

ЛЕЙКОЦИТЫ

Общее количество: $4 - 9 \cdot 10^9 / \text{л}$ (4000-9000 в 1 мкл)

ГРАНУЛОЦИТЫ:

Нейтрофилы (40-70 %),
Базофилы (0-1 %),
Эозинофилы (2-4 %)



- костномозговой - 30%; зрелые клетки 3-4 дня
- циркулирующий - 20%; 4-30 часов
- тканевой - 50%; 4-5 дней

АГРАНУЛОЦИТЫ:

Лимфоциты (20-40%) и моноциты (2-10%)



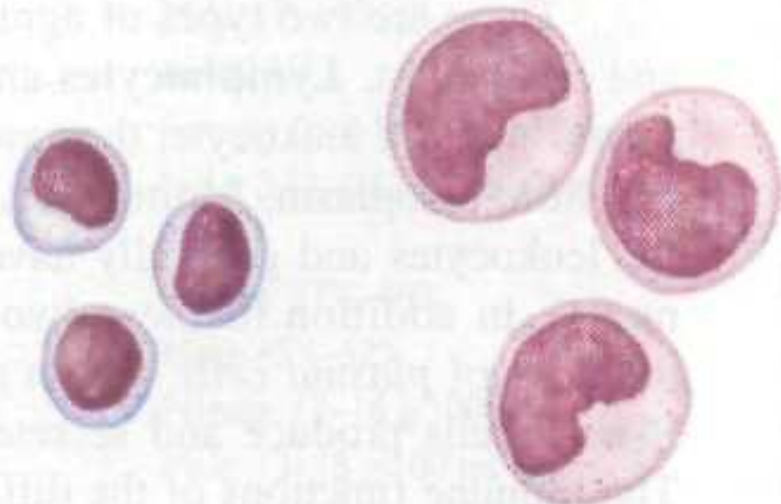
Neutrophils



Eosinophils



Basophils



Lymphocytes

Monocytes



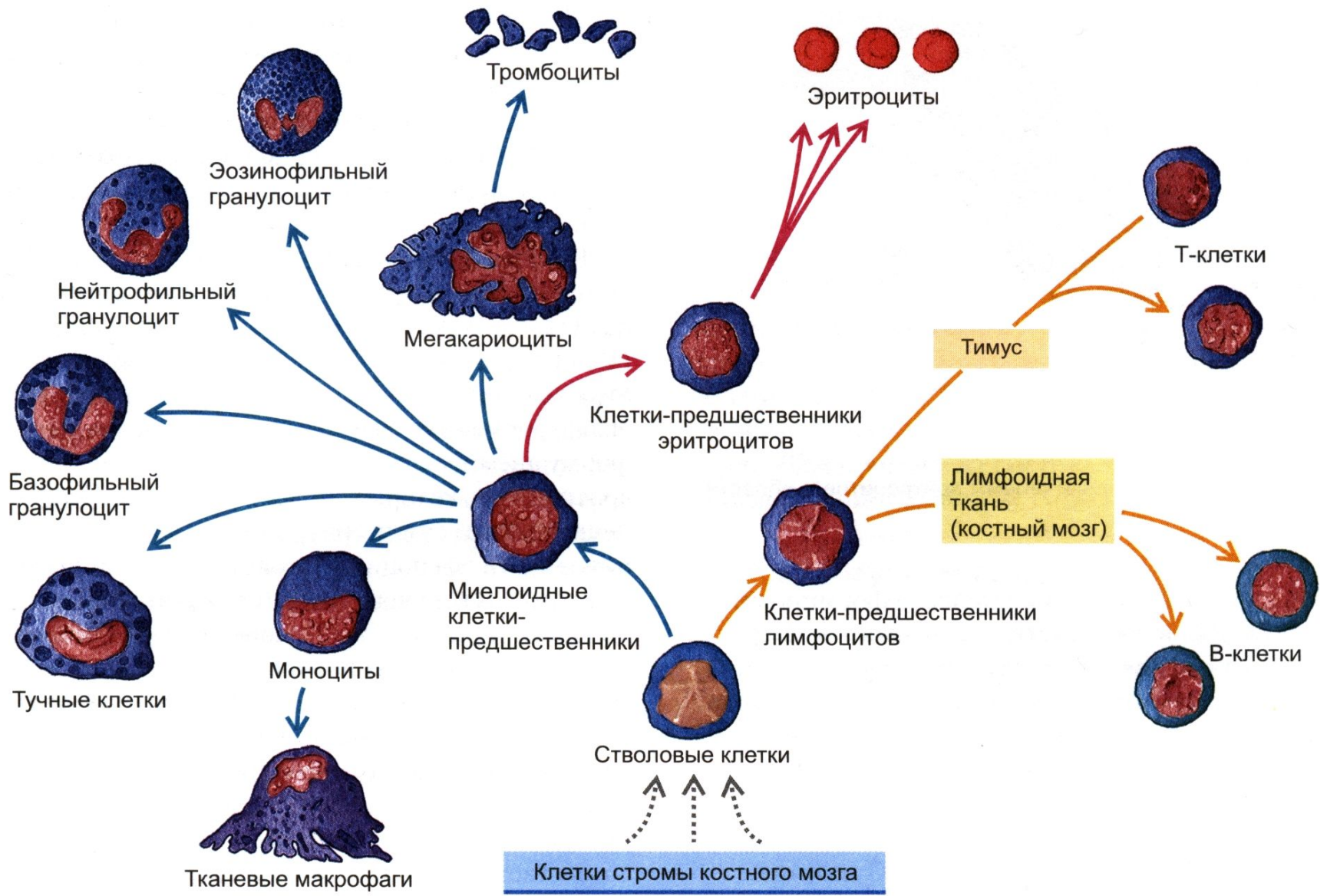
Platelets



Erythrocytes

Lew

СХЕМА РАЗВИТИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА КЛЕТОК КРОВИ



ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ

- **ЛЕЙКОЦИТОЗЫ:**
- - физиологические: пищевой, миогенный, эмоциональный, при беременности
- - патологические: при инфекциях и воспалении
- **ЛЕЙКОПЕНИИ:**
- -патологические при нарушениях лейкопоэза

ВИДЫ «ИММУНИТЕТА»

1. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА (приобретенная)

1.1 - клеточный иммунитет (Т-киллеры, Т-клетки памяти)

1.2 - гуморальный иммунитет (В-лимфоциты, Т-хелперы).

2. НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ СИСТЕМА (врожденная)

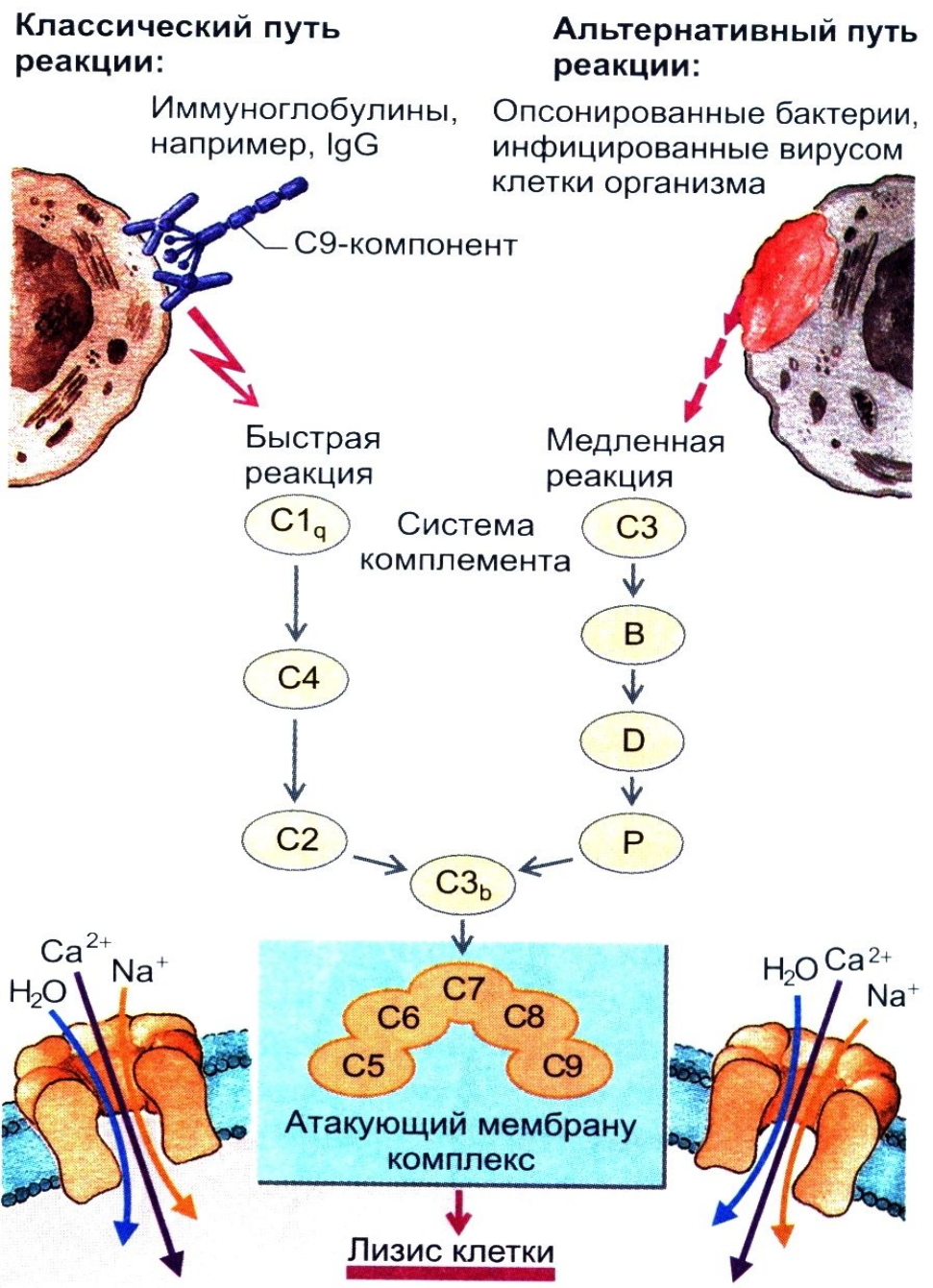
2.1 – гуморальная (система комплемента, маннан-связывающий лектин, лизоцим, С-реактивный белок, интерфероны α и β и т.д.).

2.2 - клеточная (клетки, способные к фагоцитозу: некоторые лейкоциты и макрофаги).

* - Барьерные ткани (кожа, ЖКТ, дыхательный тракт и т.п.), секретируемые ими вещества

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ СИСТЕМА (врожденная) РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Система комплемента



Ig M, IgG3, IgG1

Классический путь

поверхность микроорганизма: Ig

C4b

+ C1q (на твердой фазе)

Ig C1q → C1r → C1s

C4b C2 → C4b C2b

C4 → C4b + C4a

C3 → C3a + C3b

поверхность микроорганизма: C3b

(опсонизация)

+ фактор В

C3b В

Протеаза D

Va

C3b Vb

белок Р

стабилизация

Анафилотоксины
Комплемента,
хемотаксис

C3a + C3b

C3

C3b₂ Vb

C5 → C5a + C5b

C5b C6

пора 10 нм

10-16 x C9

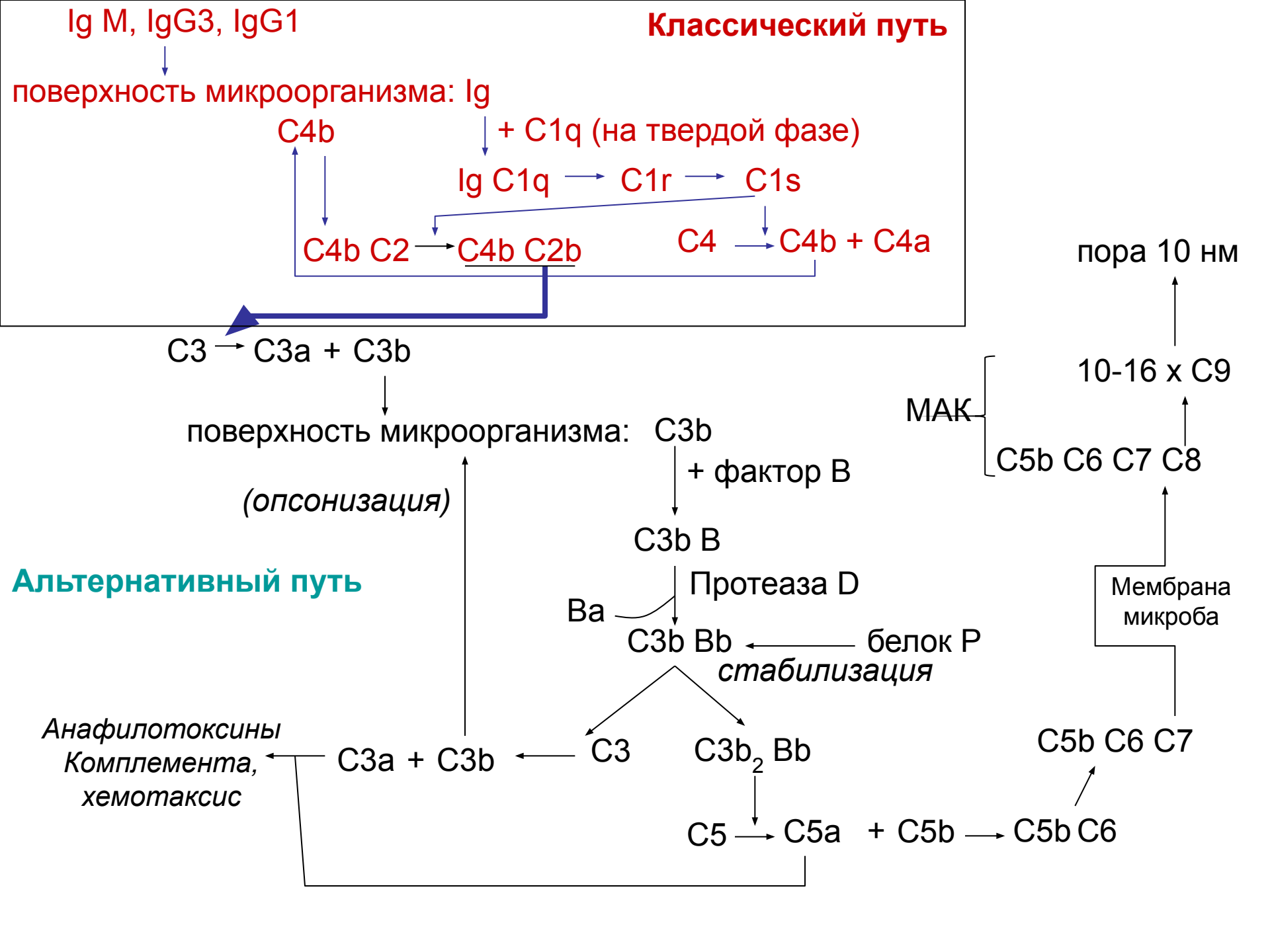
МАК

C5b C6 C7 C8

Мембрана
микрооба

C5b C6 C7

Альтернативный путь



НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ СИСТЕМА (врожденная) РЕЗИСТЕНТНОСТИ

С-реактивный белок - повышается при пневмонии, ревматической лихорадке, способствует связыванию комплемента с патогенным организмом + опсонизация.

