



*ГБОУ ВПО "Казанский государственный  
медицинский университет"*



# **Роль лимфатической системы головного мозга в поддержании гомеостаза центральной нервной системы**

*Выполнила:*

*студентка лечебного факультета группы 1415*

*Архипова Софья*

*Научный руководитель: ассистент кафедры клинической иммунологии и  
аллергологии, к.м.н. Ключарова А.Р.*

*Казань, 2016 г.*

# Актуальность

---

Одной из частей иммунной системы является лимфатическая система со всеми узлами, сосудами и клетками находящимися в них, обеспечивающих такие функции НЭИМ-системы как:

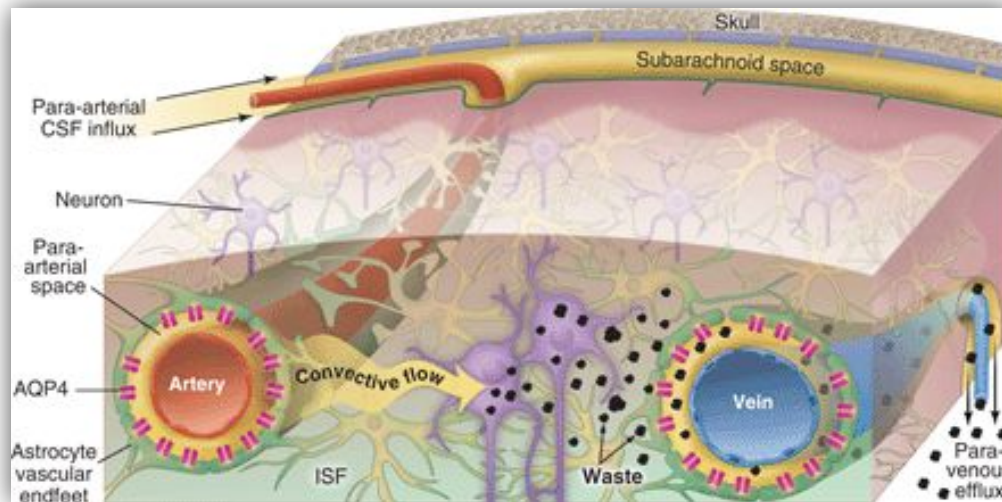
- ? Гомеостатическая;
- ? Регуляторная;
- ? Регенераторная.



# Актуальность

В течение долгого времени считалось, что мозг полностью автономен благодаря:

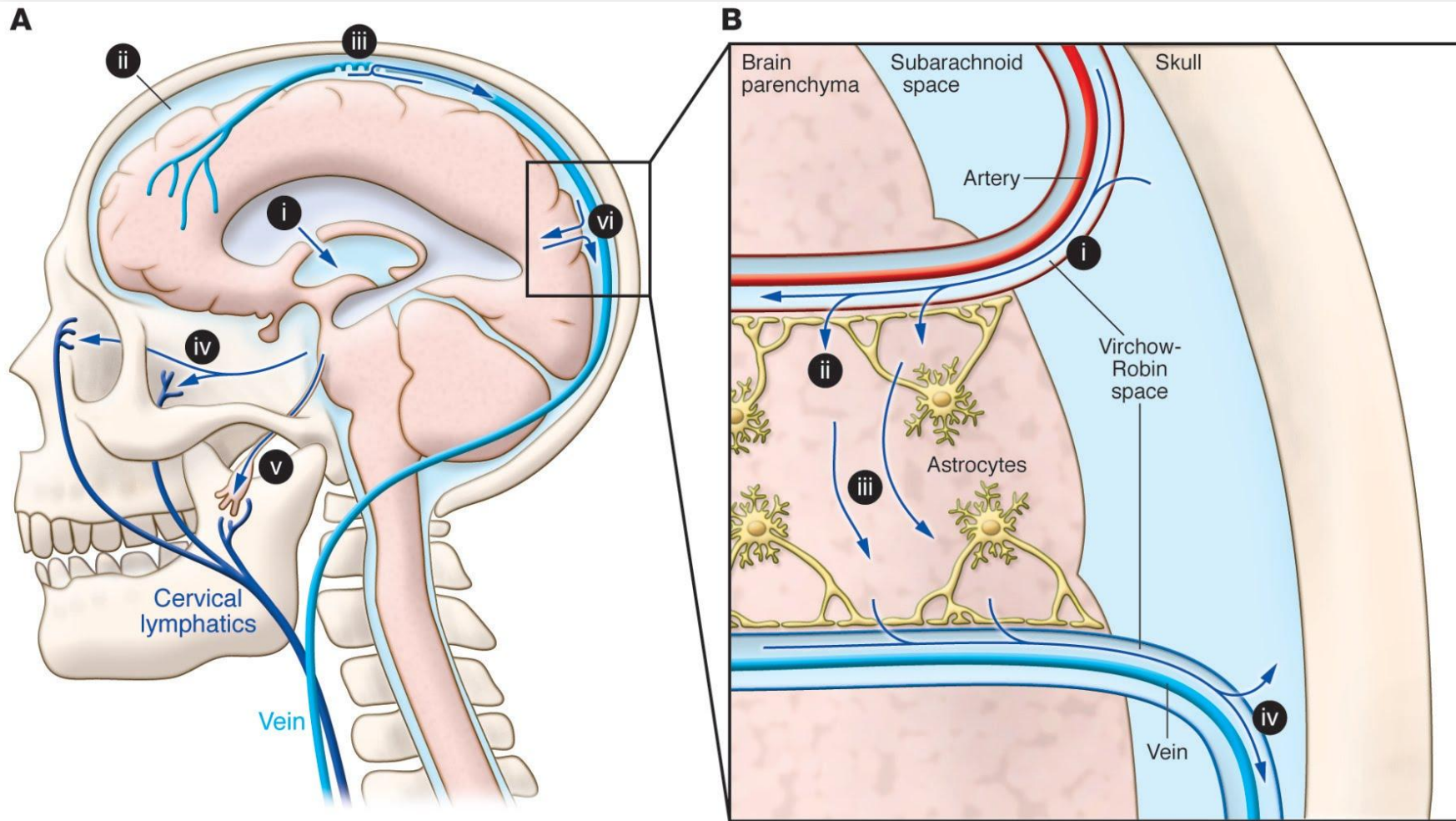
- ? Наличие гематоэнцефалического барьера;
- ? Наличие нециркулирующих клеток микроглии;
- ? Отсутствию оптимального количества циркулирующих иммунных клеток внутри головного мозга, способных инициировать иммунный ответ.



«Прежняя модель» строения сосудистой сети головного мозга

# Актуальность

## «Прежняя модель расположения сосудов головного мозга»



# Цель

---

- ? Изучить роль лимфатической системы головного мозга и влияния её компонентов на гомеостаз центральной нервной системы.



# Задачи и методы исследования

---

## Задачи исследования:

- Проанализировать данные литературных источников;
- На основе данных литературы рассмотреть гипотезы иммунных механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний;

