ЛЕЙКОЦИТЫ

Общее количество: 4 - 9 * 10^9 / 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

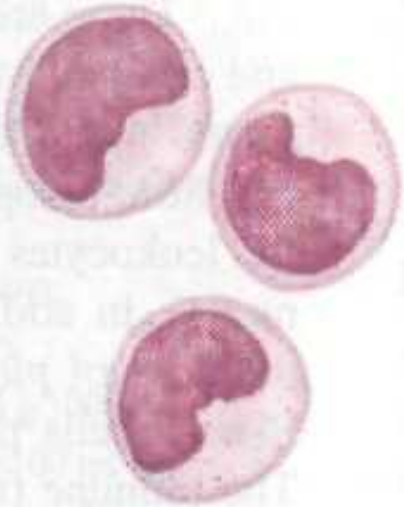
АГРАНУЛОЦИТЫ:
Лимфоциты (20-40%) и моноциты (2-10%)

Neutrophils

Eosinophils

Basophils

Lymphocytes



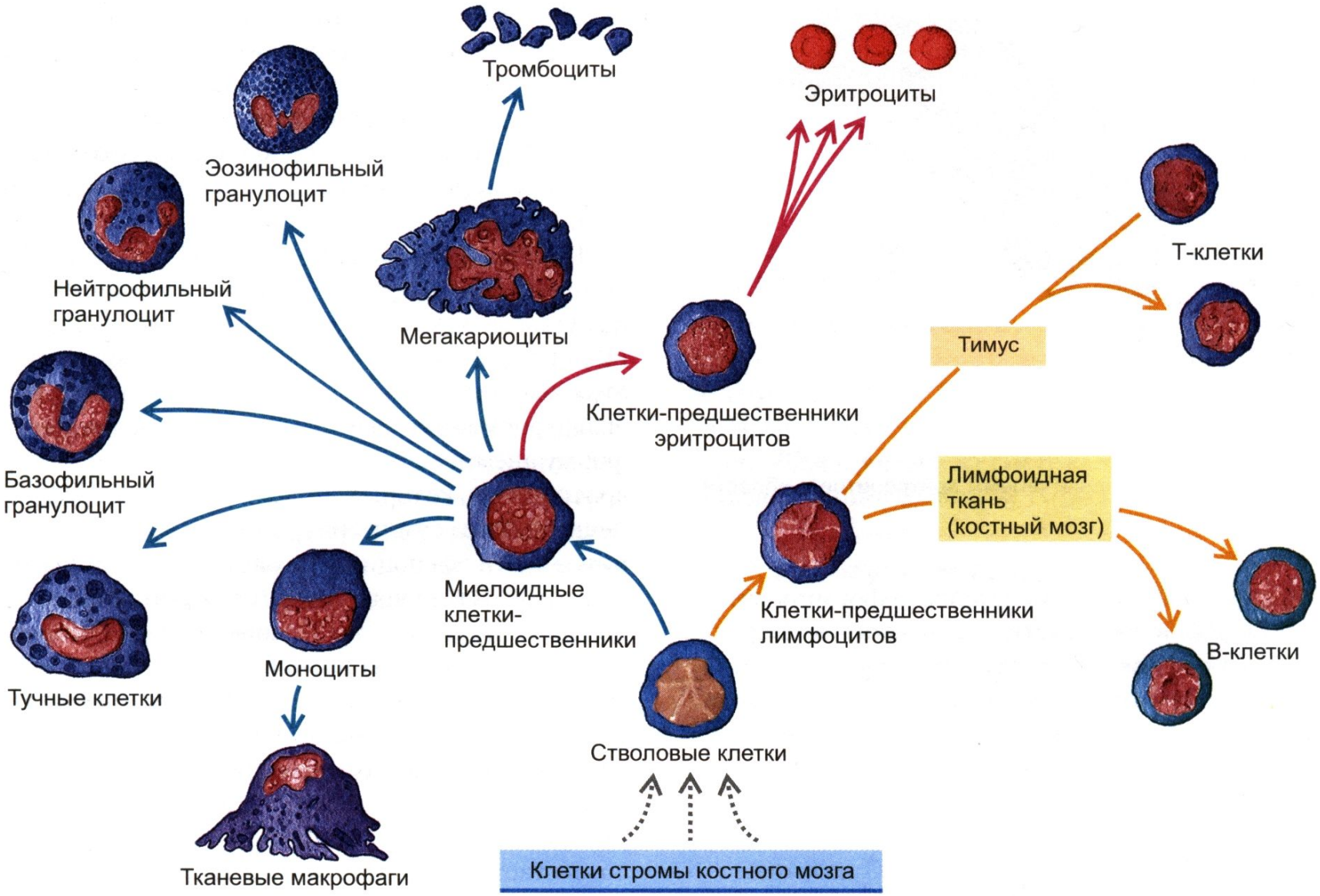
Monocytes

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)