↓
Фосфорилхолин (клеточные стенки бактерий, грибов) → C1q

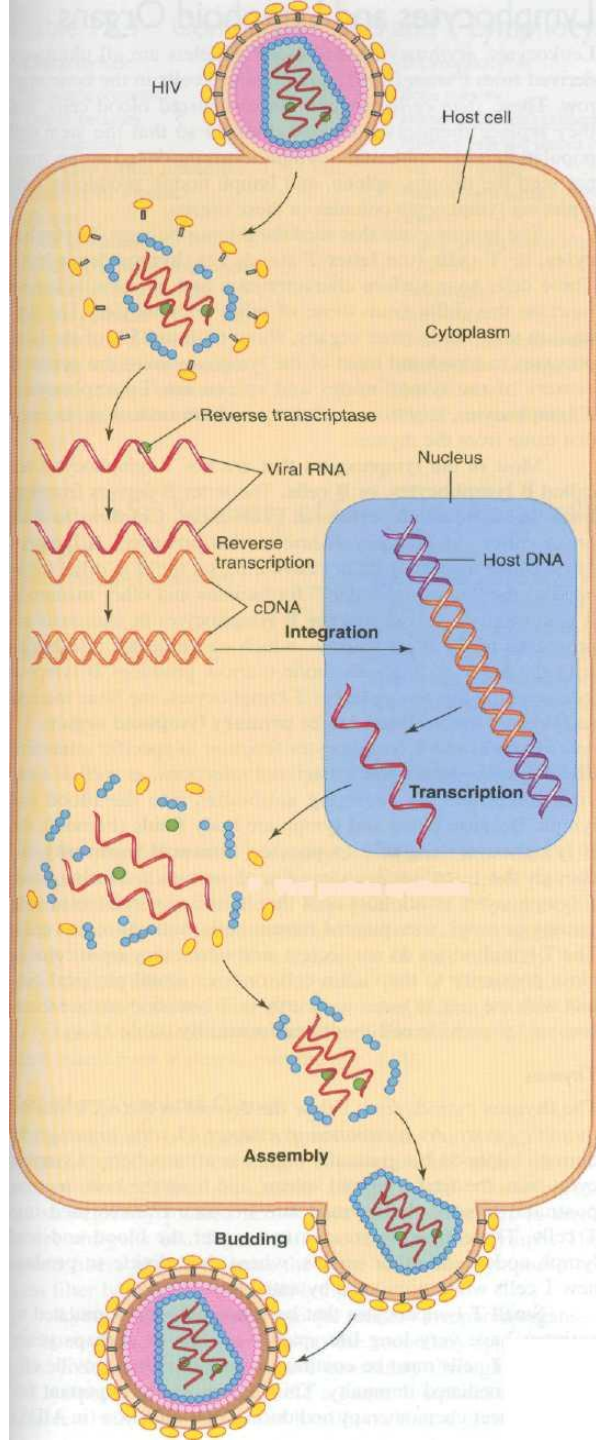
Маннозосвязывающий лектин → манноза на поверхности микробных клеток ← **SP-A, SP-B**
+ опсонизация для моноцитов

↓
МСЛ-ассоциированная протеаза
C4 → C4b + C4a

← Белки острой фазы (печень) 2-3 дня ← TNF, ИЛ-1, ИЛ-6 ← Моноциты, макрофаги...

Эндогенные пептиды-антибиотики: α-дефензины (нейтрофилы) β-дефензины (клетки покровных тканей).
- из 18-45 аминокислот, в том числе 6-8 цистеиновых остатков
- формируют порообразные разрывы

Фермент ЛИЗОЦИМ — расщепляет клеточную стенку грамм-положительных бактерий (совместно с комплементом грамм-отрицательных).



ИНТЕРФЕРОНЫ - гликопротеины, обладающие антивирусным действием (синтез и выделение за несколько часов):

- интерферон α (лейкоцитов),
- интерферон β (фибробластов),
- интерферон γ (иммунный ИФ, синтезируемый активными Т-лимфоцитами).

Эффект интерферонов

Ингибируют:

- деление клеток, синтез белков
- рост опухолей
- созревание эритроцитов, адипоцитов
- размножение вирусов, подавляя синтез вирусных белков**

Стимулируют:

- фагоцитоз
- активность Т киллеров
- активность НК
- продукцию антител

Phagocyte	Location
Neutrophils	Blood and all tissues
Monocytes	Blood
Tissue macrophages (histiocytes)	All tissues (including spleen, lymph nodes, bone marrow)
Kupffer cells	Liver
Alveolar macrophages	Lungs
Microglia	Central nervous system

Рецепторы для фагоцитоза:

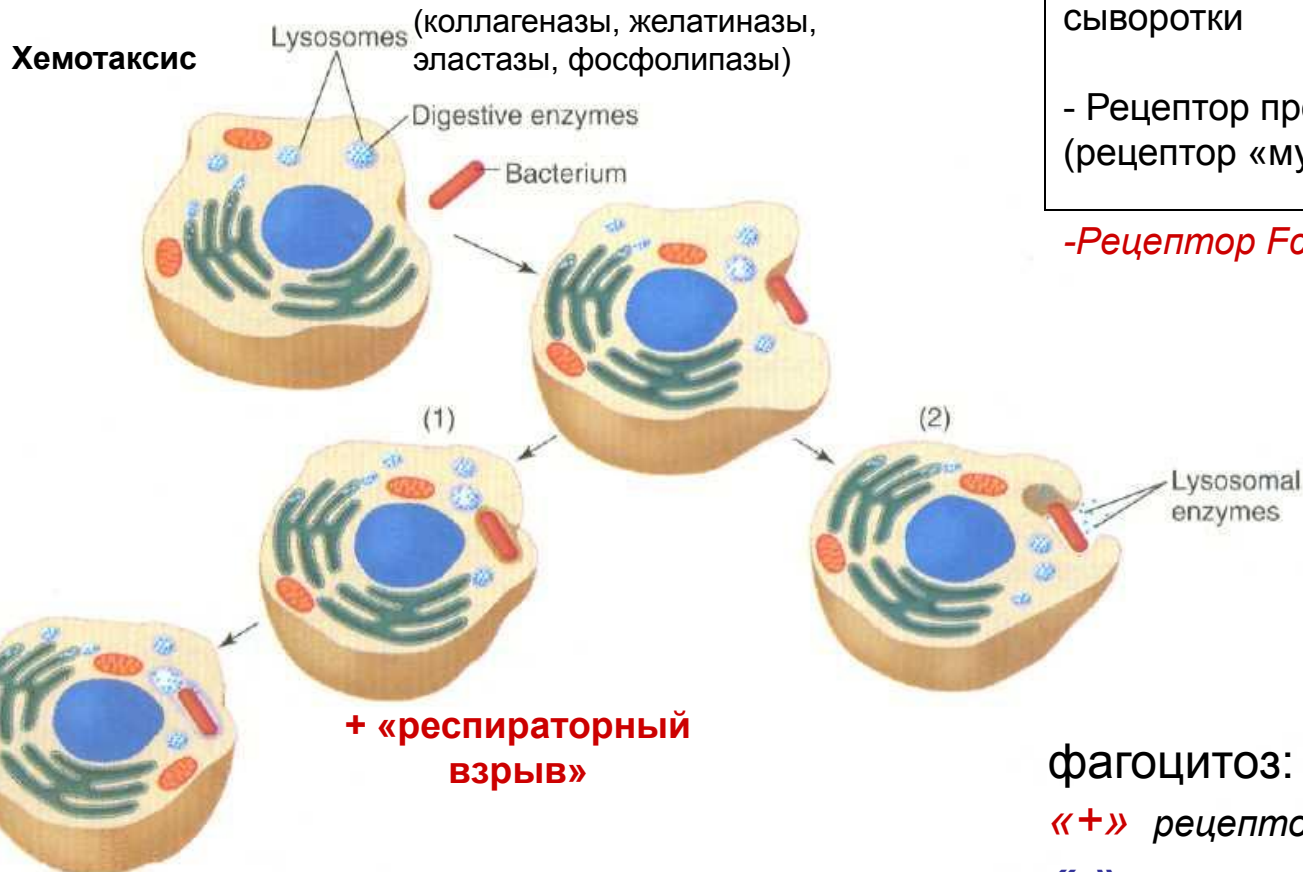
- Рецепторы для комплемента CR (+ ряд липополисахаридов)
- Рецептор маннозы (макрофаги)
- Рецептор (CD14) комплексов бактериальных липополисахаридов с липополисахаридсвязывающим протеином сыворотки
- Рецептор производных сиаловых кислот (рецептор «мусора»)

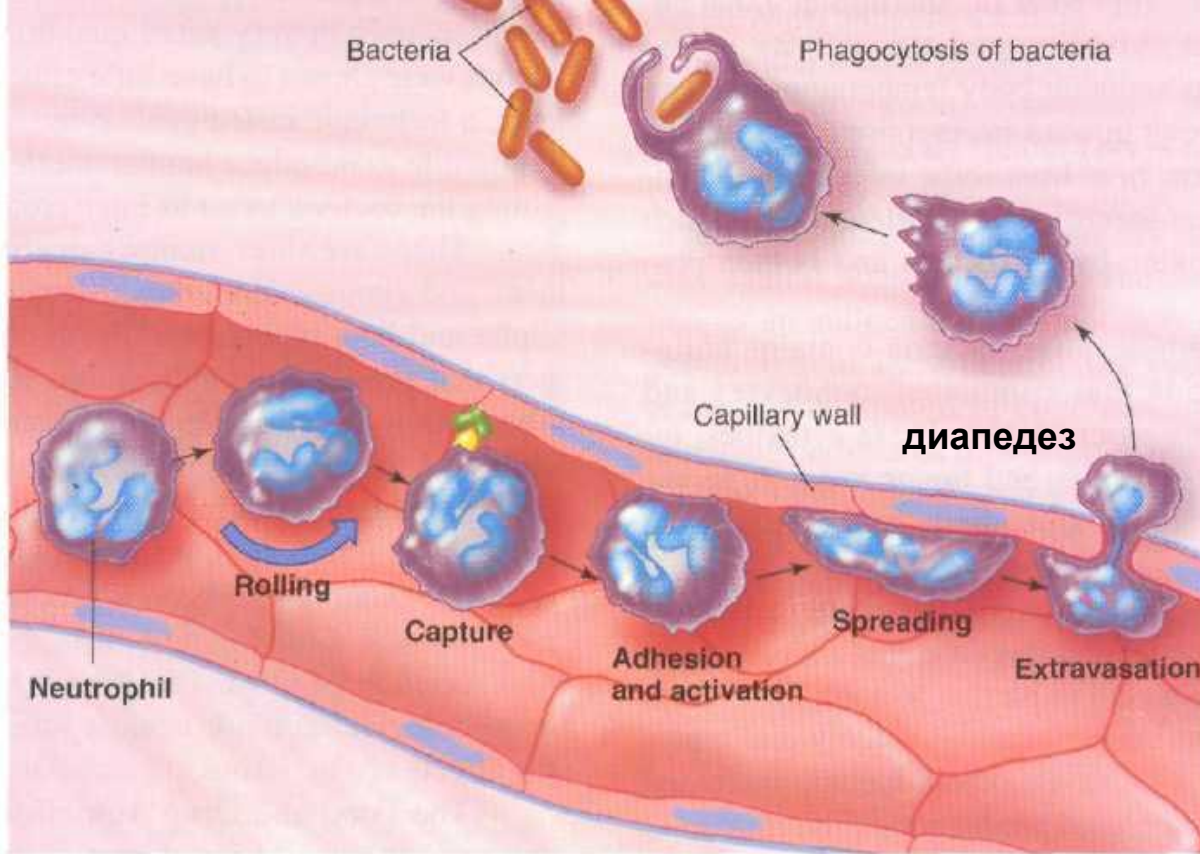
-Рецептор Fc-фрагментов Ig G

фагоцитоз:

- «+» рецепторы *интерферона γ , TNF*
- «-» рецепторы *IL-10*

1882 г. Мечников





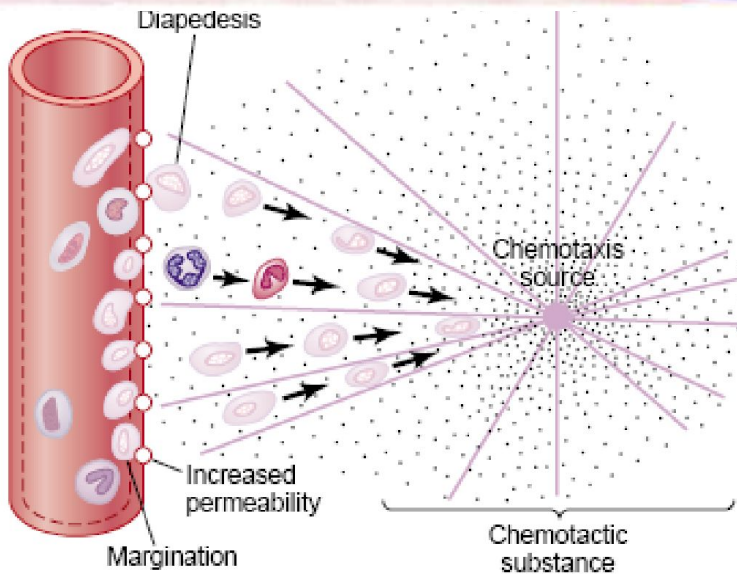
Нейтрофилы:

- 60-70% лейкоцитов
- первыми бросаются в очаг

В норме в сосудистом русле нейтрофилы примерно поровну распределены между двумя фракциями:

Циркулирующая фракция образована нейтрофилами, свободно циркулирующими в крови и не связанными с эндотелием.

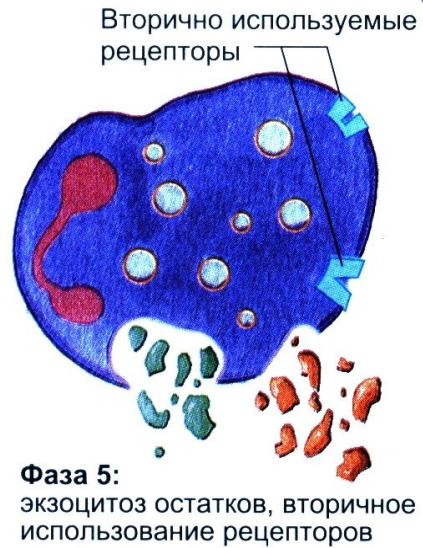
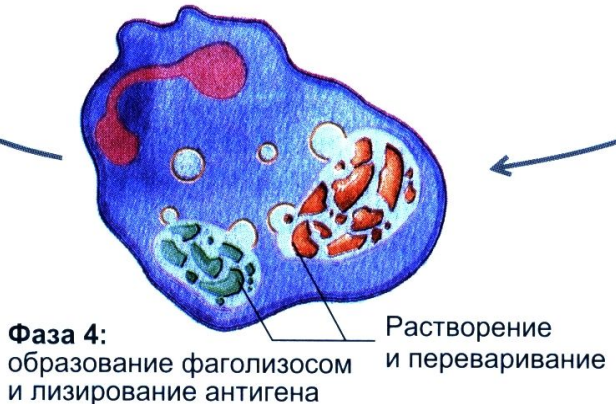
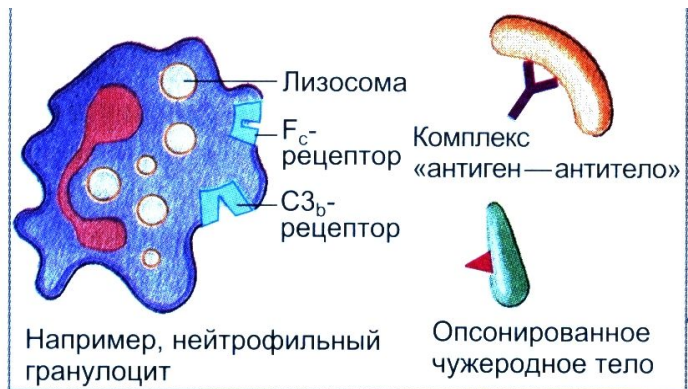
Пристеночная фракция - это нейтрофилы, прикрепленные к эндотелию



адгезию нейтрофилов обеспечивают:

- **Селектины** - гликопротеиды, экспрессируемые нейтрофилами и эндотелиальными клетками, - обеспечивают слабую адгезию, в результате которой нейтрофилы начинают как бы катиться по поверхности эндотелия;

- прочно фиксируются к эндотелию с помощью своих **интегринов** (стимулируют хемоаттрактанты, образующиеся при повреждении тканей, или продукты жизнедеятельности бактерий)



Специфическая система защиты организма – собственно иммунитет.