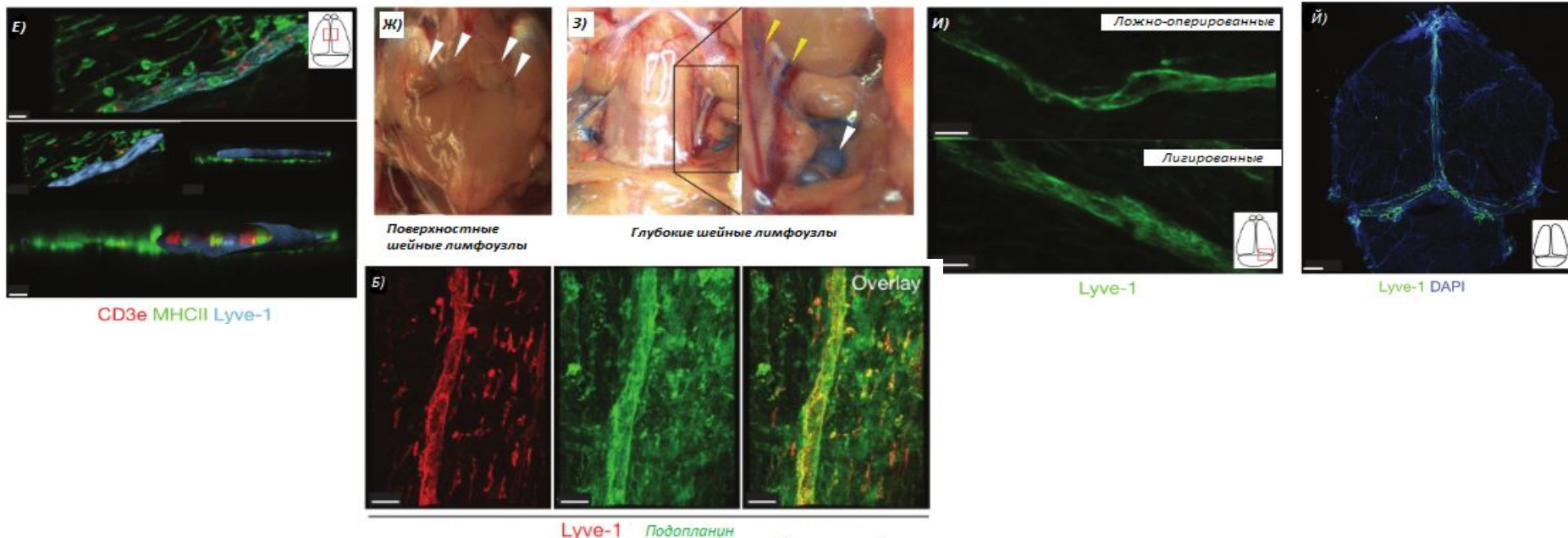
## Методы исследования:

- Изучение опубликованных статей 2013-2015 года по данной тематике.