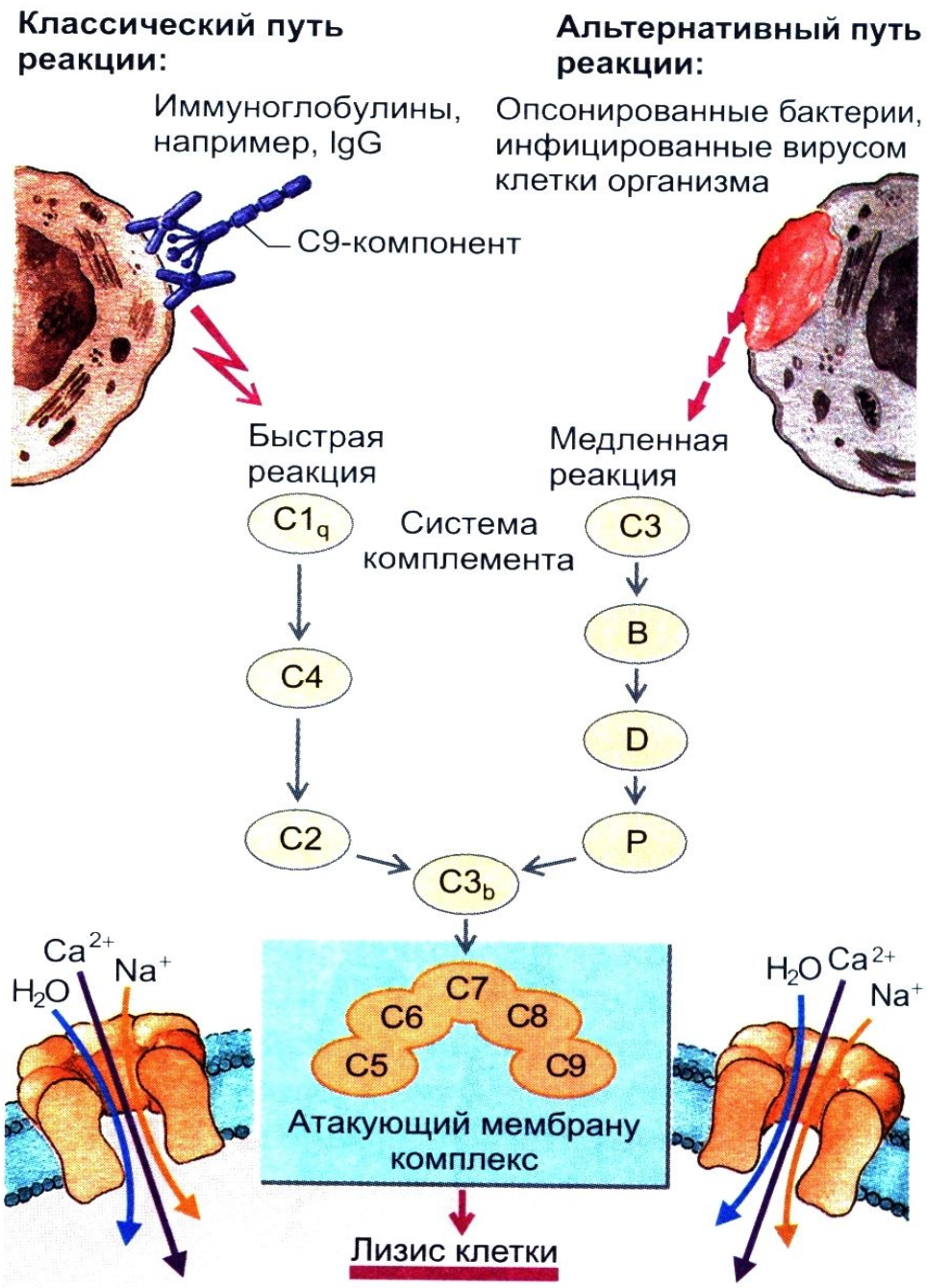
2.1 – гуморальная (система комплемента, маннан-связывающий лектин, лизоцим, С-реактивный белок, интерфероны α и β и т.д.).

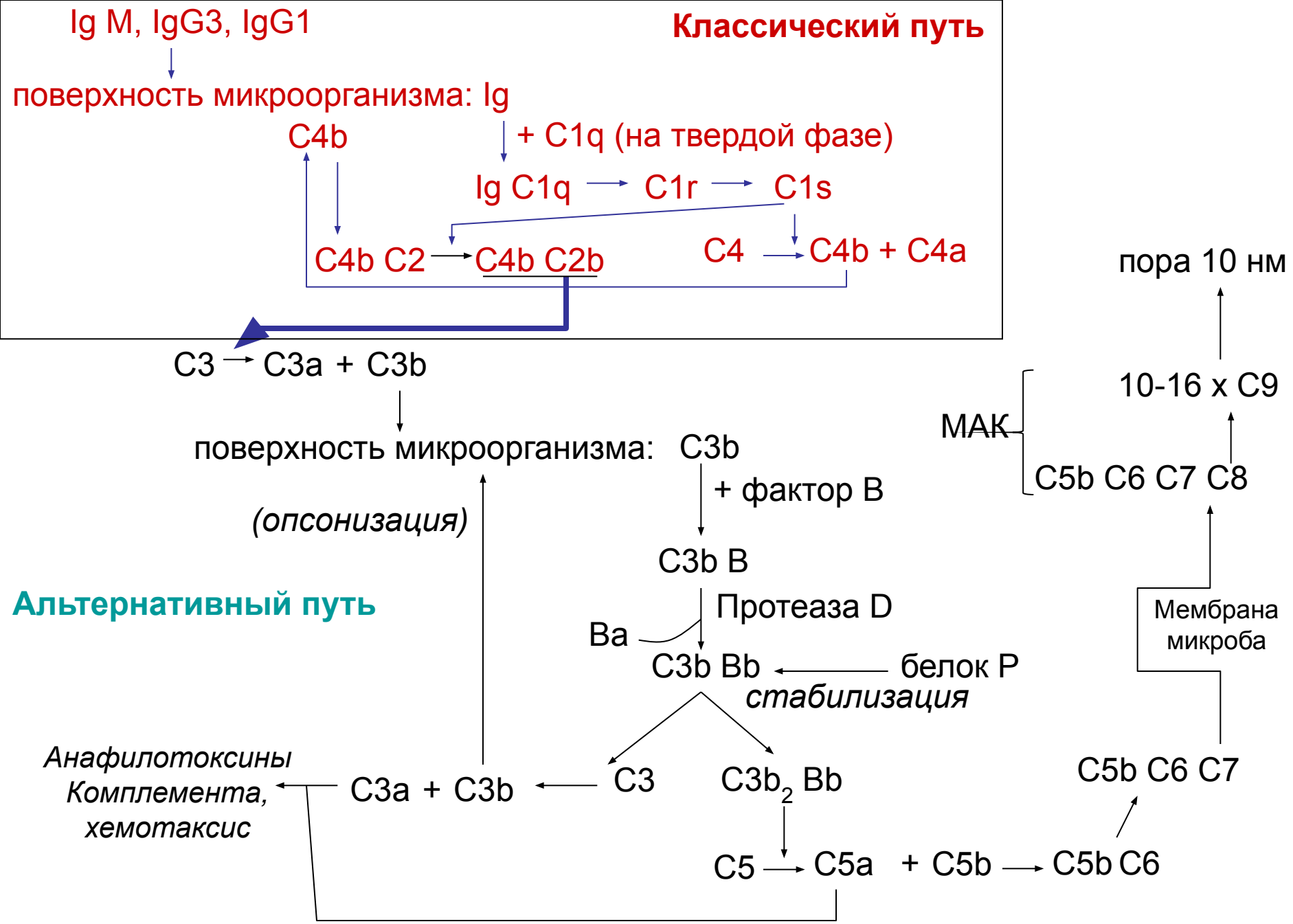
2.2 - клеточная (клетки, способные к фагоцитозу: некоторые лейкоциты и макрофаги).