ЛИМФОЦИТЫ

НК-КЛЕТКИ
(в крови 5-10%)

В-ЛИМФОЦИТЫ

Т-ЛИМФОЦИТЫ
•(в крови 80%)

«пограничники»

B1

B2

•(в крови 10%)

Th1, Th2, Th0

Tk (ЦТЛ)

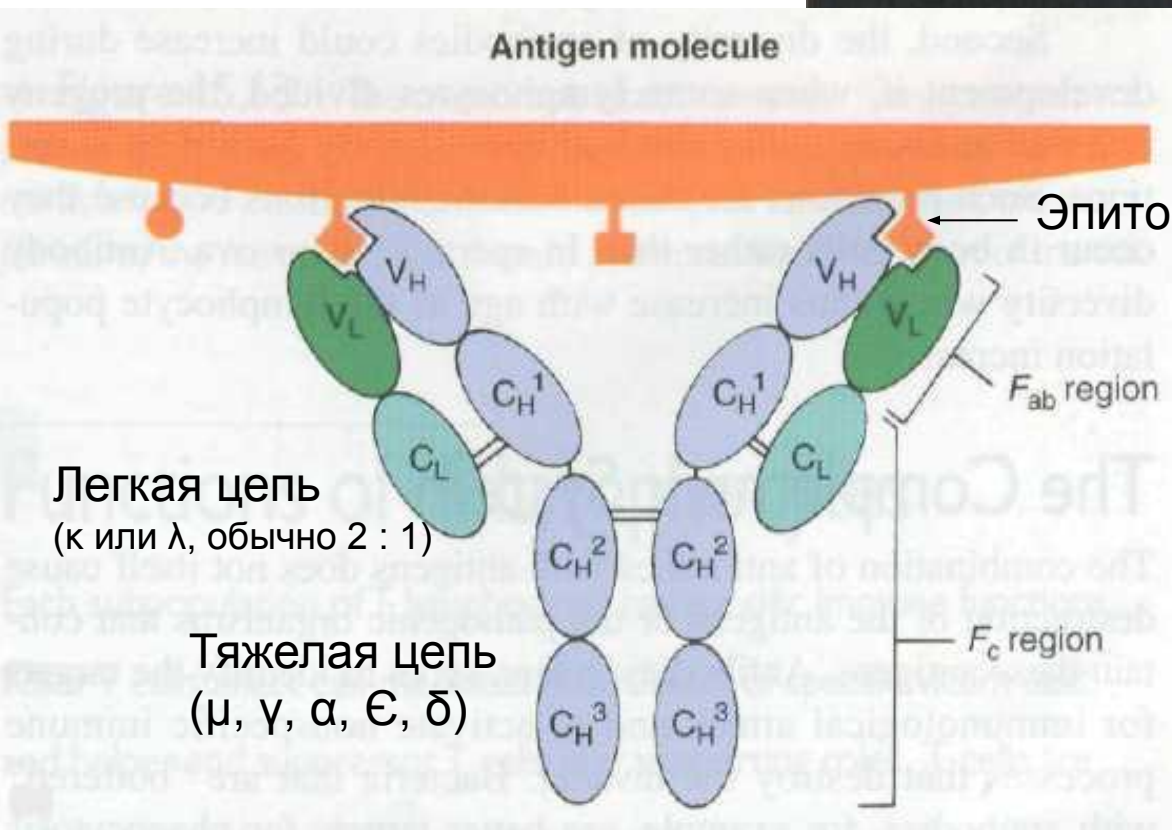
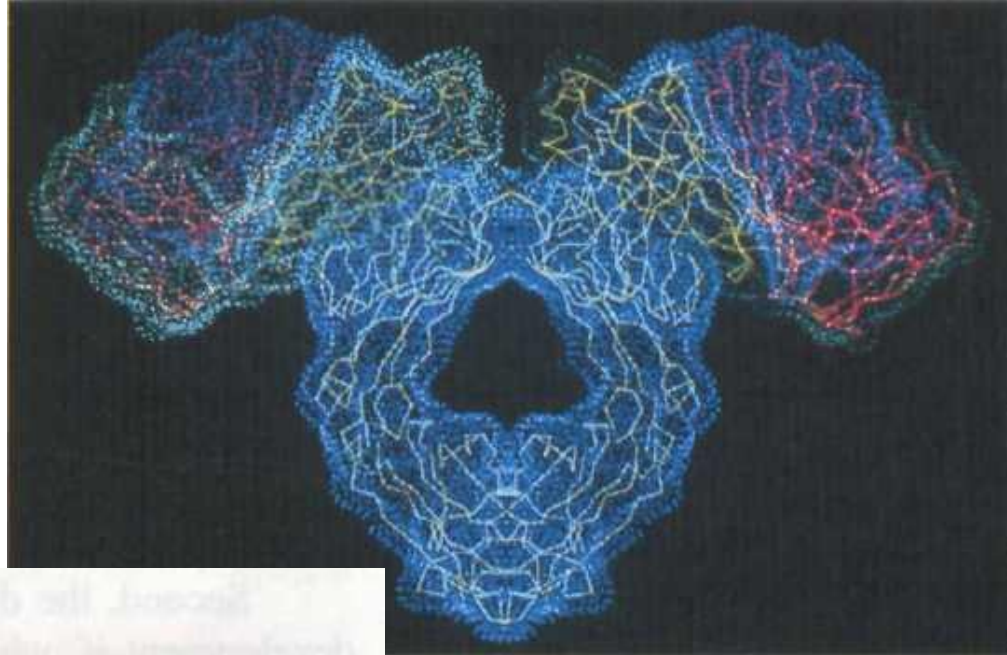
Tγδ

«пограничники»

в брюшной и
плевральной
полостях

↓
Полиспецифичные антитела (Ig
M) к наиболее распространенным
компонентам клеточных стенок

Способны связываться
с нативными антигенами



Легкая цепь
(κ или λ, обычно 2 : 1)

Тяжелая цепь
(μ, γ, α, ε, δ)

Эпитоп (5-7 а/к)

линейный конформационный

IgG 1-4 80% Main form of antibodies in circulation: production increased after immunization; secreted during secondary response

Пассивная иммунизация новорожденных

IgA 1-2 13% Main antibody type in external secretions, such as saliva and mother's milk

димер в экзосекретах

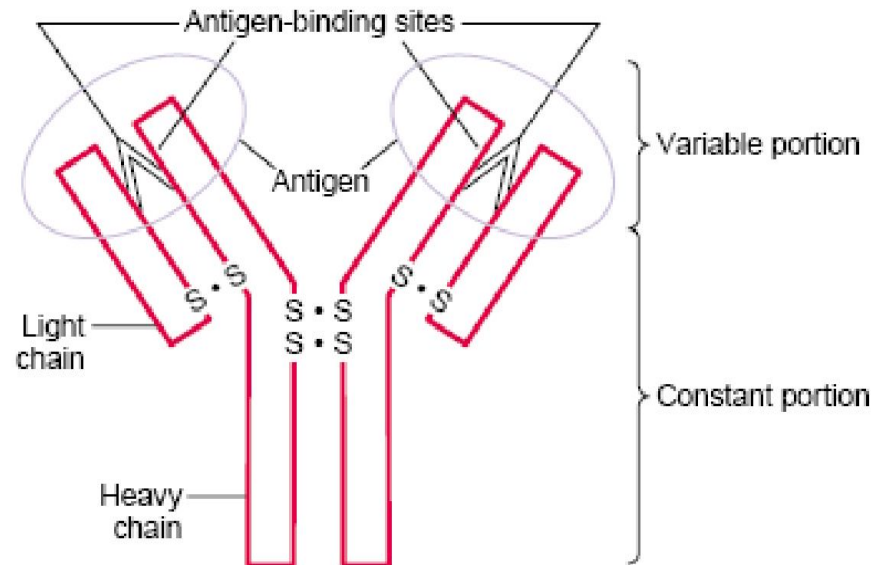
IgE Responsible for allergic symptoms in immediate hypersensitivity reactions

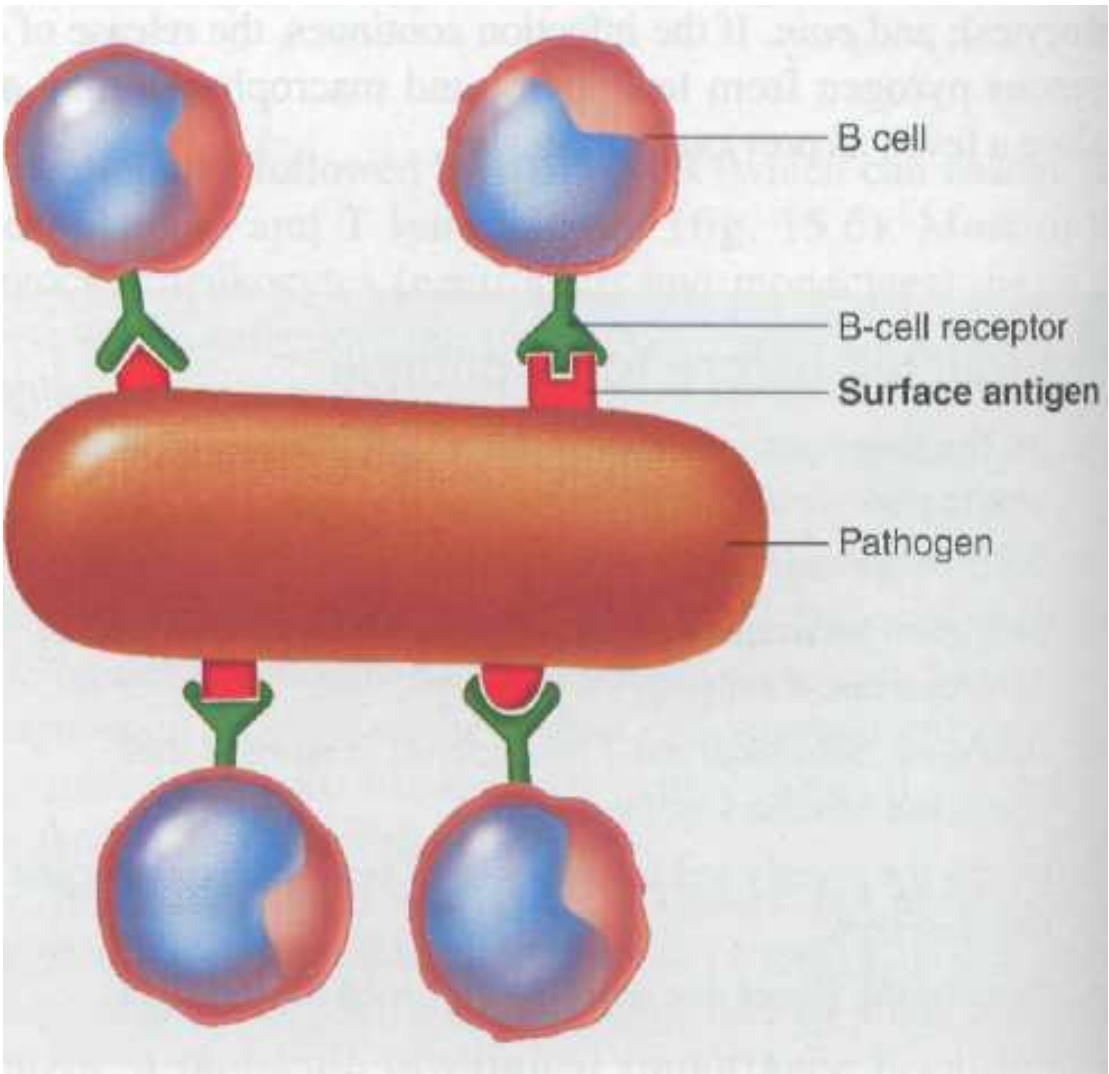
IgM пентамер 6% Function as antigen receptors on lymphocyte surface prior to immunization; secreted during primary response

IgD Function as antigen receptors on lymphocyte surface prior to immunization; other functions unknown

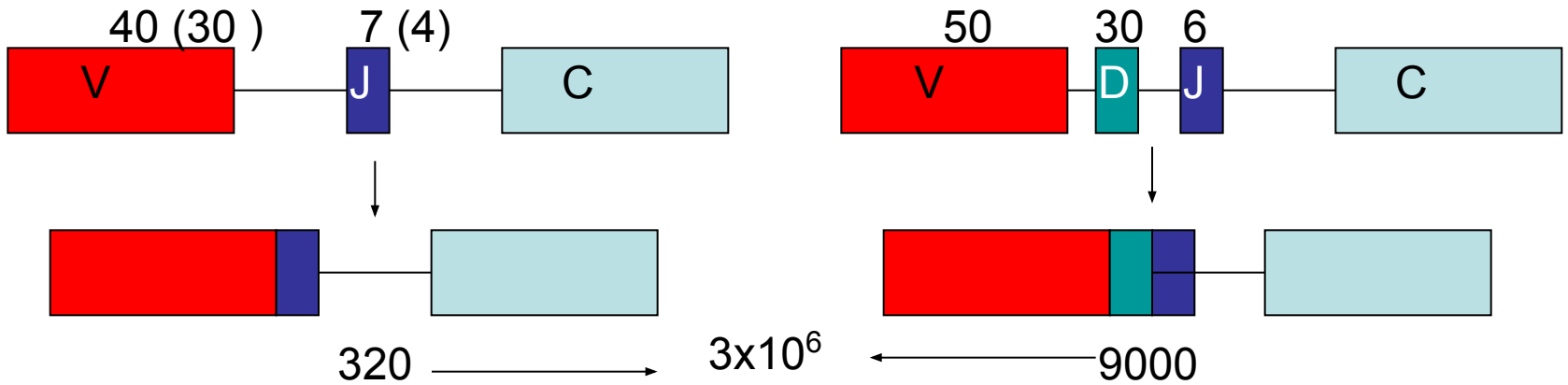
В- Лимфоцит

Ig M,D → Ig G, E, A
в ходе иммунного ответа





Гены Ig – зародышевая конфигурация (120 генов):
феномен соматической рекомбинации генов



Запланированная неточность связи VDJ (добавление лишних нуклеотидов)