# Результаты

## Прорыв 2015 года

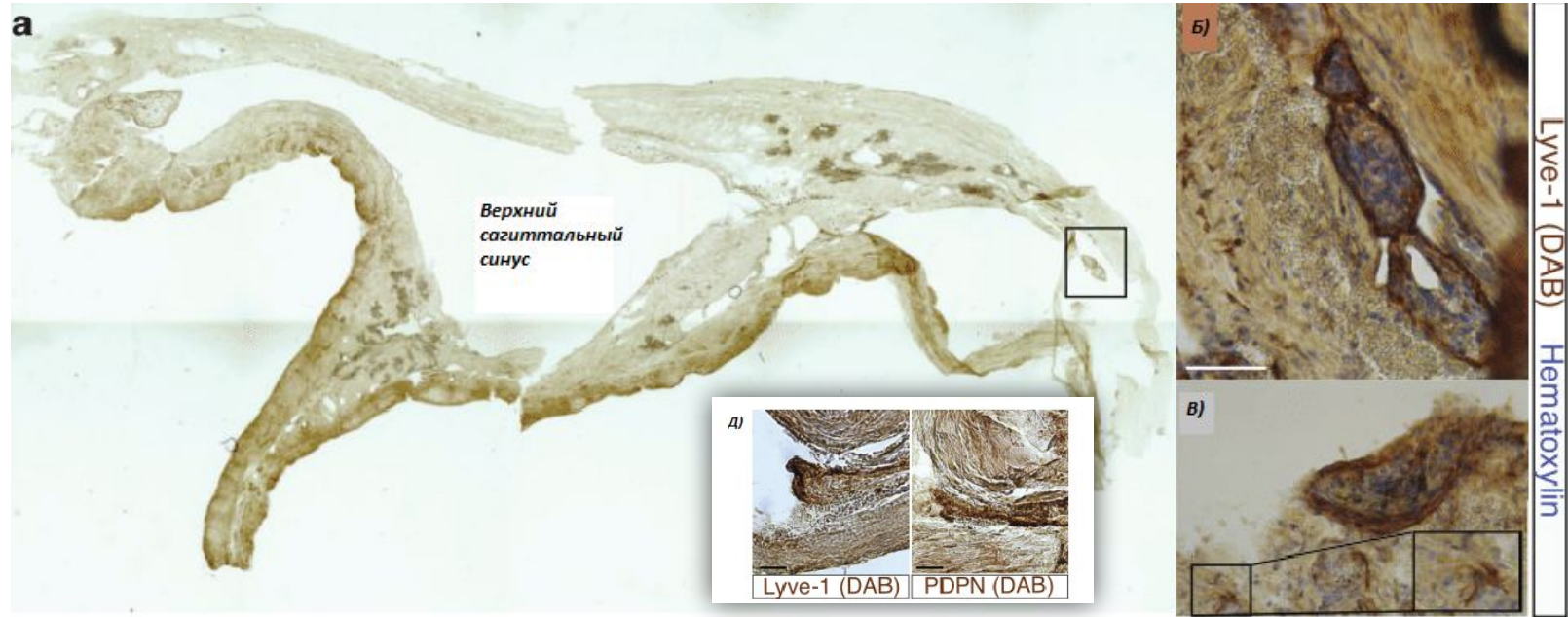


Были обнаружены следующие маркеры лимфатических сосудов:

- LYVE-1 – рецептор лимфатического эндотелиального сосуда;
- Podoplanin – белок лимфатических эндотелиальных клеток, регулирующий взаимосвязь между представителями лимфатической системы и сердечно-сосудистой системы;
- VEGF-R3 –сосудистый фактор роста эндотелия сосудов.



# Результаты



Идентификация лимфатических сосудов в твёрдой мозговой оболочке человека:

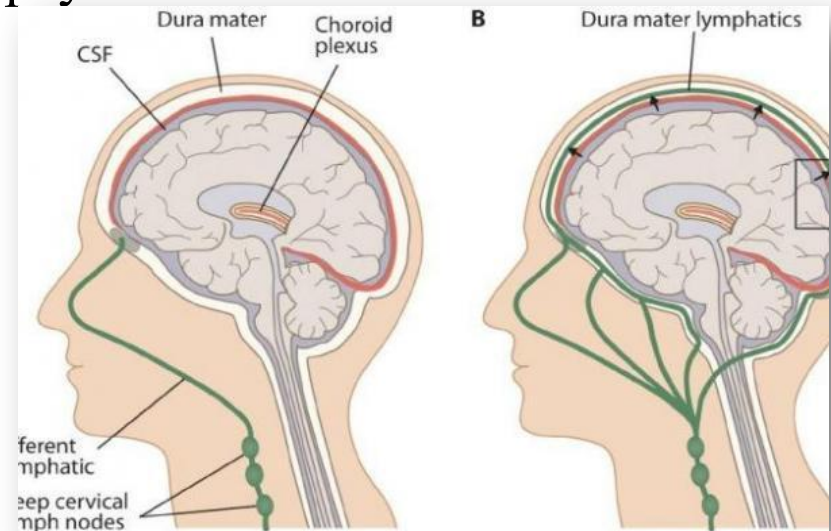
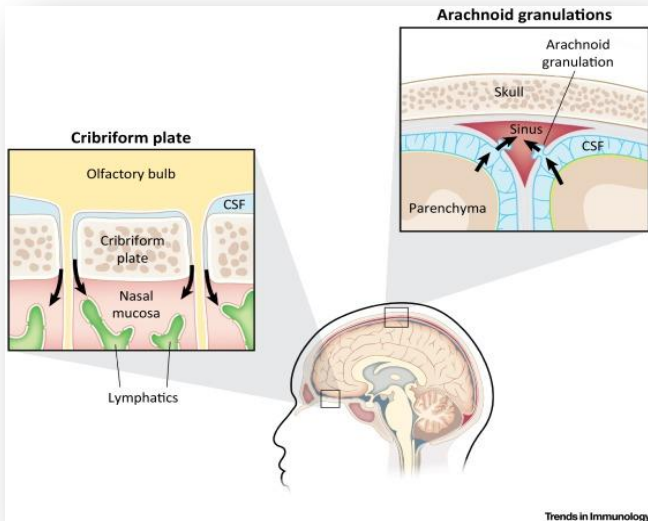
- А)** Изображение фиксированного в формалине коронального среза верхнего сагиттального синуса человека
- Б, В)** Изображения коронального среза верхнего сагиттального синуса человека, окрашенного на Lyve-1 и сосудистым эндотелиальным кадгерином (VE-Cadherin). Выделенная в «В» область отображает наличие Lyve-1-экспрессирующих макрофагов в мозговых оболочках человека, точно так же, как это наблюдалось и у мышей.
- Д)** Изображения коронального среза верхнего сагиттального синуса человека, окрашенного подопланином и Lyve-1.