* - 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
пора 10 нм
C3
C3a + C3b
10-16 x C9
МАК
C5b C6 C7 C8
поверхность микроорганизма: C3b
+ фактор B
(опсонизация)
C3b B
Альтернативный путь
Протеаза D
Ba
Мембрана микроба
C3b Bb
белок P
стабилизация
Анафилотоксины Комплемента, хемотаксис
C3a + C3b
C3
C3b2 Bb
C5b C6 C7
C5
C5a
+ C5b
C5b C6

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-ассоциированнная протеаза

↓

C4 → C4b + C4a

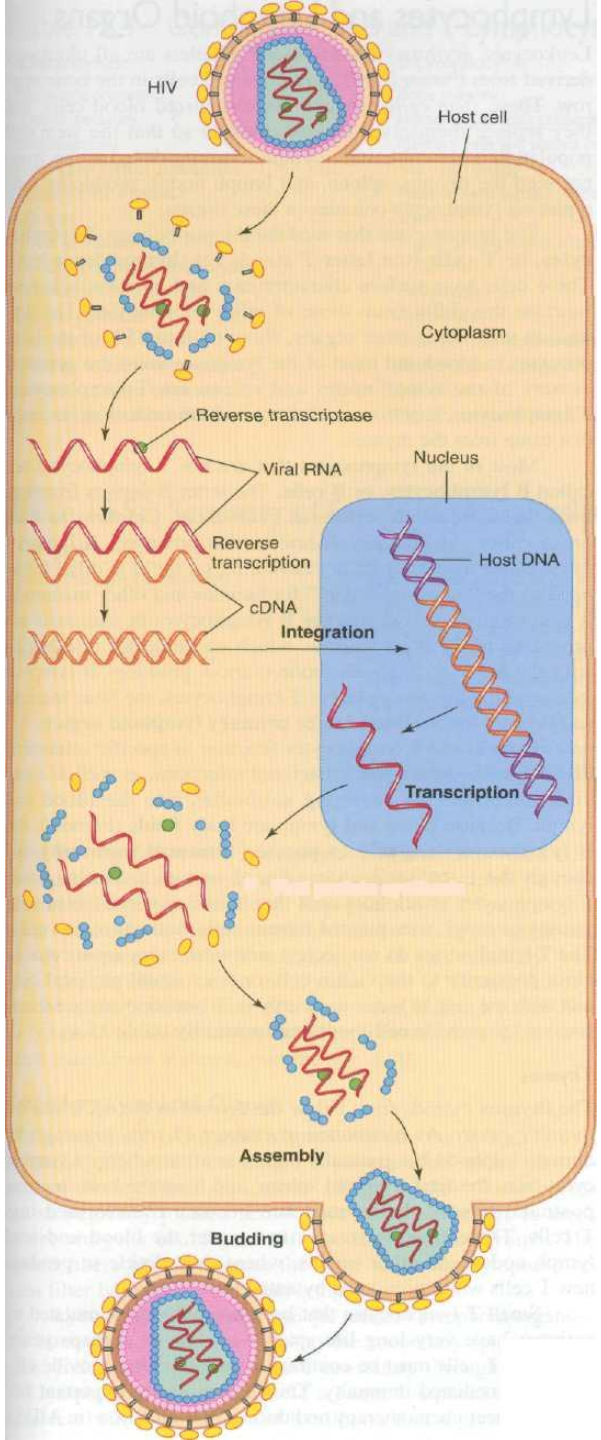
Белки острой фазы (печень) ← TNF, ИЛ-1, ИЛ-6 ← Моноциты, макрофаги…

2-3 дня

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 NK
- 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)