10^{16} (в организме нет такого числа клеток)

Запланированный гипермутагенез в V-генах Ig (**во время иммуногенеза**)

↑
возрастание аффинности антител
при вторичном ответе

Лимфопоэз – костный мозг:

Общая лимфоидная клетка предшественник

про-В-клетка, пре-В-клетка, незрелая В-клетка

BCR - IgM

Зрелая неиммунная В-клетка

BCR – IgM + Ig D

Выходит кровь и «оседает»
в лимфоидной ткани

50%

растворимый антиген

Апоптоз аутореактивных клонов

- редакция рецептора

ареактивность

делеция клона

50%

Толерантность

Иммуногенез –

периферические лимфоидные органы
(додифференцировка)

Зрелая неиммунная В-клетка (3-8 недель)

в фолликулах

распознавание антигена

I) Пролиферация: лимфобласт

*

II) Превращение в плазматическую клетку /
В-клетку памяти

Ig G, E, A

большие дозы антигена
(без адекватного взаимодействия с Th)

- ареактивность (анергия),

* возрастание аффинности антител В-клетки – фолликулярные дендритные клетки (Fc-рецепторы, удерживающие антиген)

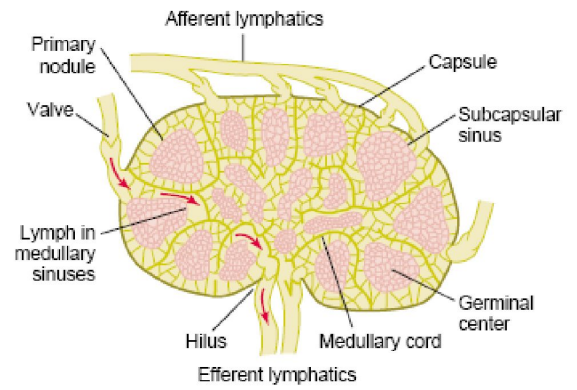
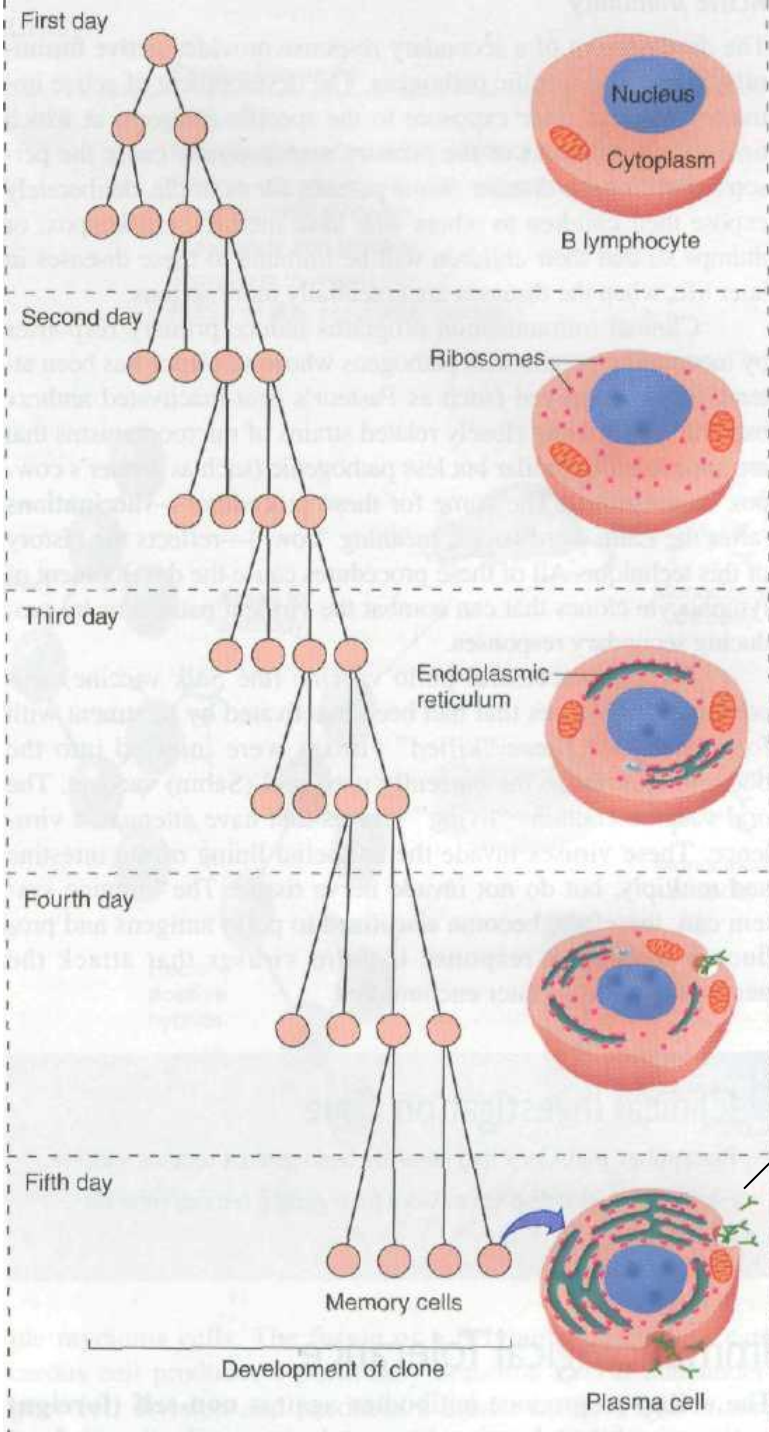
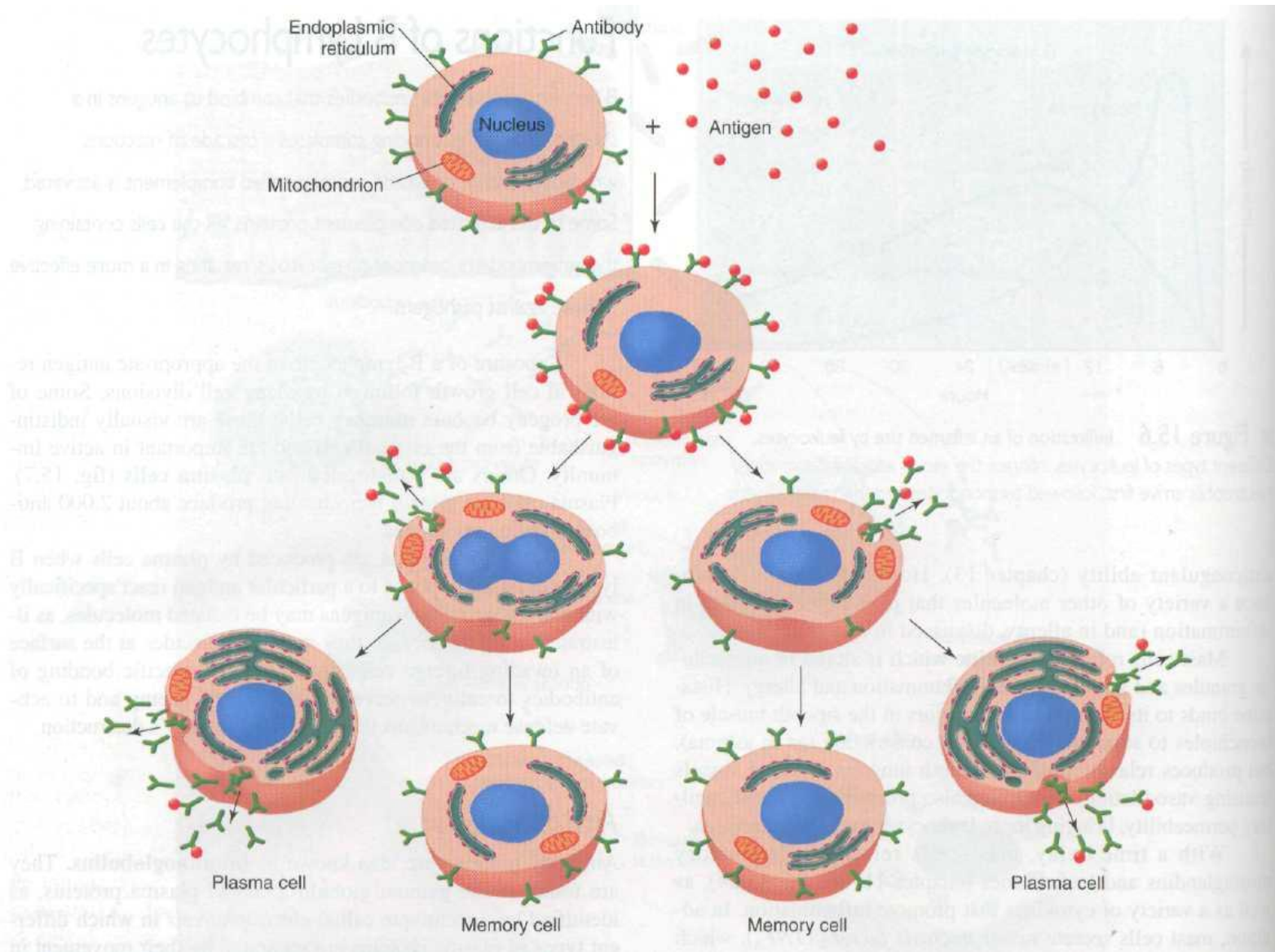
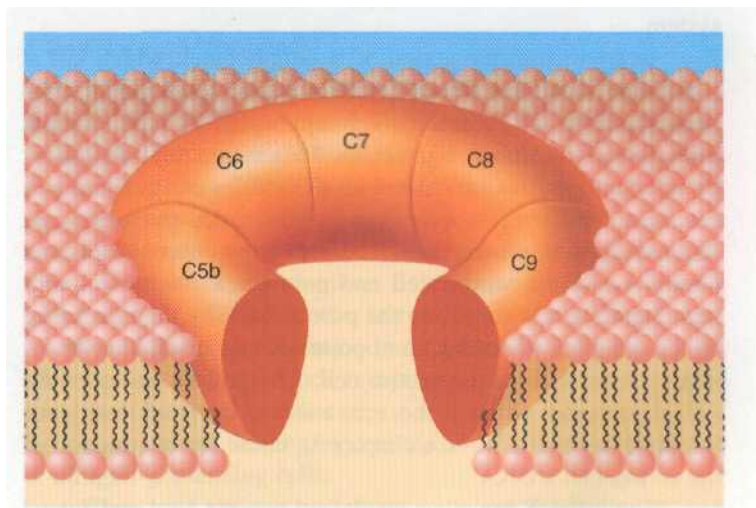
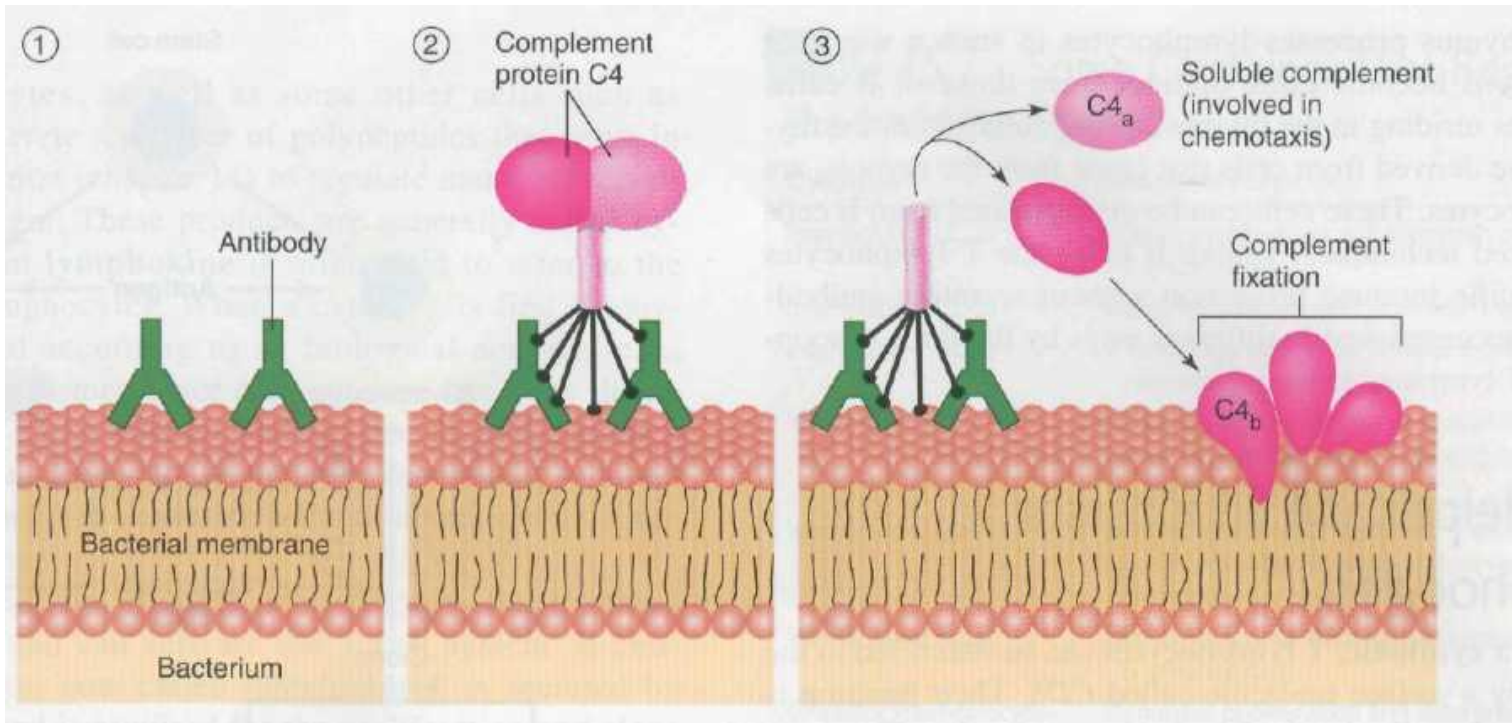
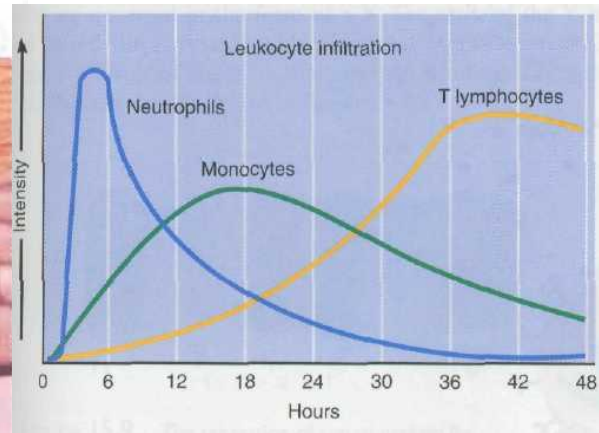
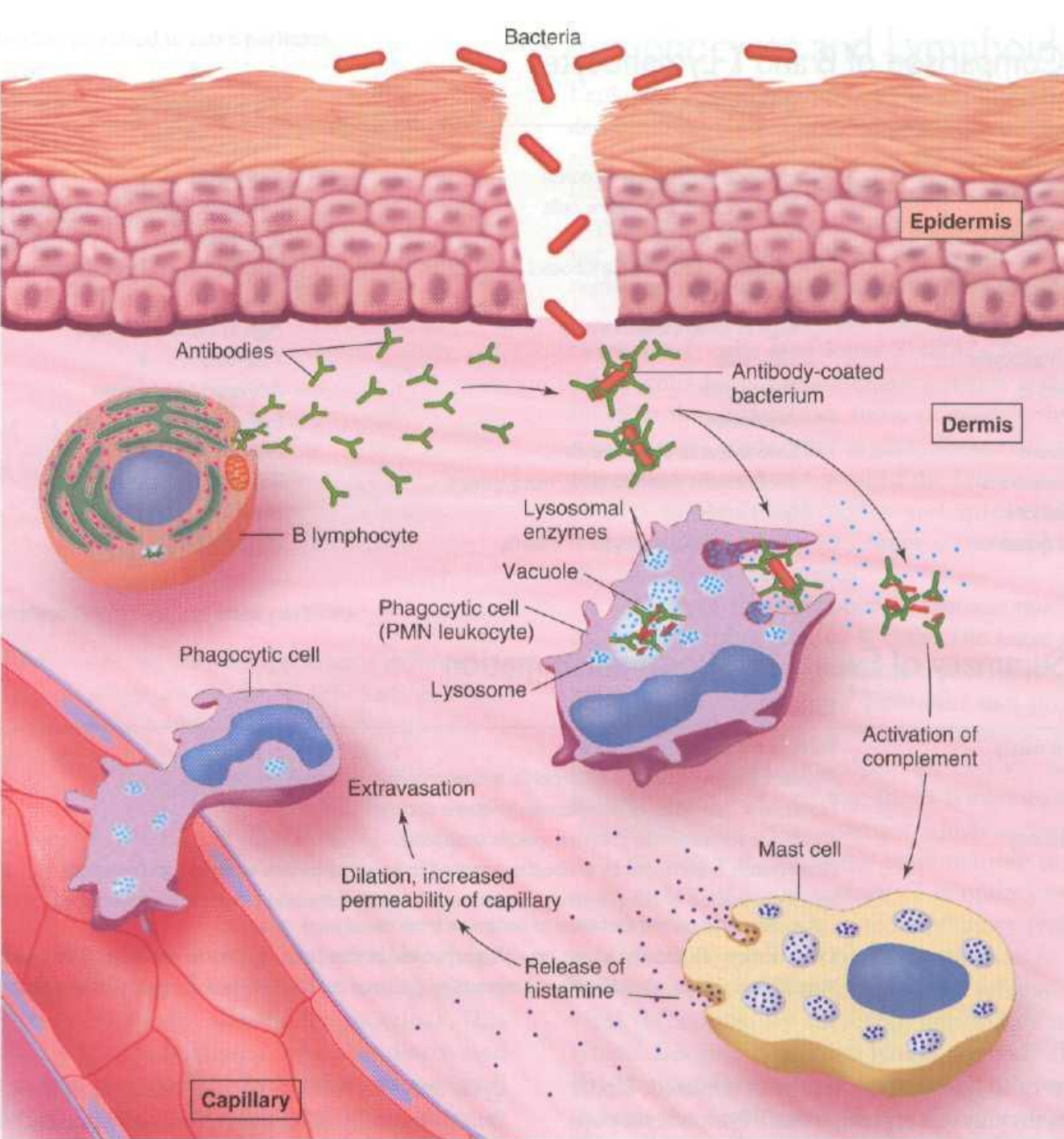