# Результаты

## Особенности менингеальной лимфатической сосудистой сети:

- ? Менингеальная лимфатическая сеть берет своё начало от обоих глаз и проходит выше обонятельной луковицы.
- ? Сосуды больше и сложнее у поперечных синусов, чем у верхнего сагиттального синуса.
- ? Существует прямое сообщение менингеальных лимфатических сосудов с глубокими шейными лимфоузлами.



Начало лимфатической сети головного мозга в области обоих глаз, часть лимфы направляется также от верхней носовой раковины

Особенность менингеальной лимфатической сосудистой сети:  
А – расположение лимф.сосудов до еёоткрытия, В – после её открытия.

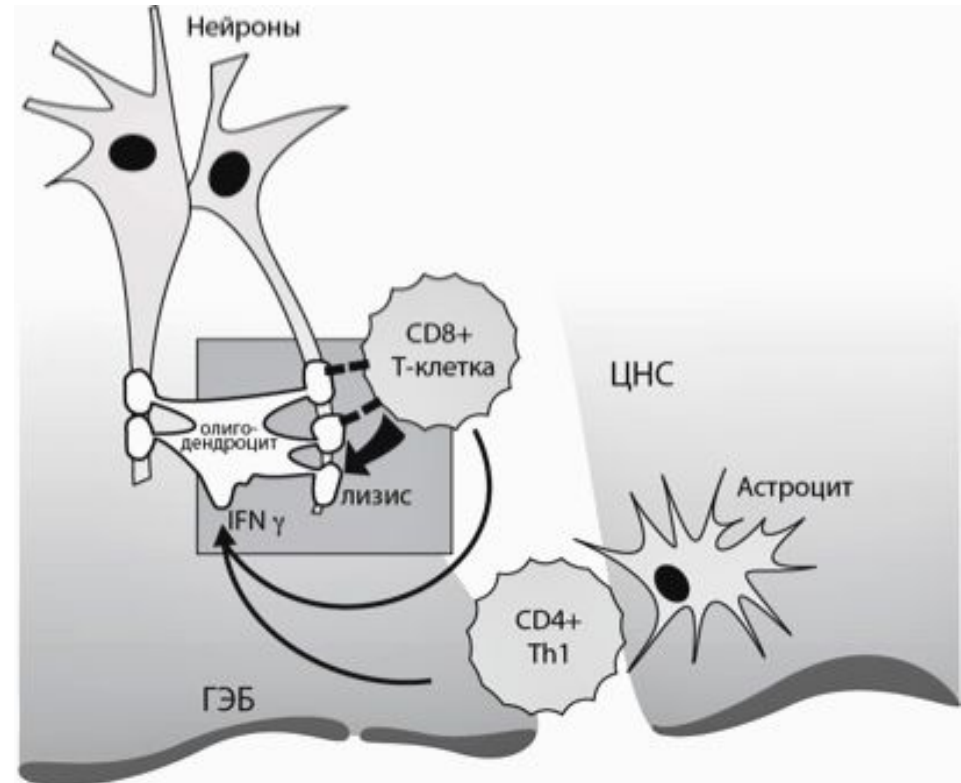
# Результаты

## Роль Т-клеток в гомеостазе межклеточного пространства:

- Уточнение связи между нейронами в головном мозге;
- Регуляция сигнальных путей, отвечающих за воспаление;
- Активация микроглии.