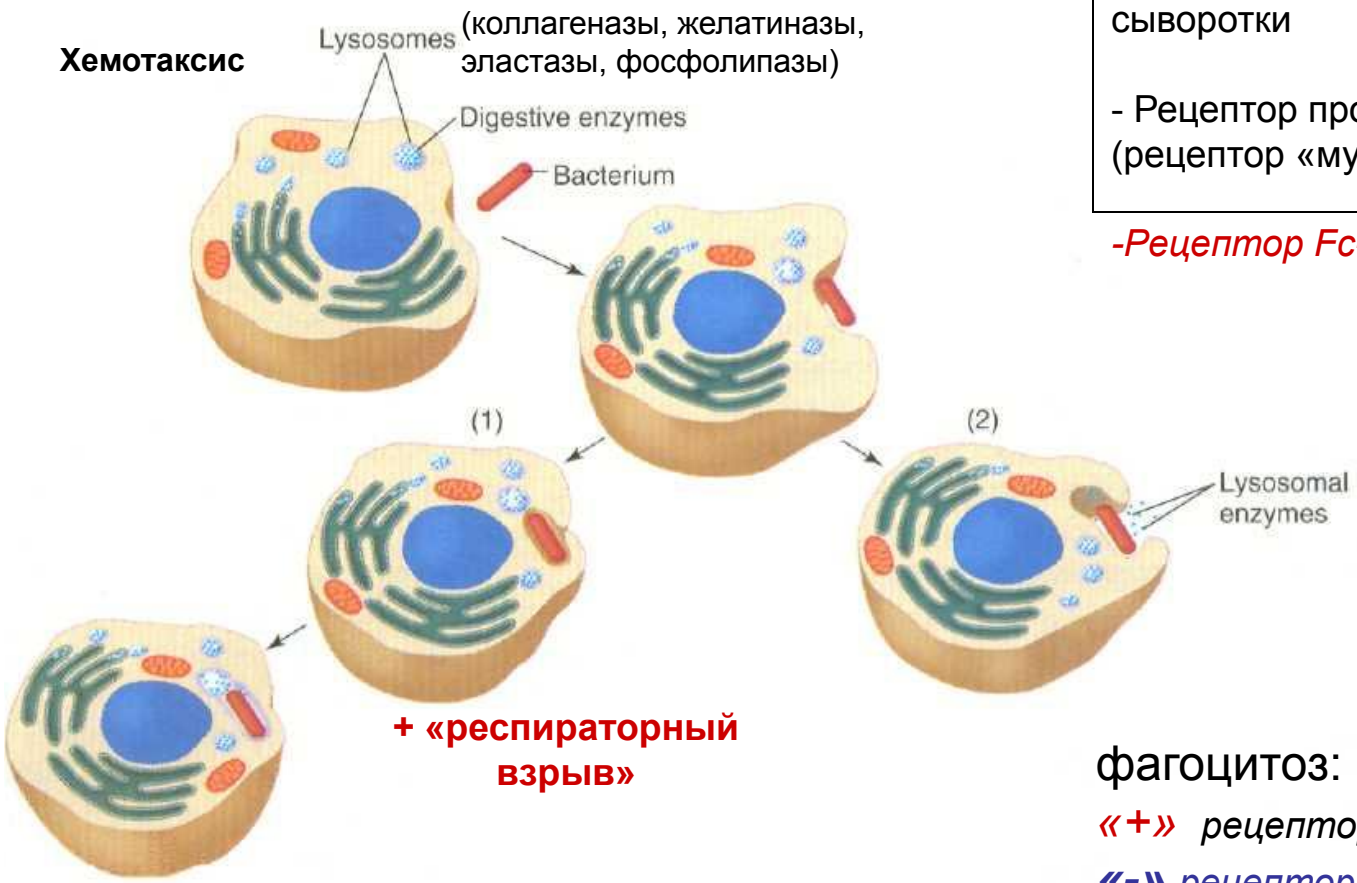
- Рецептор (CD14) комплексов бактериальных липополисахаридов с липополисахаридсвязывающим протеином сыворотки

- Рецептор производных сиаловых кислот (рецептор «мусора»)

-Рецептор Fc-фрагментов Ig G

1882 г. Мечников

Хемотаксис

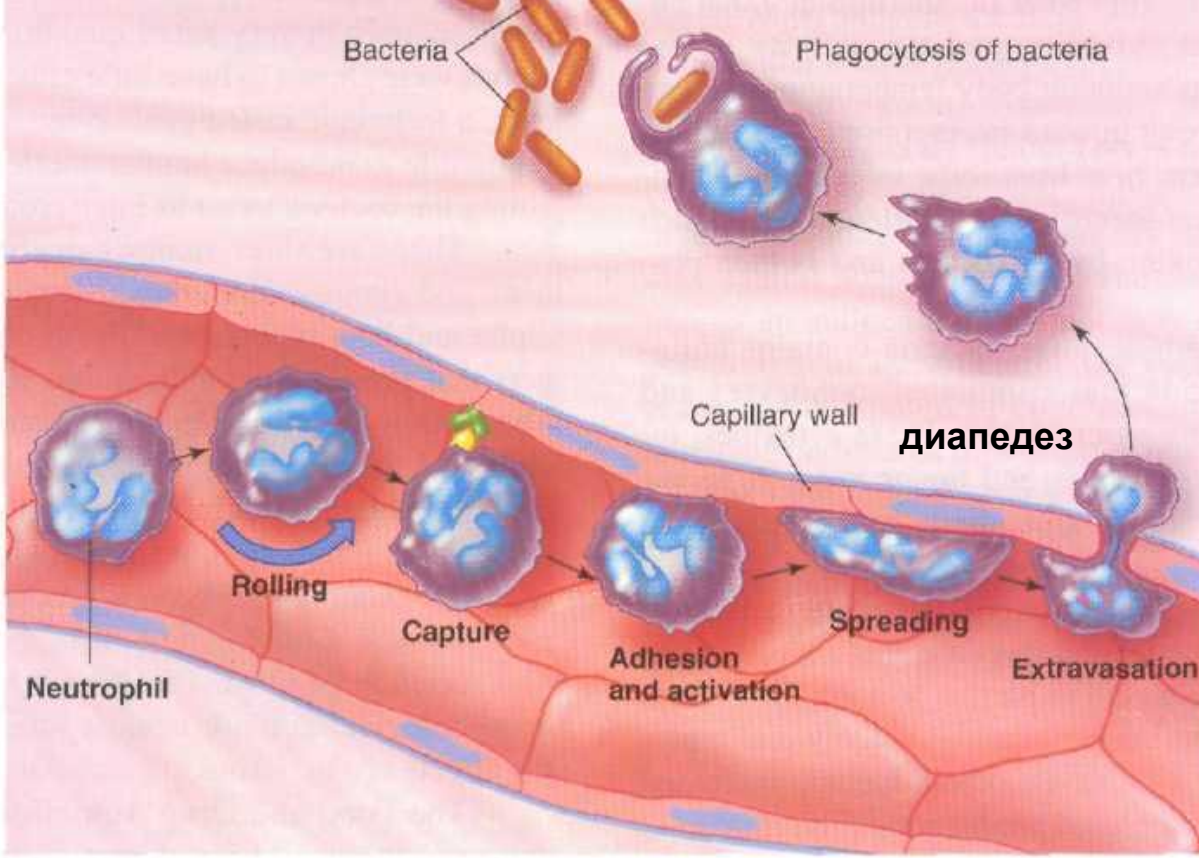


+ «респираторный взрыв»

фагоцитоз:

«+» рецепторы интерферона γ, TNF

«-» рецепторы IL-10

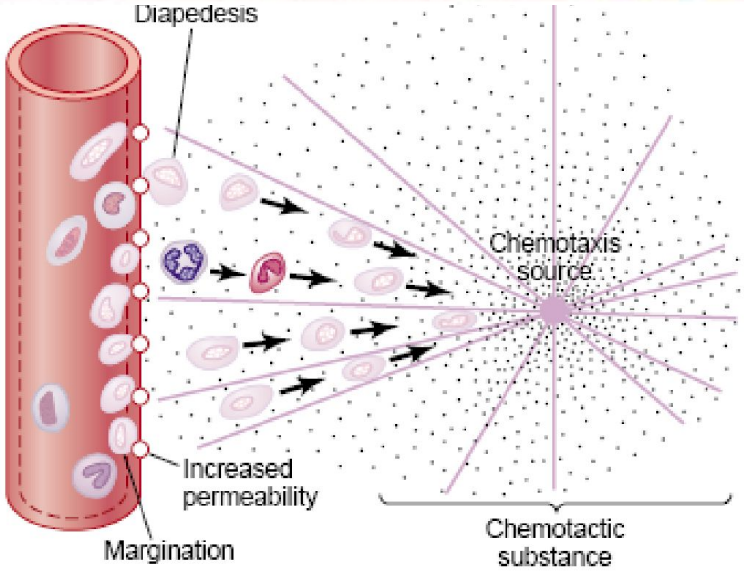


Нейтрофилы:
– 60-70% лейкоцитов
- первыми бросаются в очаг

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.

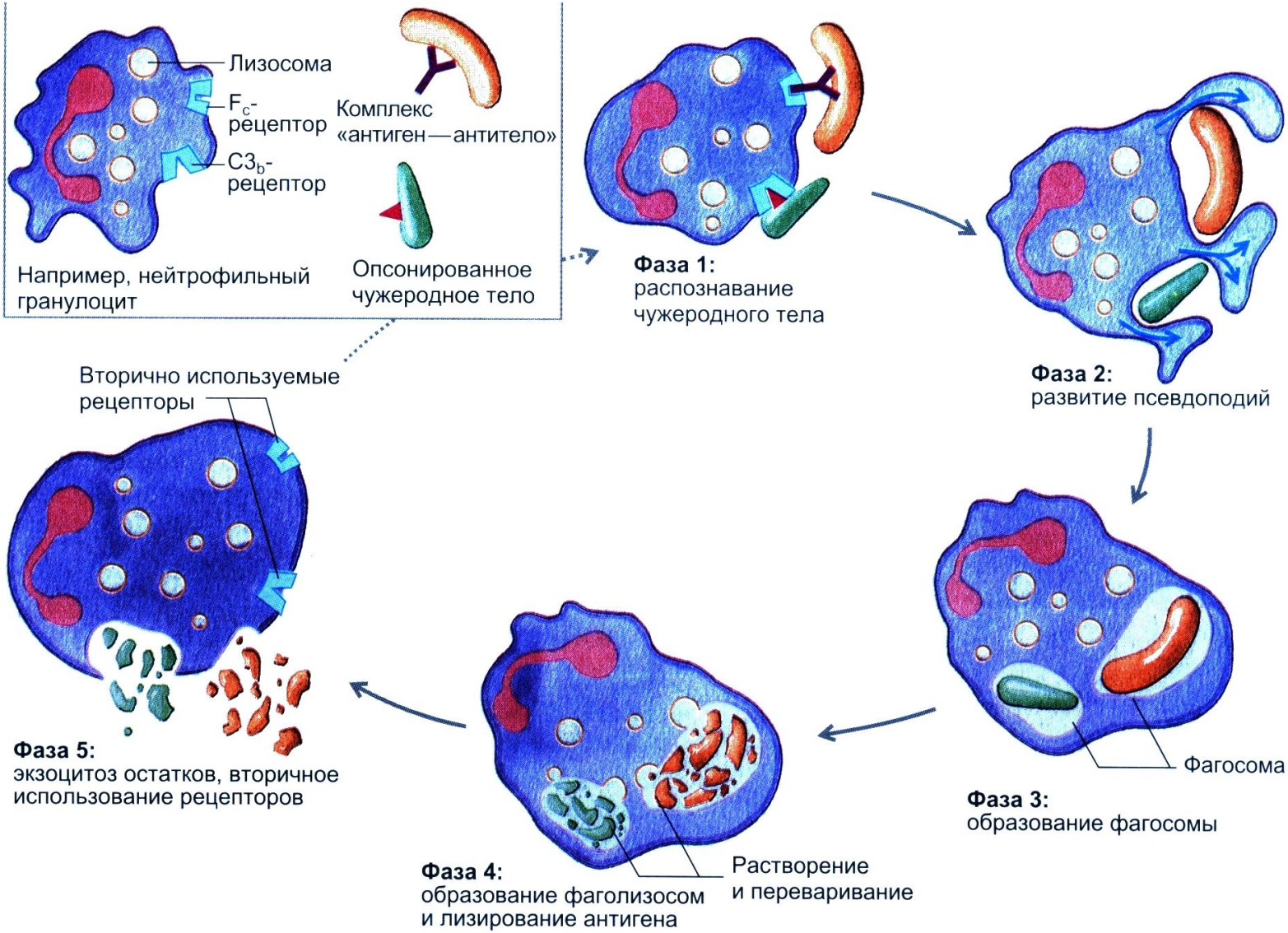
Пристеночная фракция - это нейтрофилы, прикрепленные к эндотелию