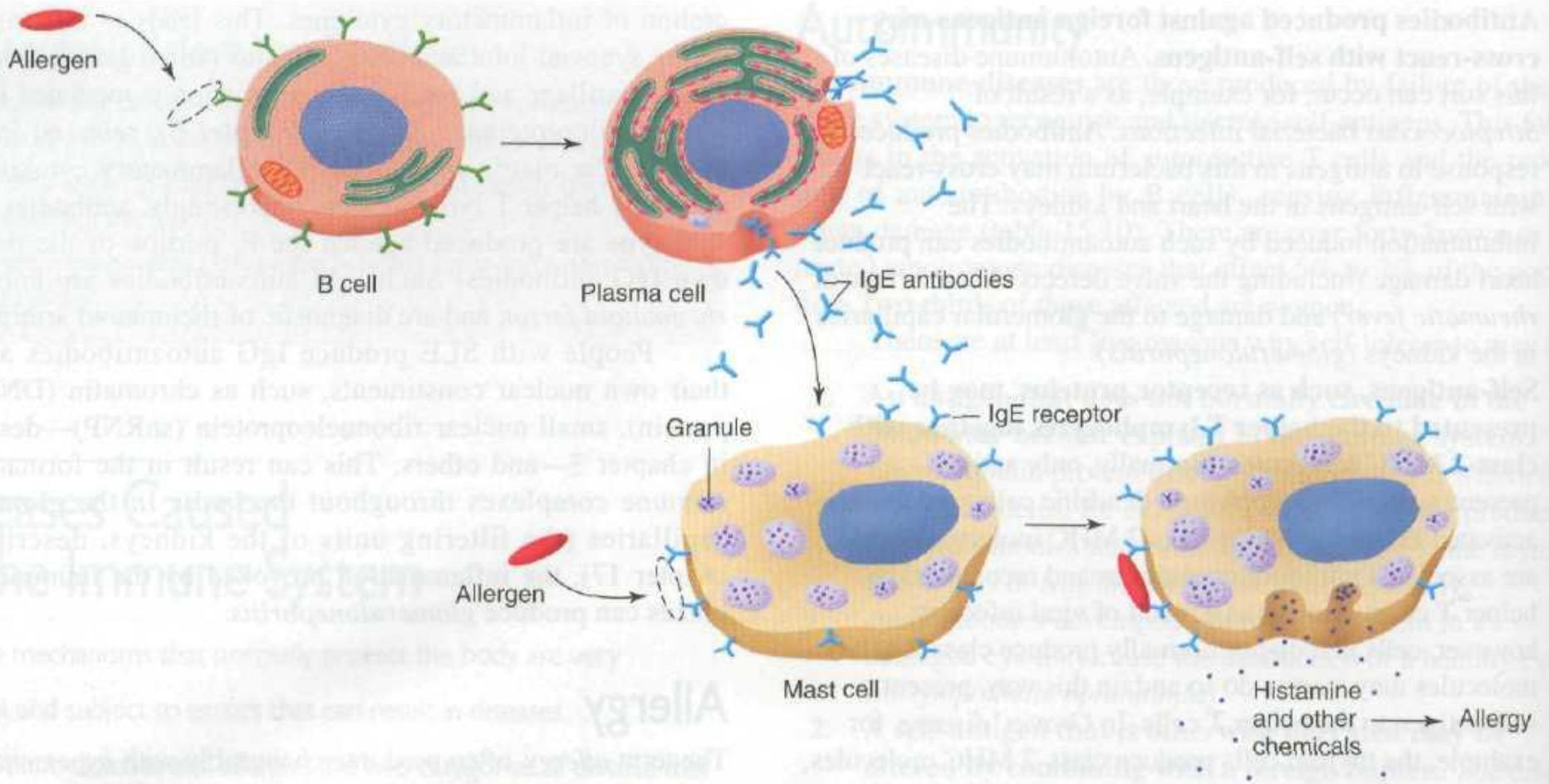
Figure 33-3





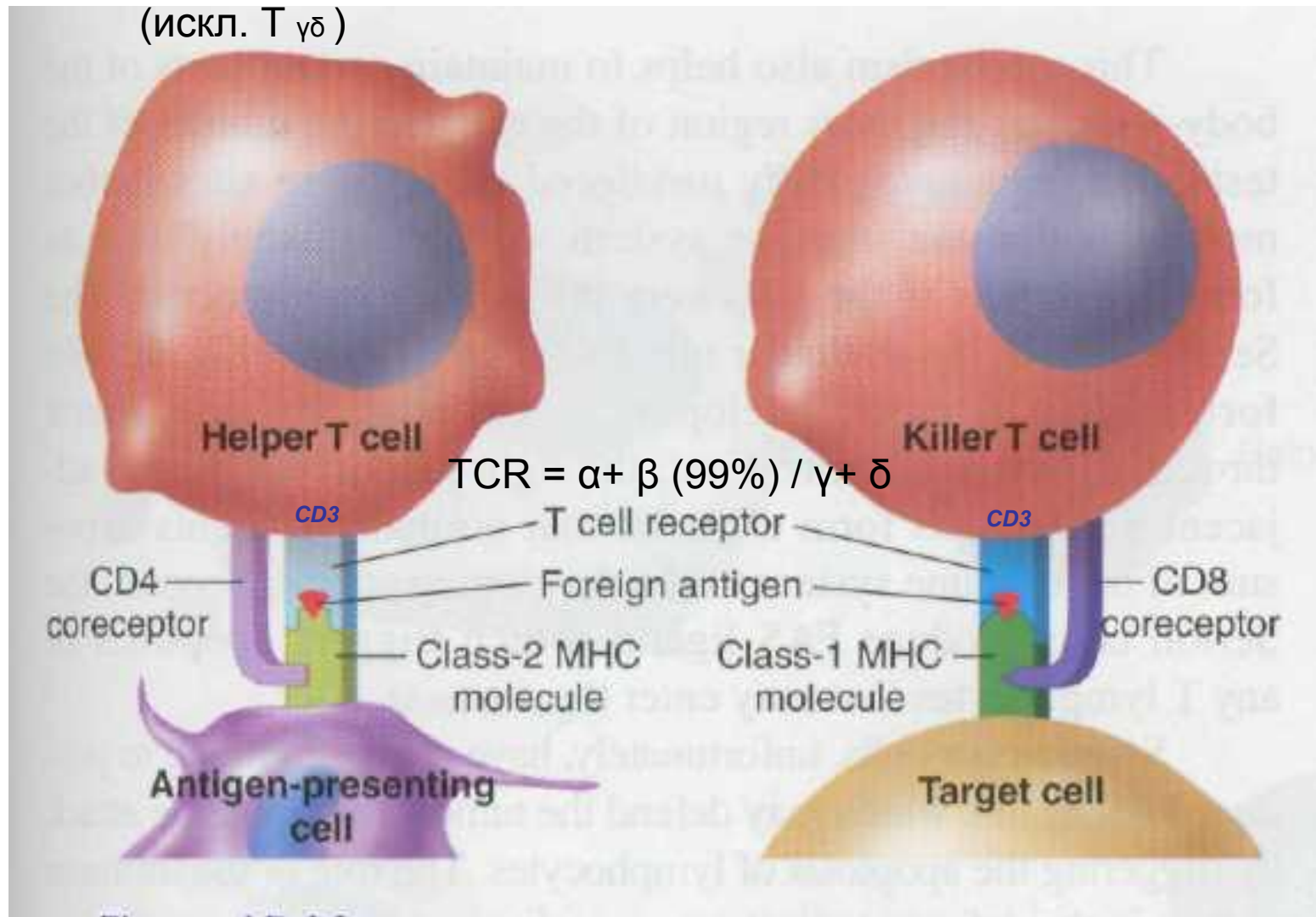






TCR – не способен распознавать нативные антигены

(искл. $T_{\gamma\delta}$)

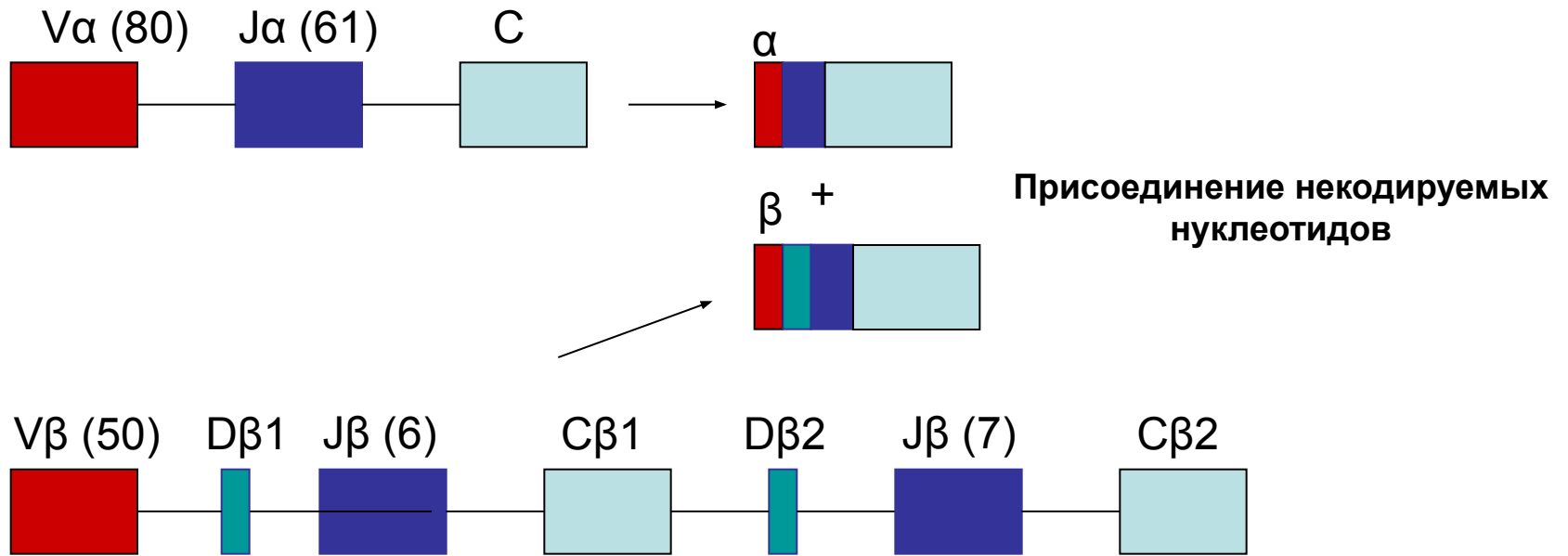


Двойное распознавание (Цинкернагель и Дохерти, Nature 1974)

(«MHC- рестрикция T лимфоцитов»)