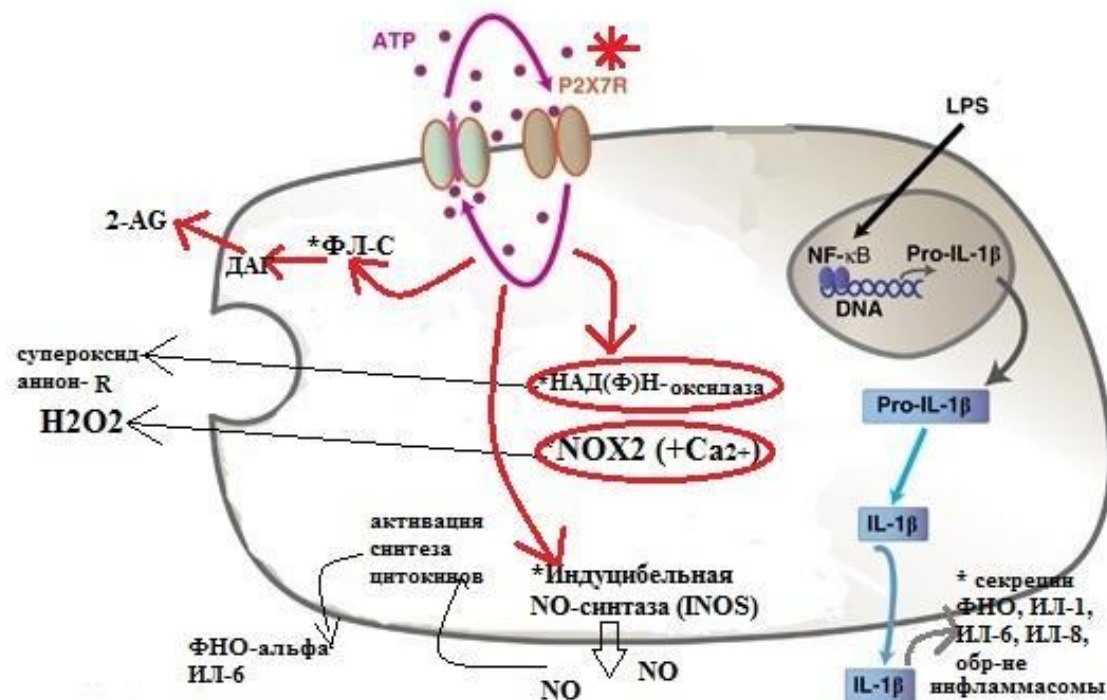
## Данные функции опосредуются Т-клетками через:

- Выделение цитокинов и хемокинов в ЦНС;
- Выделение нейропептидов и нейромедиаторов;
- Через участие Т-клеток в иммуночувствительных путях.



Участие Т-клеток (CD4+, CD8+) в поддержании функций глии головного мозга

# Роль цитокинов и хемокинов в ЦНС



## Активация P2X7 рецепторов:

- ? Продукция супероксид-анион-радикалов и NO, выделение ФНО-альфа, ИЛ-6;
- ? Продукция 2-AG;
- ? Образование эффектора HMGB1, активирующего NF-κB;
- ? Активация синтеза ЦОГ1 и 2 типов.

# Роль цитокинов и хемокинов в ЦНС

---

Нарушения нейрогенеза ведут к изменению связки:

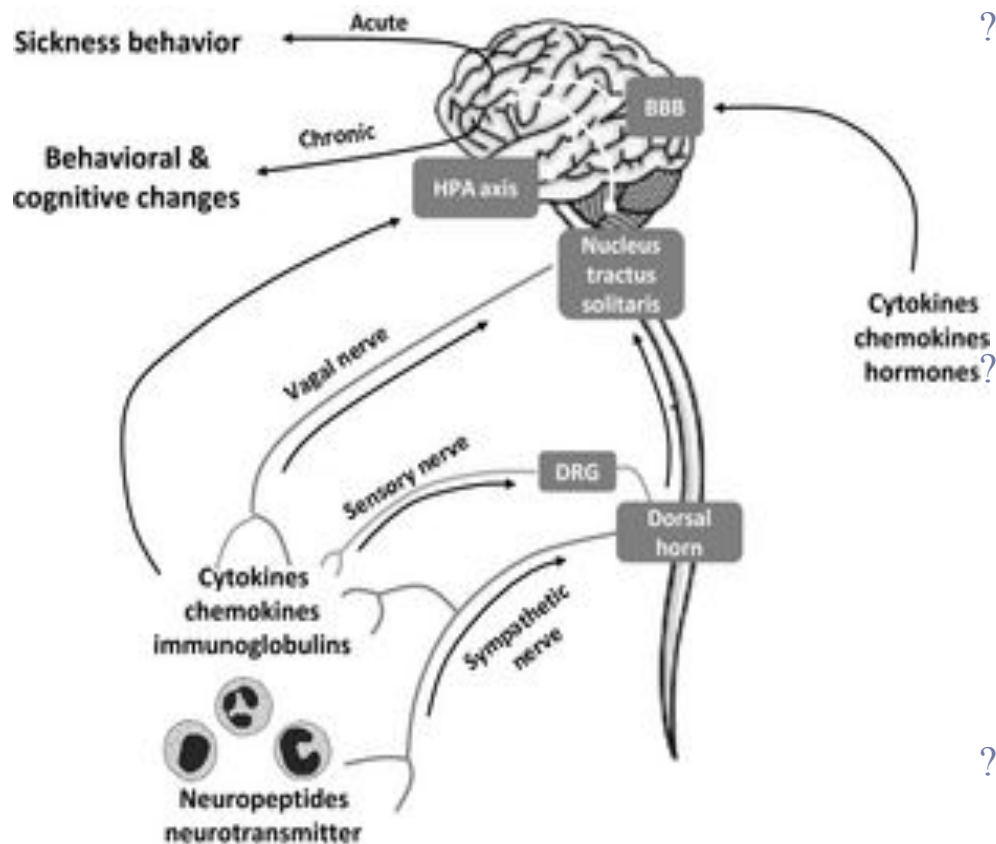
**гиппокамп→нейрогенез→когнитивные функции.**