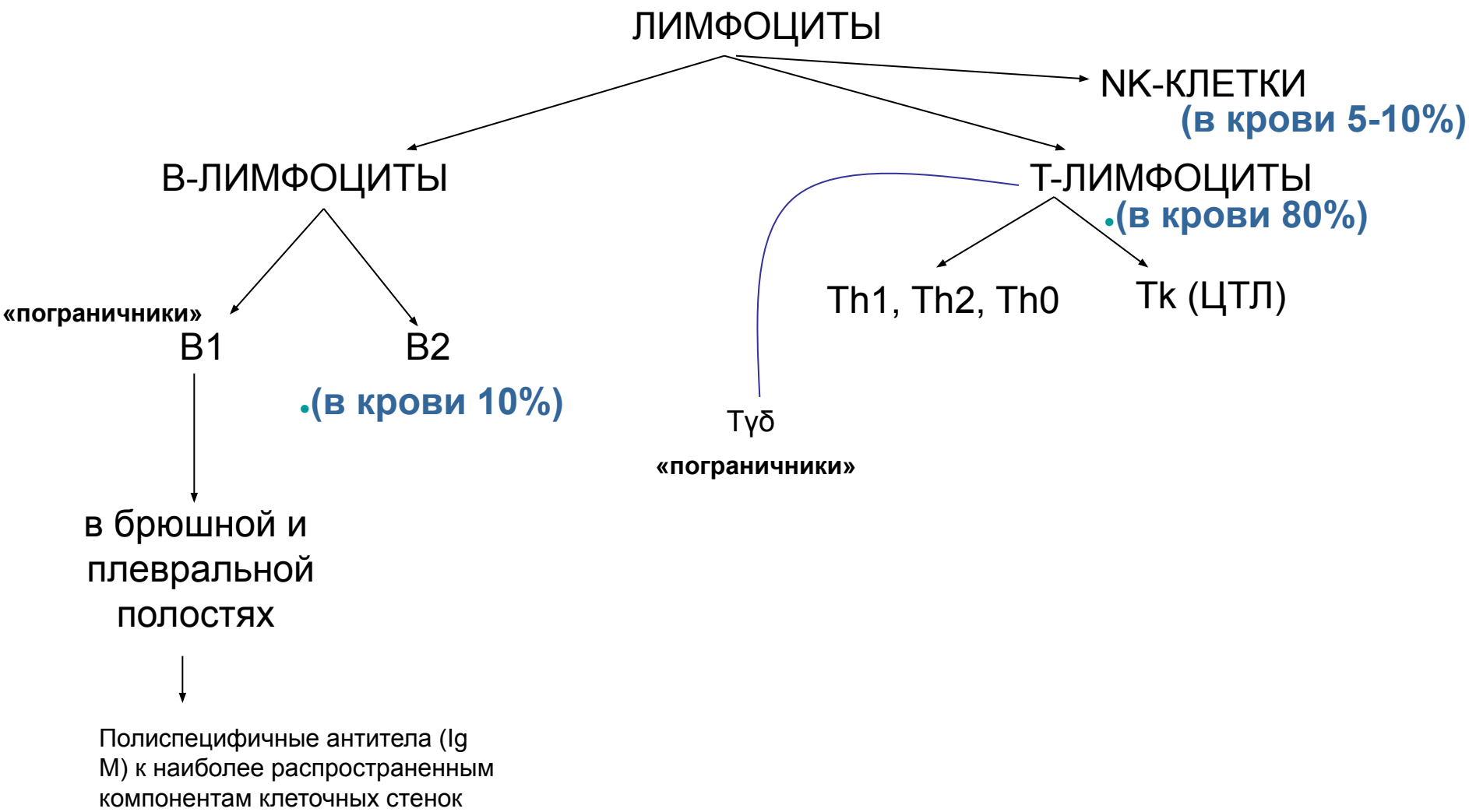
адгезию нейтрофилов обеспечивают:

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

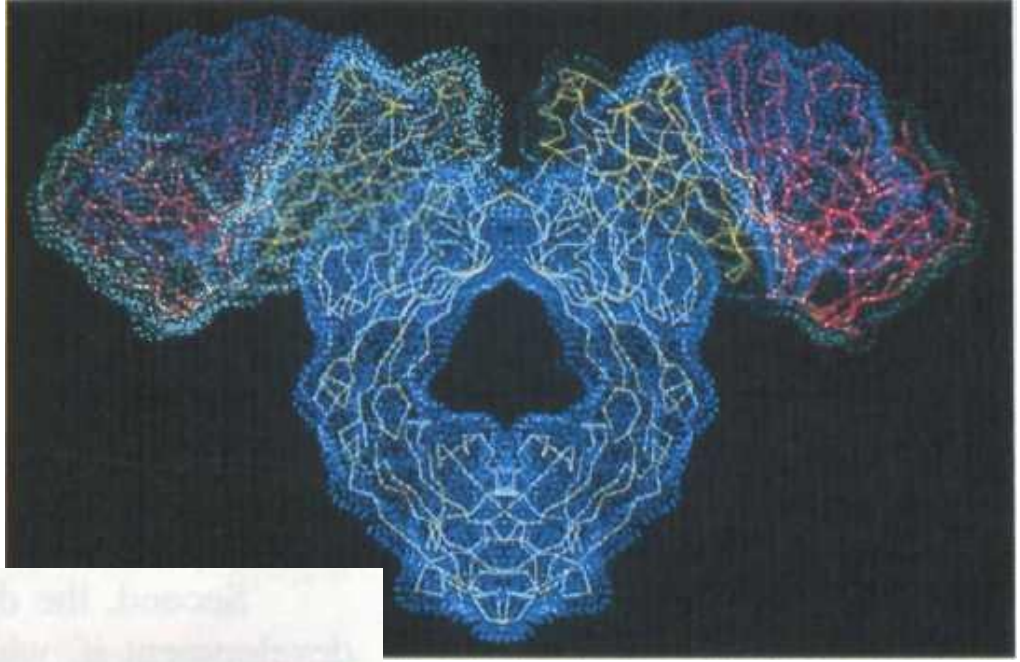
- прочно фиксируются к эндотелию с помощью своих **интегринов** (стимулируют хемоаттрактанты, образующиеся при повреждении тканей, или продукты жизнедеятельности бактерий)