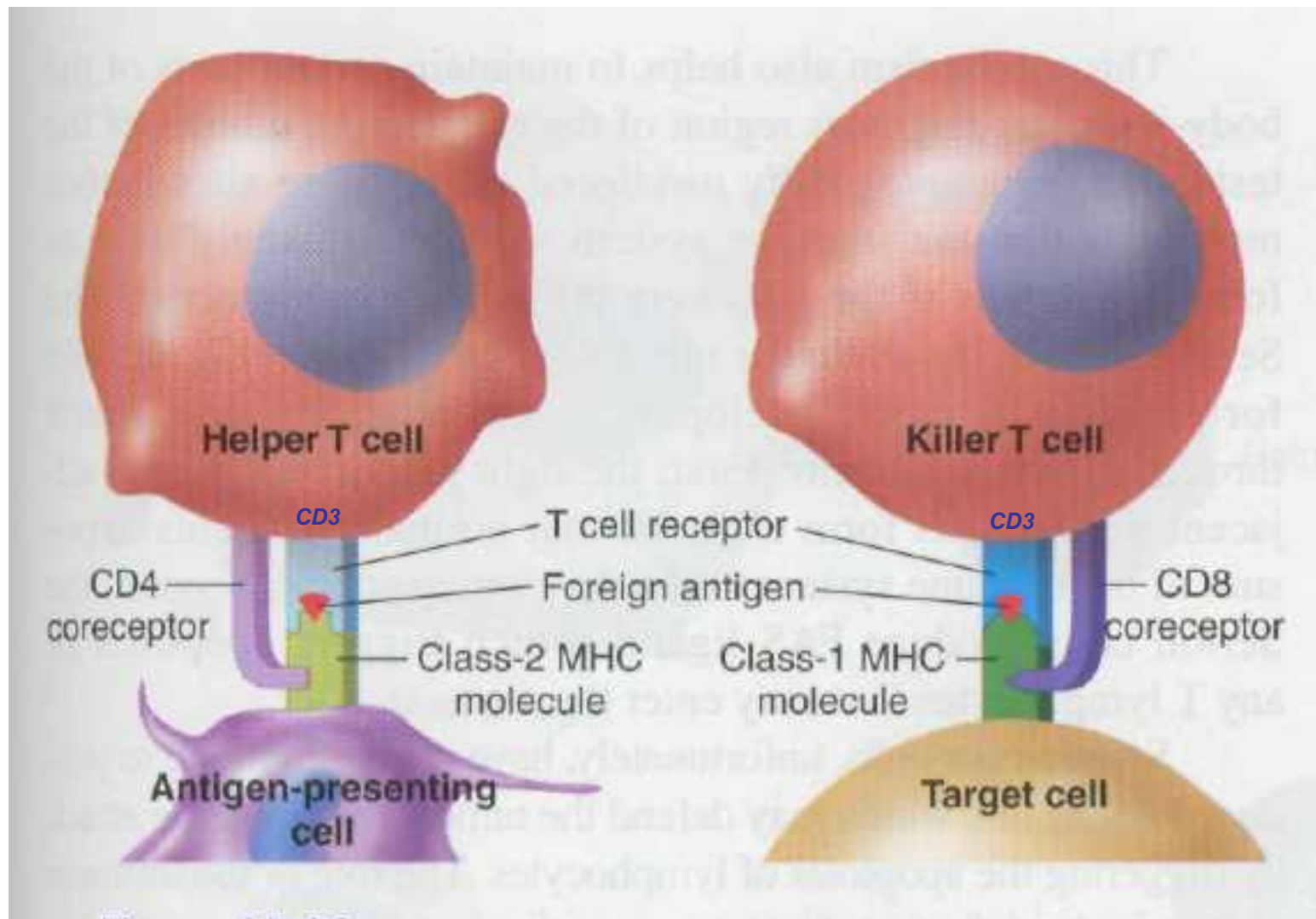
MHC – представляют антиген

Гены α - и β - цепей TCR



Возможно 10^{16-18} вариантов TCR

CD4 / CD8 – корцепторные молекулы Т лимфоцитов



Антиген презентирующие клетки

внеклеточные,
везикулярные инфекции

MHC-I + MHC-II

эндотелий, эпителиальные клетки тимуса

Внутриклеточные,
цитоплазматические

Все остальные

MHC-I ($\alpha + \beta 2$ микроглобулин)

Tk

Профессиональные

- В-лимфоциты,
- макрофаги / моноциты,
- дендритные клетки

↓
Tk

↓
Th
↓

Иммунное отклонение – Th1 / Th2

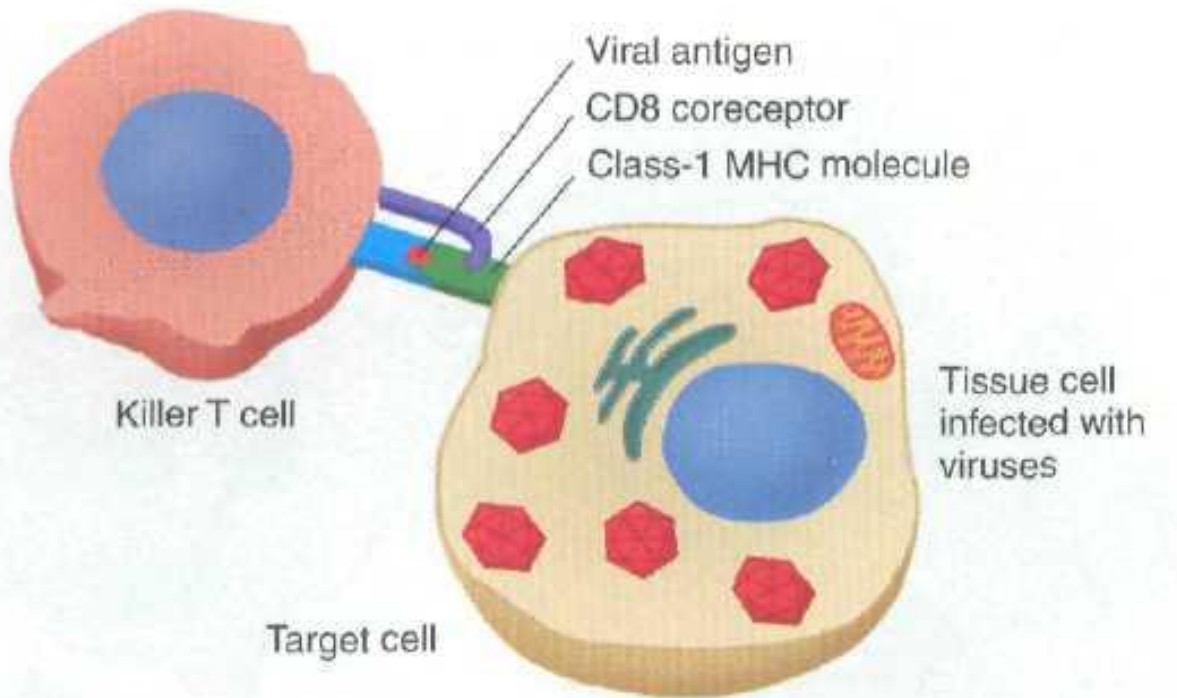
Полиморфизм MHC – кодоминирование[^]

MHC-I – 3 + 3

MHC-II – 3 + 3

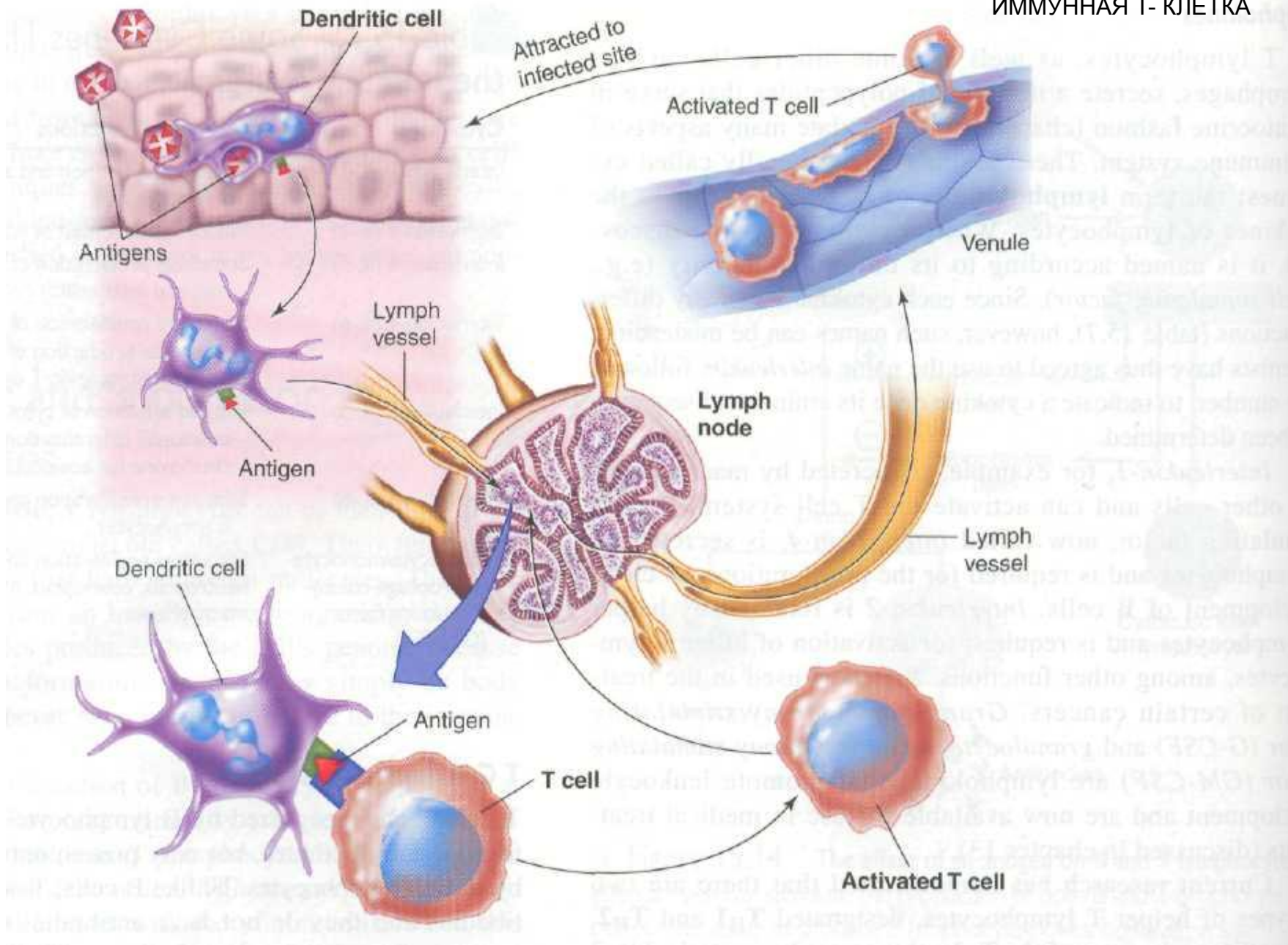
«Неклассические MHC» - CD1a,b,c,d,e (представляет углеводы, фосфолипиды..)

↓
T $\alpha\beta+$, CD4-, CD8-, T $\gamma\delta$, CD4+, CD8+

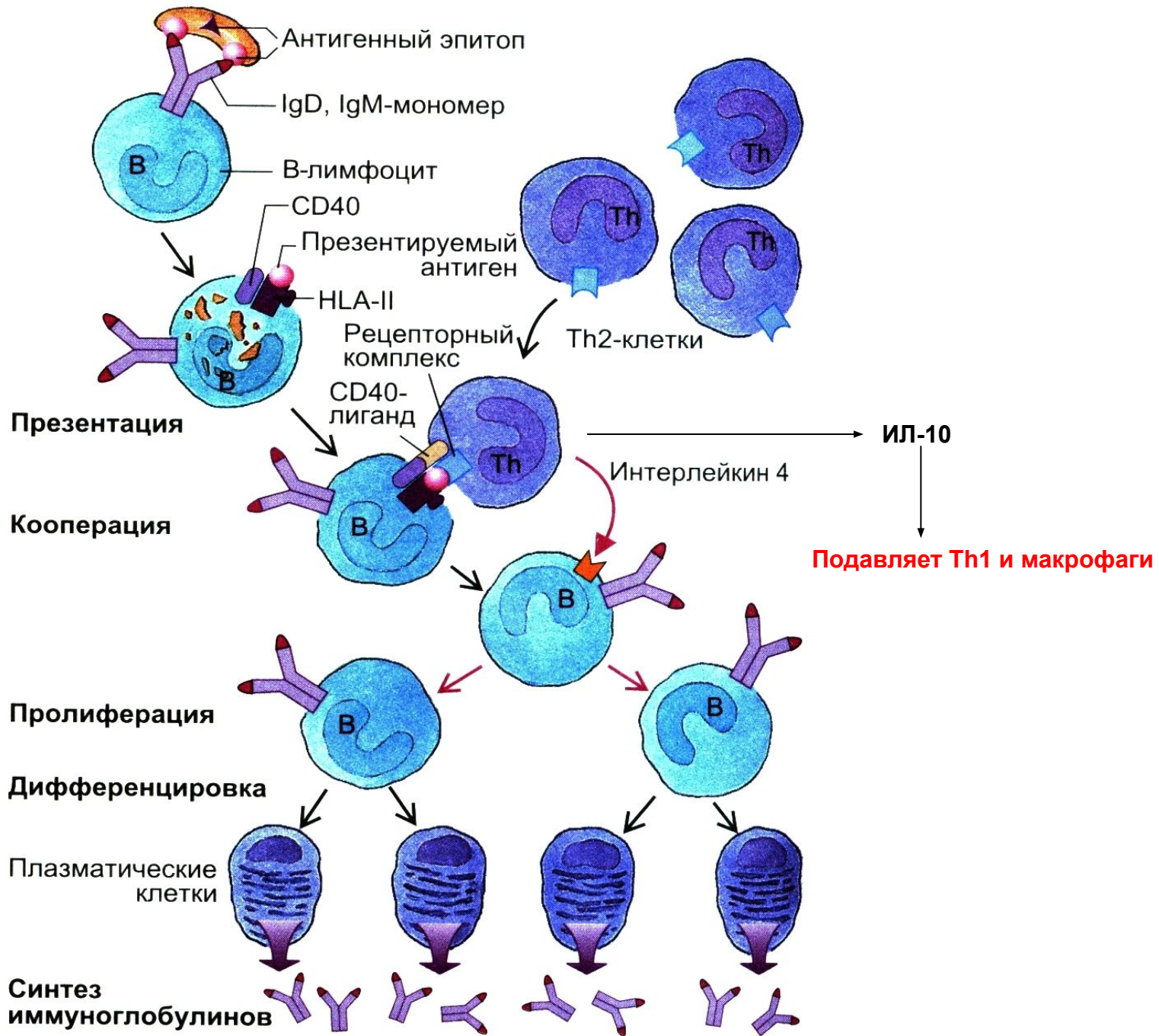


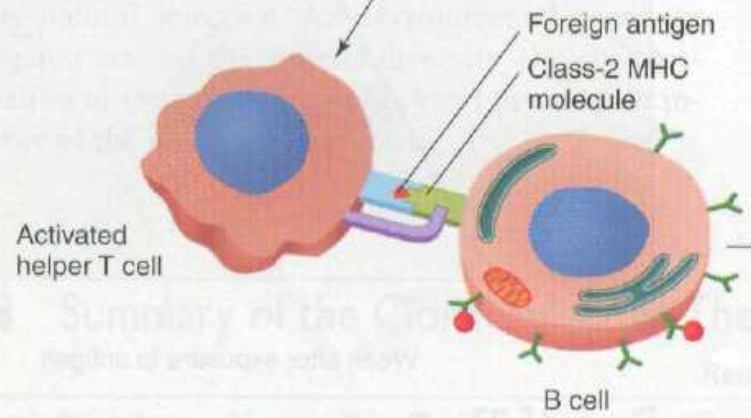
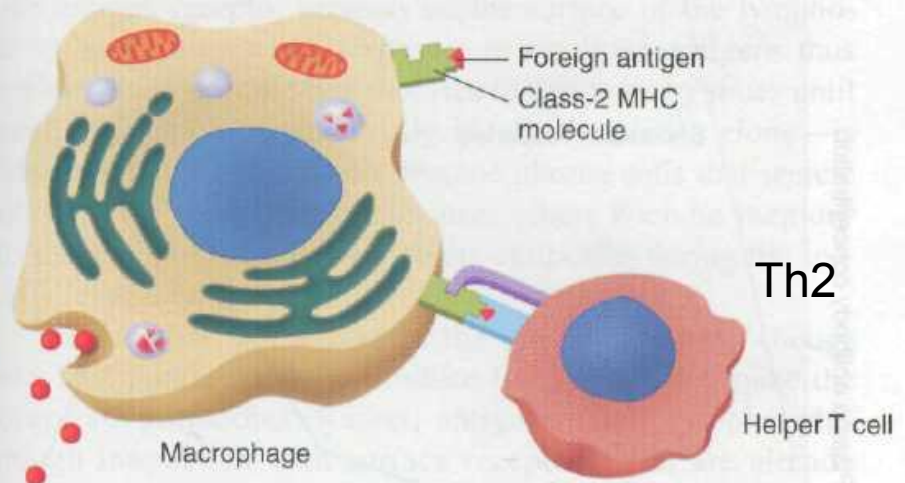
ПЕРФОРИНЫ, ПРОТЕАЗЫ (ГРАНЗИМ В),
FAS-ЛИГАНД (АПОПТОЗ)