Превышение нормы циркулирующих цитокинов обнаруживается у пациентов с болезнями:

- ? Паркинсона;
- ? Альцгеймера;
- ? латеральным амиотрофическим склерозом;
- ? нарушениями настроения.



# Иммуно-чувствительный путь (афферентный)



Афферентный путь иммуно-чувствительного пути

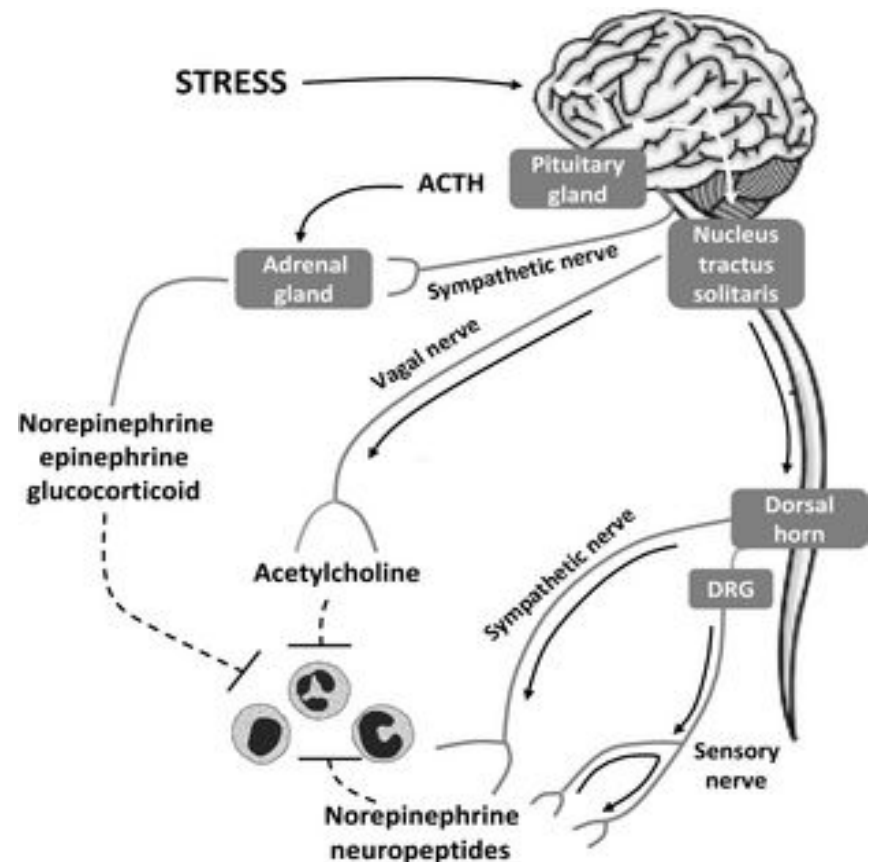
? Цитокины и хемокины действуют на блуждающие нервные окончания, ведущие к поведенческим и когнитивным дефицитам.