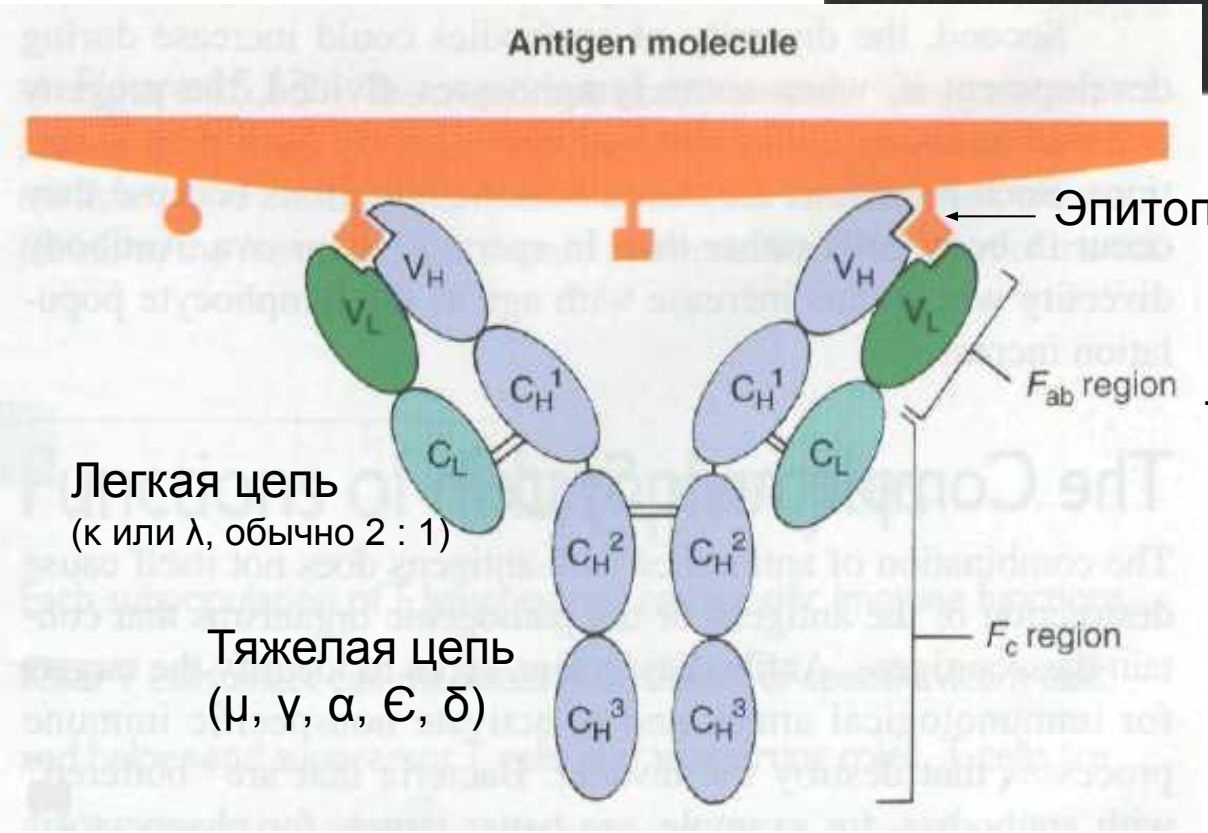

Лизосома
F_c-рецептор
$C3_b$-рецептор
Комплекс «антиген—антитело»
Например, нейтрофильный гранулоцит
Опсонированное чужеродное тело
Фаза 1: распознавание чужеродного тела
Фаза 2: развитие псевдоподий
Фаза 3: образование фагосомы
Фагосома
Фаза 4: образование фаголизосом и лизирование антигена
Растворение и переваривание
Вторично используемые рецепторы
Фаза 5: экзоцитоз остатков, вторичное использование рецепторов

Специфическая система защиты организма – собственно иммунитет.



Способны связываться
с нативными антигенами





Эпитоп (5-7 а/к)

линейный конформационный

Легкая цепь
(к или λ, обычно 2 : 1)

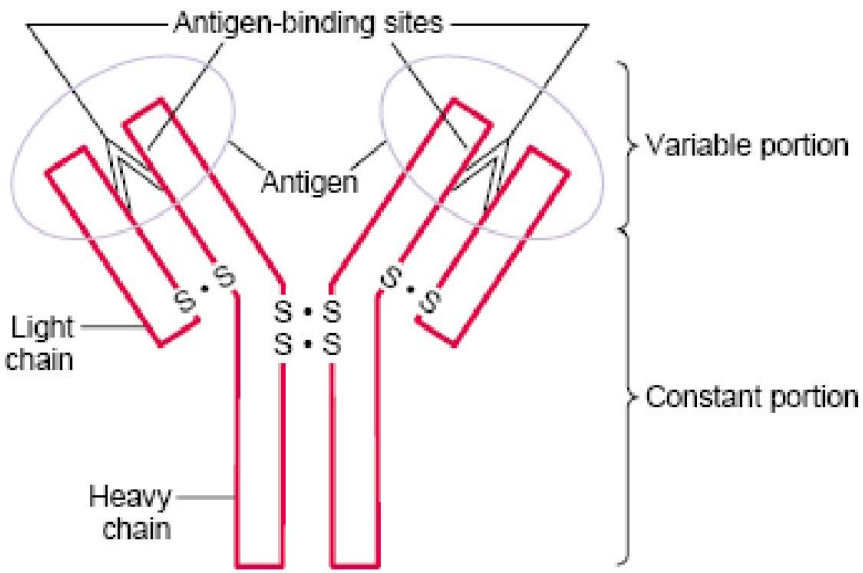
Тяжелая цепь
(μ, γ, α, Є, δ)