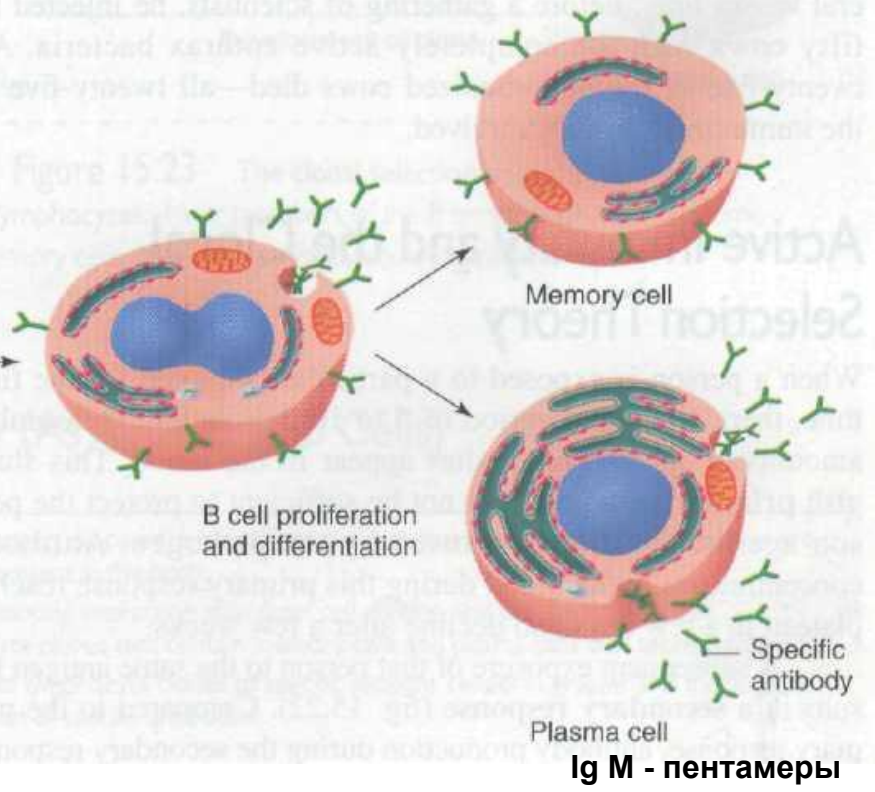


ТОЛЬКО ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ МИГРИРУЮТ ИЗ ПОКРОВОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ





■ **Figure 15.20** The interaction of macrophages, helper T cells, and B cells. A schematic representation of the interactions that can be involved in the activation of B cells.



ТИПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

- Первичный иммунный ответ
- Вторичный иммунный

Титр
антител

ответ

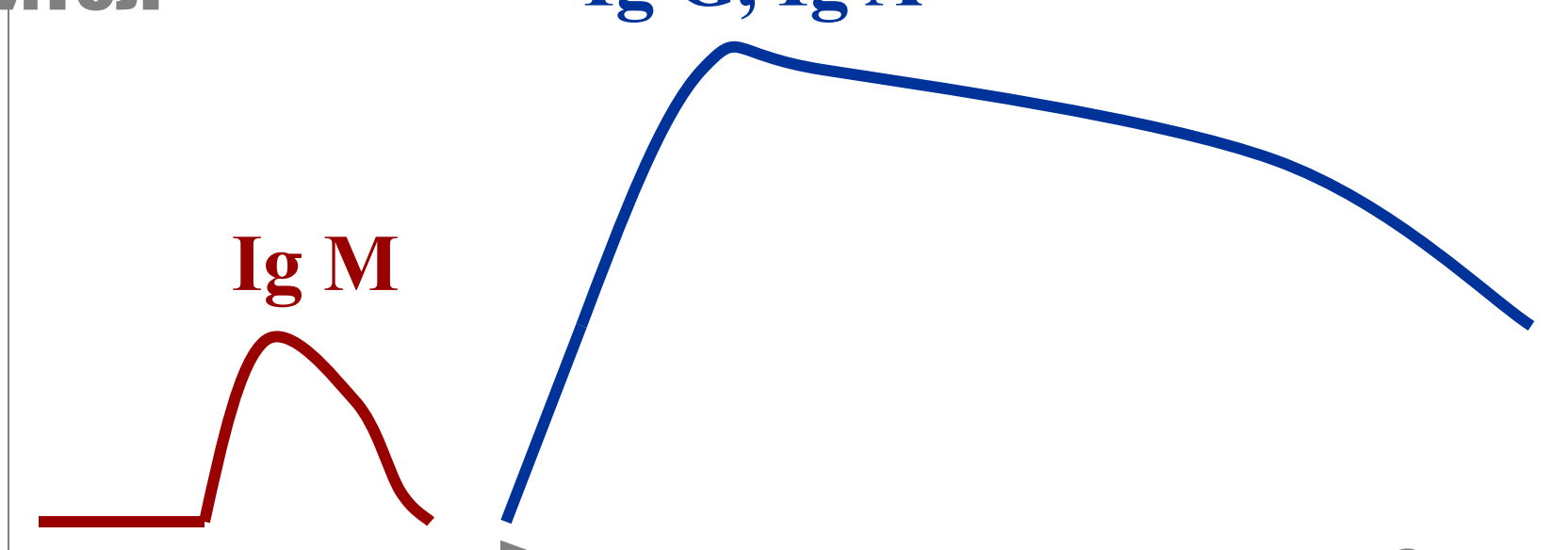
Ig G, Ig A

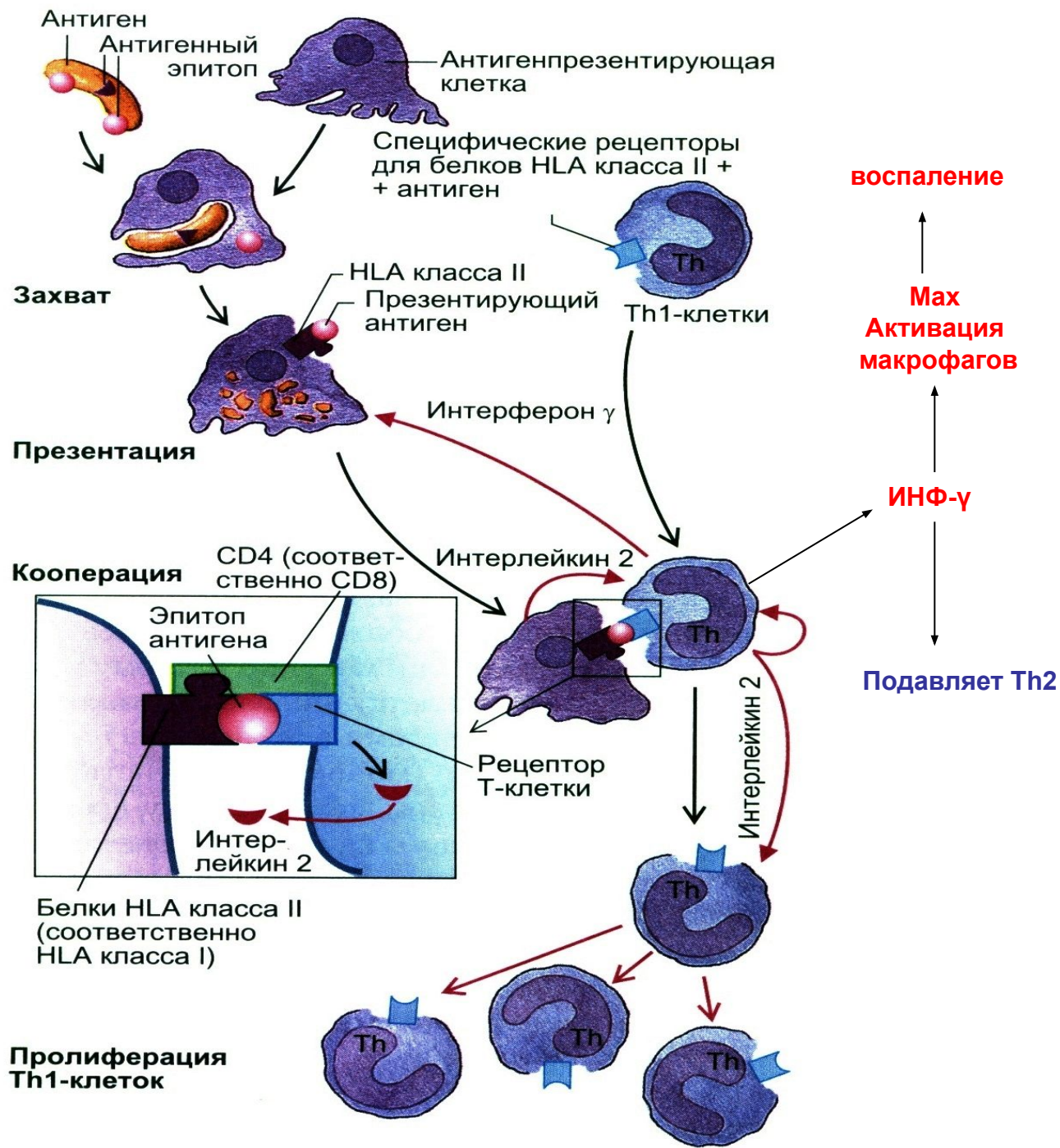
Ig M

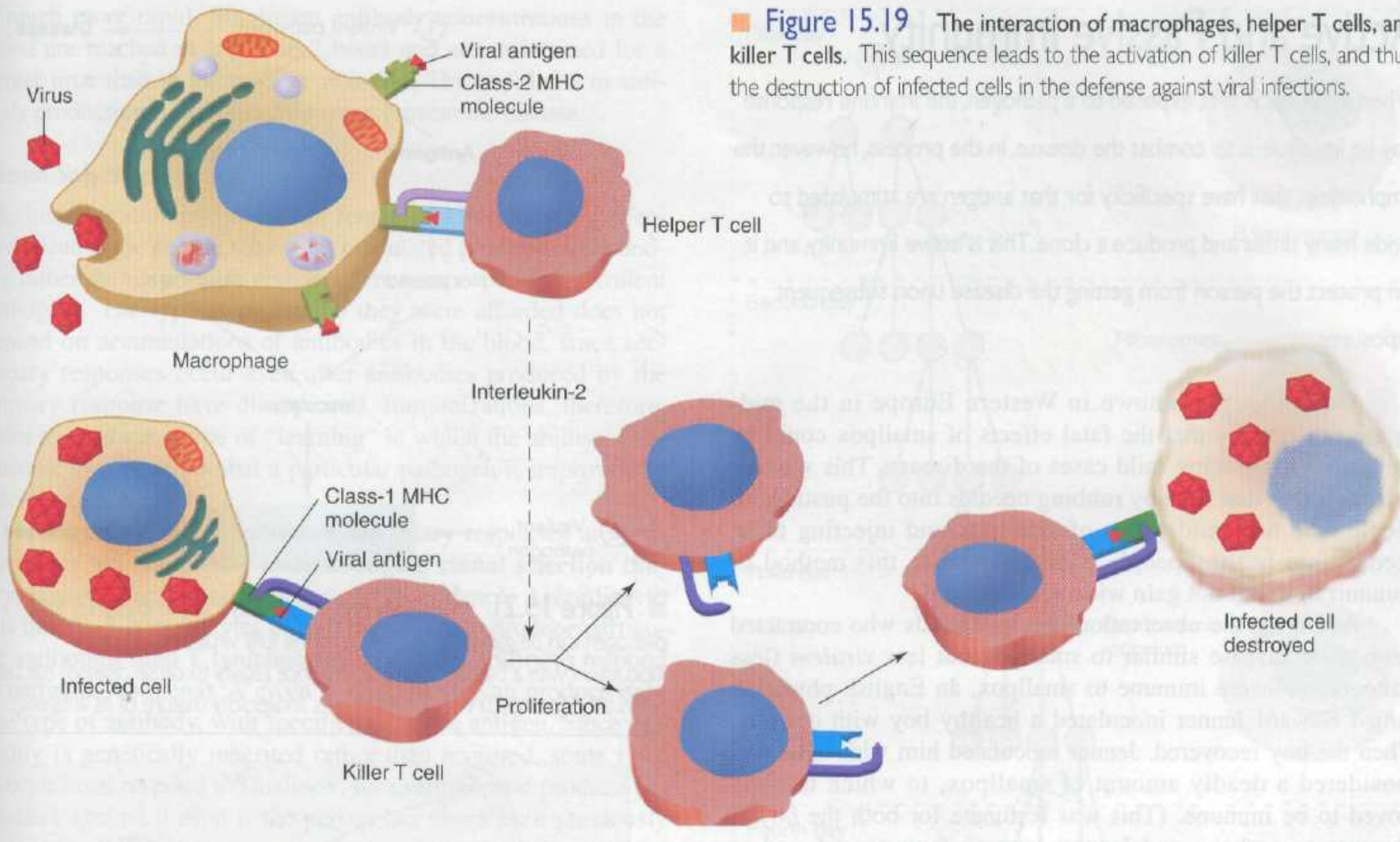
↑
3 10
Антиген

↑
3 10
Антиген

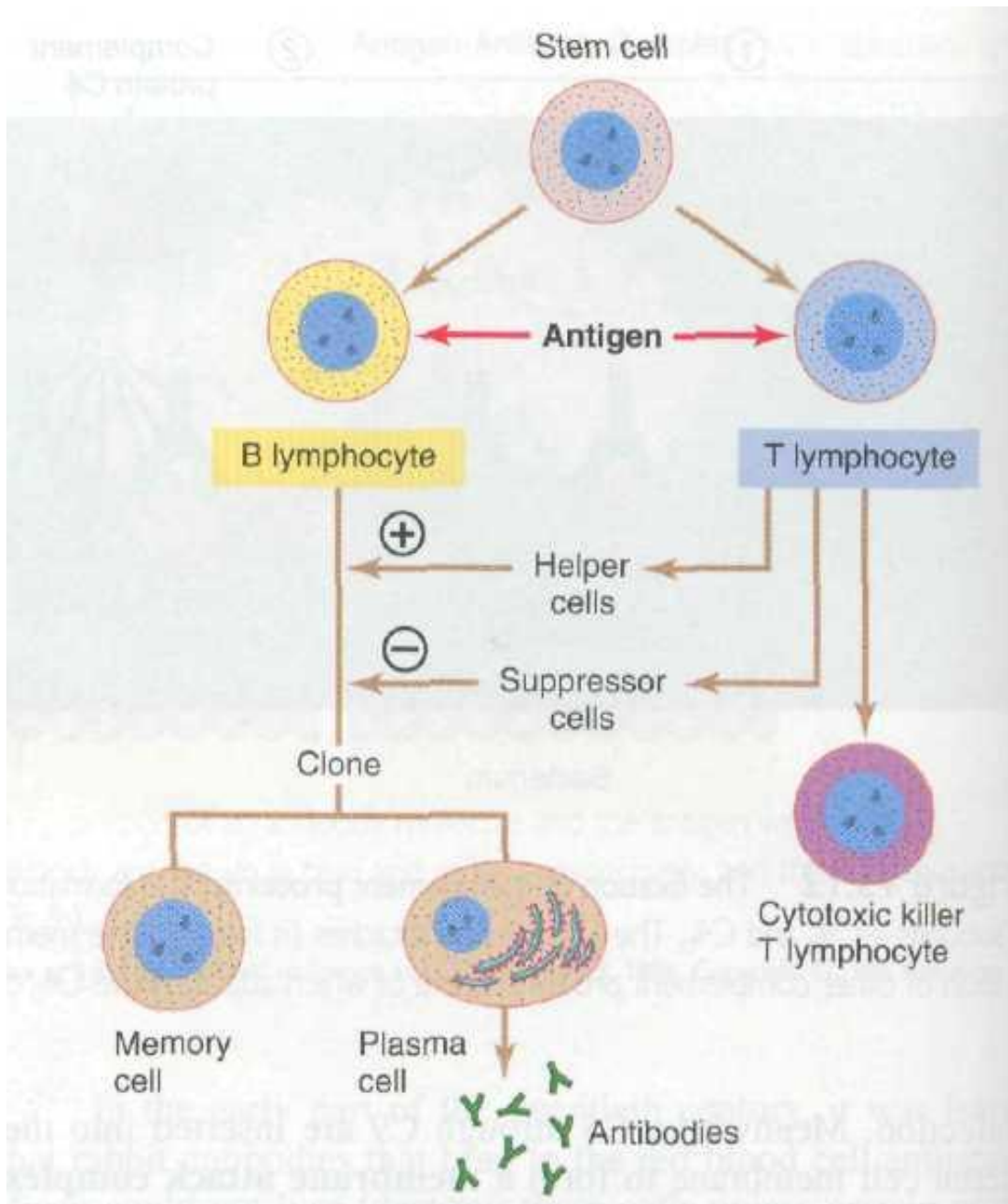
Сутки



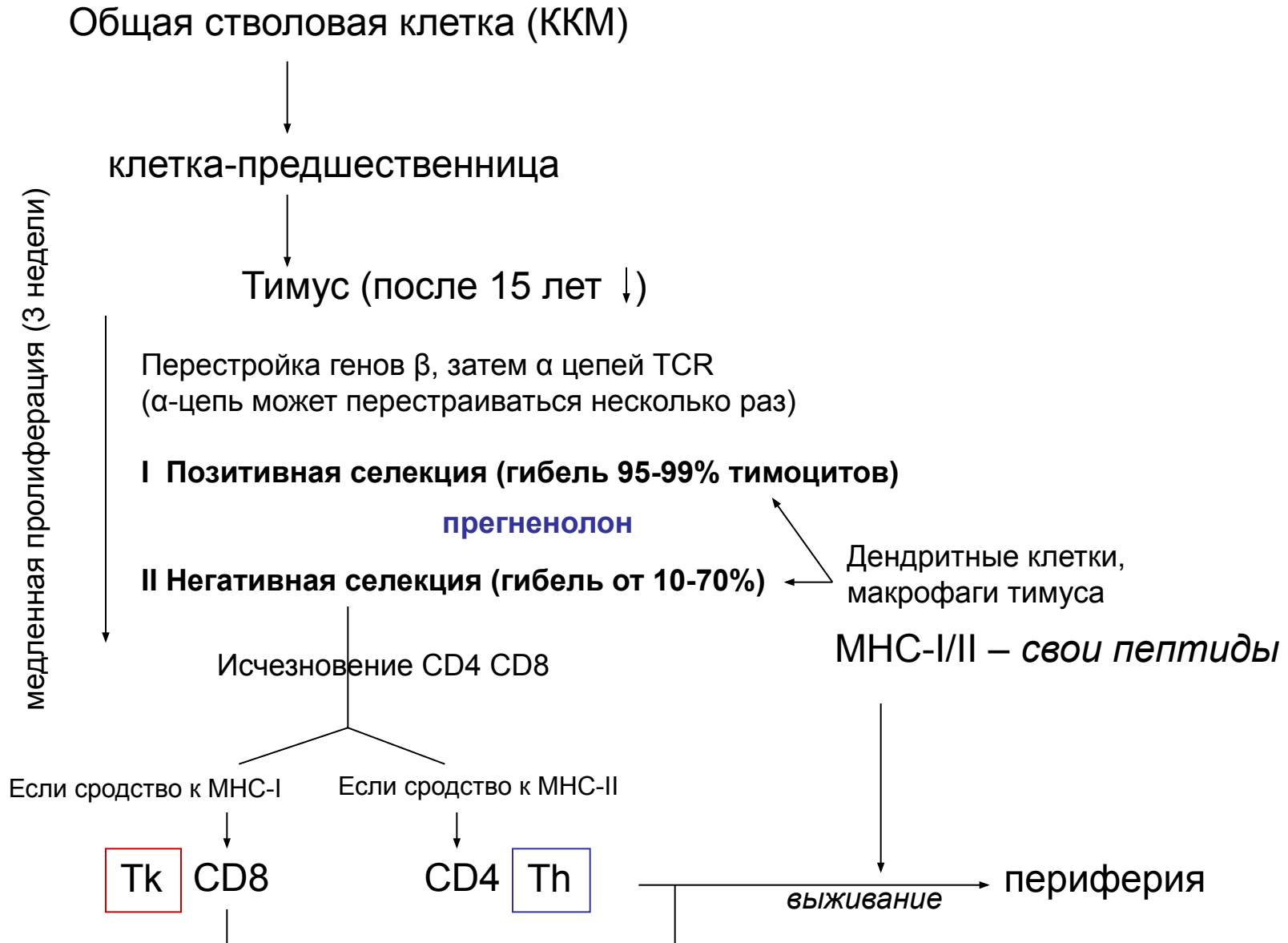




■ **Figure 15.19** The interaction of macrophages, helper T cells, and killer T cells. This sequence leads to the activation of killer T cells, and thus the destruction of infected cells in the defense against viral infections.



Дифференцировка Т-клеток



NK -клетки

БЕЗ ИММУНИЗАЦИИ

ЦИРКУЛИРУЮТ В КРОВИ + В ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКЕ, СЛИЗИСТЫХ

ОПУХОЛЕВЫЕ И ИНФИЦИРОВАННЫЕ ВИРУСАМИ КЛЕТКИ

РЕЦЕПТОРЫ NK КЛЕТОК:

- ДЛЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ,

- ДЛЯ МНС-I (KIR)

ИНГИБИРУЮТ КИЛЛЕРНУЮ ФУНКЦИЮ

- ДЛЯ Fc-КОНЦОВ IgG (АЗКЦТ)

-

ГАЛЕКТИН-1, Fas-лиганд

УБИВАЮТ ЛИМФОЦИТЫ АКТИВИРОВАННЫЕ ПИЩЕВЫМИ АНТИГЕНАМИ

-ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ + ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ

ИНФγ, TNF, ИЛ-5, ИЛ-8

Отклонение в сторону Th1

эозинофилы

Усиление воспалительной реакции

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МАТЕРИ К АНТИГЕНАМИ ПЛОДА

Table 15.4 Comparison of B and T Lymphocytes

Characteristic	B Lymphocytes	T Lymphocytes
Site where processed	Bone marrow	Thymus
Type of immunity	Humoral (secretes antibodies)	Cell-mediated
Subpopulations	Memory cells and plasma cells	Cytotoxic (killer) T cells, helper cells, suppressor cells
Presence of surface antibodies	Yes—IgM or IgD	Not detectable
Receptors for antigens	Present—are surface antibodies	Present—are related to immunoglobulins
Life span	Short	Long
Tissue distribution	High in spleen, low in blood	High in blood and lymph
Percentage of blood lymphocytes	10%–15%	75%–80%
Transformed by antigens to	Plasma cells	Activated lymphocytes
Secretory product	Antibodies	Lymphokines
Immunity to viral infections	Enteroviruses, poliomyelitis	Most others
Immunity to bacterial infections	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , many others	Tuberculosis, leprosy
Immunity to fungal infections	None known	Many
Immunity to parasitic infections	Trypanosomiasis, maybe to malaria	Most others

Table 15.5 Summary of Events in a Local Inflammation

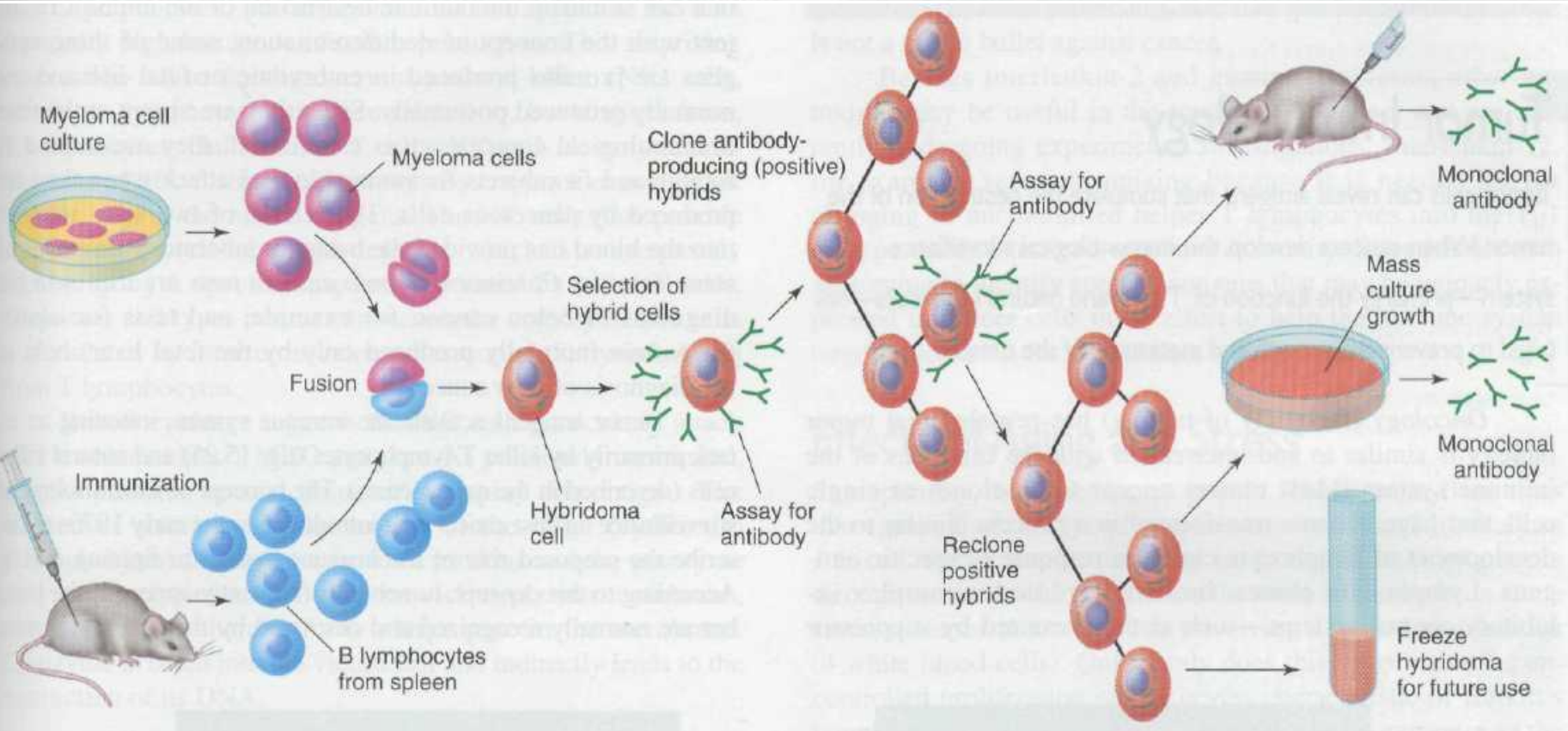
Category	Events
<i>Innate (Nonspecific) Immunity</i>	<p>Bacteria enter a break in the skin.</p> <p>Resident phagocytic cells—neutrophils and macrophages—engulf the bacteria.</p> <p>Nonspecific activation of complement proteins occurs.</p>
<i>Adaptive (Specific) Immunity</i>	<p>B cells are stimulated to produce specific antibodies.</p> <p>Phagocytosis is enhanced by antibodies attached to bacterial surface antigens (opsonization).</p> <p>Specific activation of complement proteins occurs, which stimulates phagocytosis, chemotaxis of new phagocytes to the infected area, and secretion of histamine from tissue mast cells.</p> <p>Extravasation (diapedesis) allows new phagocytic leukocytes (neutrophils and monocytes) to invade the infected area.</p> <p>Vasodilation and increased capillary permeability (as a result of histamine secretion) produce redness and edema.</p>

Table 15.7 Some Cytokines That Regulate the Immune System

Cytokine	Biological Functions
Interleukin-1 (IL-1)	Induces proliferation and activation of T lymphocytes
Interleukin-2 (IL-2)	Induces proliferation of activated T lymphocytes
Interleukin-3 (IL-3)	Stimulates proliferation of bone marrow stem cells and mast cells
Interleukin-4 (IL-4)	Stimulates proliferation of activated B cells; promotes production of IgE antibodies; increase activity of cytotoxic T cells
Interleukin-5 (IL-5)	Induces activation of cytotoxic T cells; promotes eosinophil differentiation and serves as chemokine for eosinophils
Interleukin-6 (IL-6)	Stimulates proliferation and activation of T and B lymphocytes
Granulocyte/monocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	Stimulates proliferation and differentiation of neutrophils, eosinophils, monocytes, and macrophages

Table 15.9 Comparison of Active and Passive Immunity

Characteristic	Active Immunity	Passive Immunity
Injection of person with	Antigens	Antibodies
Source of antibodies	The person inoculated	Natural—the mother; artificial—injection with antibodies
Method	Injection with killed or attenuated pathogens or their toxins	Natural—transfer of antibodies across the placenta; artificial—injection with antibodies
Time to develop resistance	5 to 14 days	Immediately after injection
Duration of resistance	Long (perhaps years)	Short (days to weeks)
When used	Before exposure to pathogen	Before or after exposure to pathogen



ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

- **КОСТНЫЙ МОЗГ**

- **Место созревания (антиген-независимой дифференцировки) В-лимфоцитов.**
- **Место созревания предшественников Т-лимфоцитов до стадии их миграции в тимус**

- **ТИМУС**

- **Место созревания (антиген-независимой дифференцировки) Т-лимфоцитов. Место позитивной и негативной селекции Т-лимфоцитов. Продукция и секреция гормонов, необходимых для созревания Т-лимфоцитов.**

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

- **СЕЛЕЗЕНКА**

- Место сохранения резерва циркулирующих лимфоцитов, в том числе клеток памяти. Захват переработка и представление антигенов, попавших в кровяное русло. Распознавание антигена рецепторами Т- и В- лимфоцитов, их активация, пролиферация, дифференцировка, продукция иммуноглобулинов - антител, продукция цитокинов

- **РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ**

- То же, что и в селезенке, но для антигенов, транспортируемых по лимфатическим путям