Лимфоцитарные нейротрансмиттеры и нейропептиды действуют на чувствительные нервные окончания и модулируют болевые ощущения.

? Цитокины, как  $IL1\beta$ , действуют на гипоталамус и гипофиз, индуцируя синтез ЦРБ и АКТГ, что приводит к кортикоидному ответу.

# Иммуно-чувствительный путь (эфферентный)

- ? Активация симпатических нейронов (НА).
- ? Активация парасимпатических нейронов (АХ).
- ? Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (КОРТИКОСТЕРОИДЫ).



Эфферентный путь иммуно-чувствительного пути



# Нейромедиаторы и нейропептиды ИММУННЫХ КЛЕТОК

- ? Ацетилхолин, синтезируемый активированными В- и Т-лимфоцитами;
- ? Опиоидные пептиды;
- ? Нейротрофины
  - i. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF)
  - ii. Фактор роста нервов (NGF).

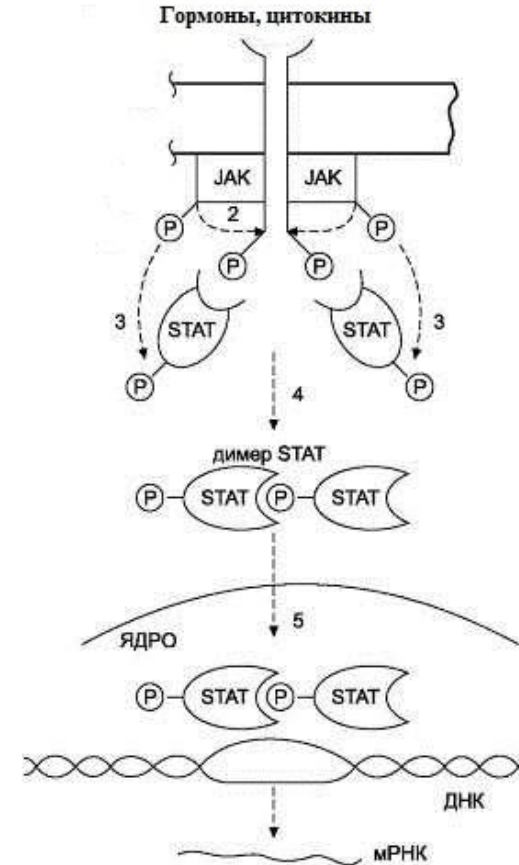


Рис. Пример механизма передачи сигнала через мембранные рецепторы, ассоциированные с JAK-киназами.

# Вывод

---

- ? Без Т-клеток микроглия дисфункциональна, что приводит к накоплению токсинов, что обуславливает ряд нейродегенеративных заболеваний и нарушение когнитивных функций;
  - ? Цитокины и хемокины, действуют на афферентные нервные окончания, способствуя когнитивным изменениям, а действуя на эфферентные нервные окончания, влияют на функцию и активность клеток иммунной системы;
  - ? Участие медиаторов, выделяемых лимфоидными клетками также обуславливает функциональную активность лимфоцитов и силу реагирования иммунитета в целом;
  - ? Иммунные клетки способны производить нейромедиаторы и нейропептиды, играющие роль в гомеостазе ЦНС;
- 



# Литература

---

- ? **«Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels»** Antoine Louveau, Tajie H. Harris and Jonathan Kipnis, Nature 523, 337–341 (16 July 2015);
  - ? **«Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege»** Antoine Louveau, Tajie H. Harris and Jonathan Kipnis, Trends in Immunology, October 2015, Vol. 36, No. 10.;
  - ? **The Neuro-Immune Axis: Prospect for Novel Treatments for Mental Disorders** Aletta D. Kraneveld, Caroline G.M. de Theije, Johan Garssen, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, Vol 114 Issue 1, 7 NOV 2013
  - ? **«Роль Над+-зависимых механизмов в регуляции нейрон-глиальных взаимодействий при ишемии головного мозга и нейродегенерации»**, Малиновская Н.А., диссертационная работа 2014 года.
- 

