабе дренаже може бити узрок упале крајника и непријатног задаха.

Ждрелни крајник (*tonsilla pharyngea*)

- Ждрелни крајник смештен је на крову и задњем зиду назофаринкса.
- Састоји се из мноштва уздужних набора слузнице ждрела, одељених дубоким усецима.
- Обложен је псеудослојевитим троредним епителом инфилтрисаним лимфоцитима и гранулоцитима.
- Набори слузнице испуњени су лимфним ткивом, у коме су присутни лимфни фоликули.
- Испод капсуле смештене су мешовите жлезде чији изводни канали пролазе кроз лимфно ткиво и отварају се између набора.

Језични крајник (*tonsilla lingualis*)

- Језични крајник налази се између опшанчених папила језика и епиглотиса.
- Сачињен од већег броја лингвалних фоликула.
- Површина лингвалног фоликула, као и његова крипта, обложени су плочастим слојевитим епителом без орожавања.
- Крипту окружује лимфно ткиво са лимфним чворићима.
- Сваки лингвални фоликул омотан је везивно-ткивном капсулом.
- Око капсуле смештене су мукозне жлезде које изливају секрет у дно крипте или на површину тонзиле.