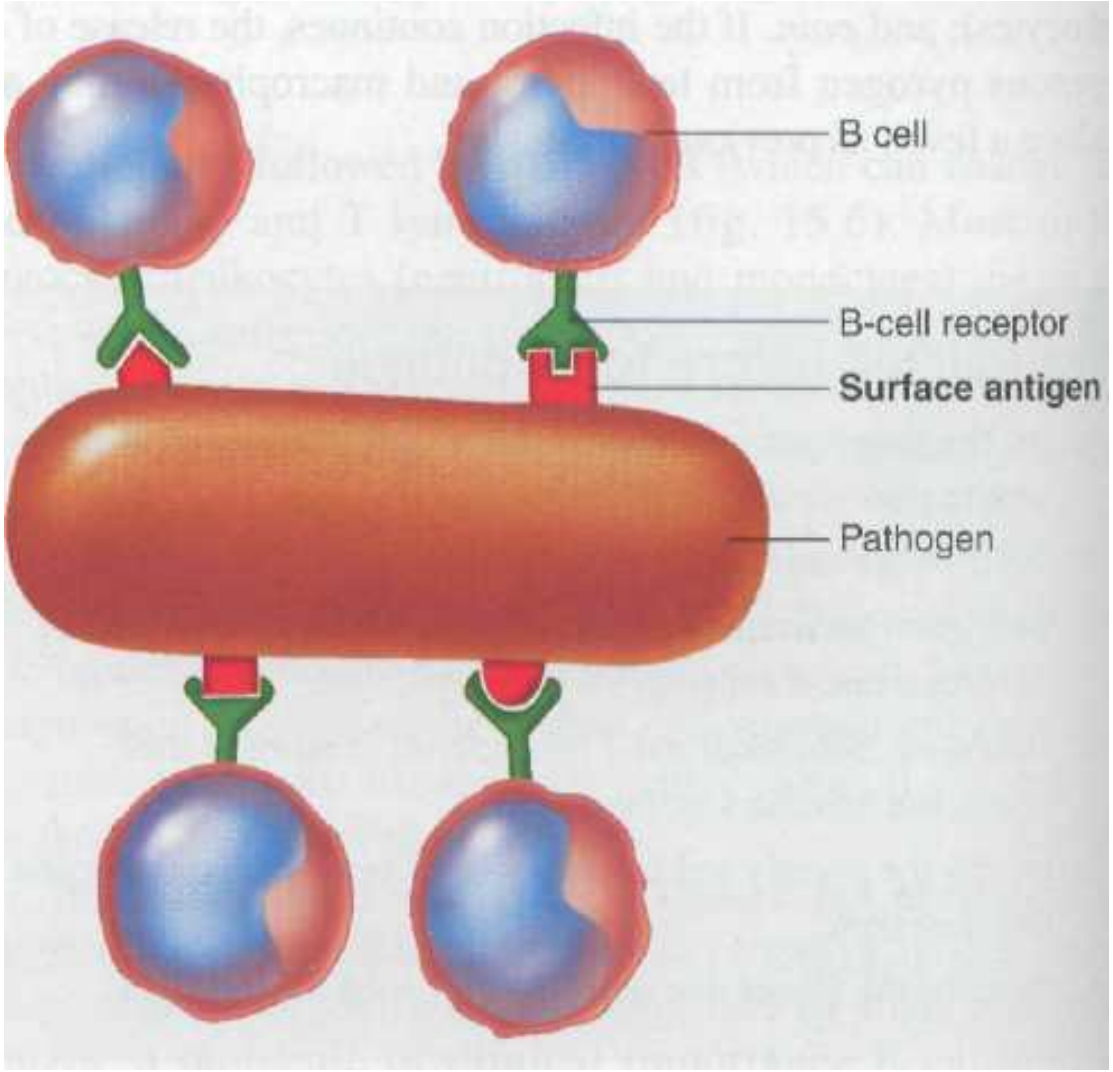
IgG 1-4	80%	Main form of antibodies in circulation: production increased after immunization; secreted during secondary response
Пассивная иммунизация новорожденных		
IgA 1-2	13%	Main antibody type in external secretions, such as saliva and mother's milk
димер в экзосекретах		
IgE		Responsible for allergic symptoms in immediate hypersensitivity reactions
IgM		Function as antigen receptors on lymphocyte surface prior to immunization; secreted during primary response
пентамер	6%	
IgD		Function as antigen receptors on lymphocyte surface prior to immunization; other functions unknown

В- Лимфоцит

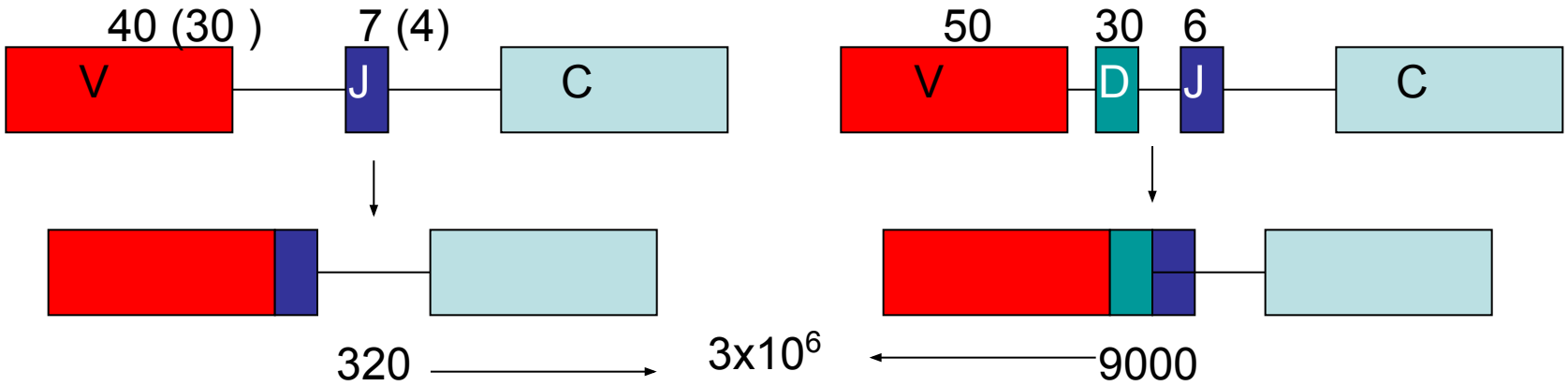
Ig M,D ⟶ Ig G, E, A

в ходе иммунного ответа




B cell
B-cell receptor
Surface antigen
Pathogen

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%

Иммуногенез –

периферические лимфоидные органы (додифференцировка)

Зрелая неиммунная В-клетка (3-8 недель)

в фолликулах

↓

распознание антигена

↓

I) Пролиферация: лимфобласт

↓ *

II) Превращение в плазматическую клетку / В-клетку памяти **Ig G, E, A**

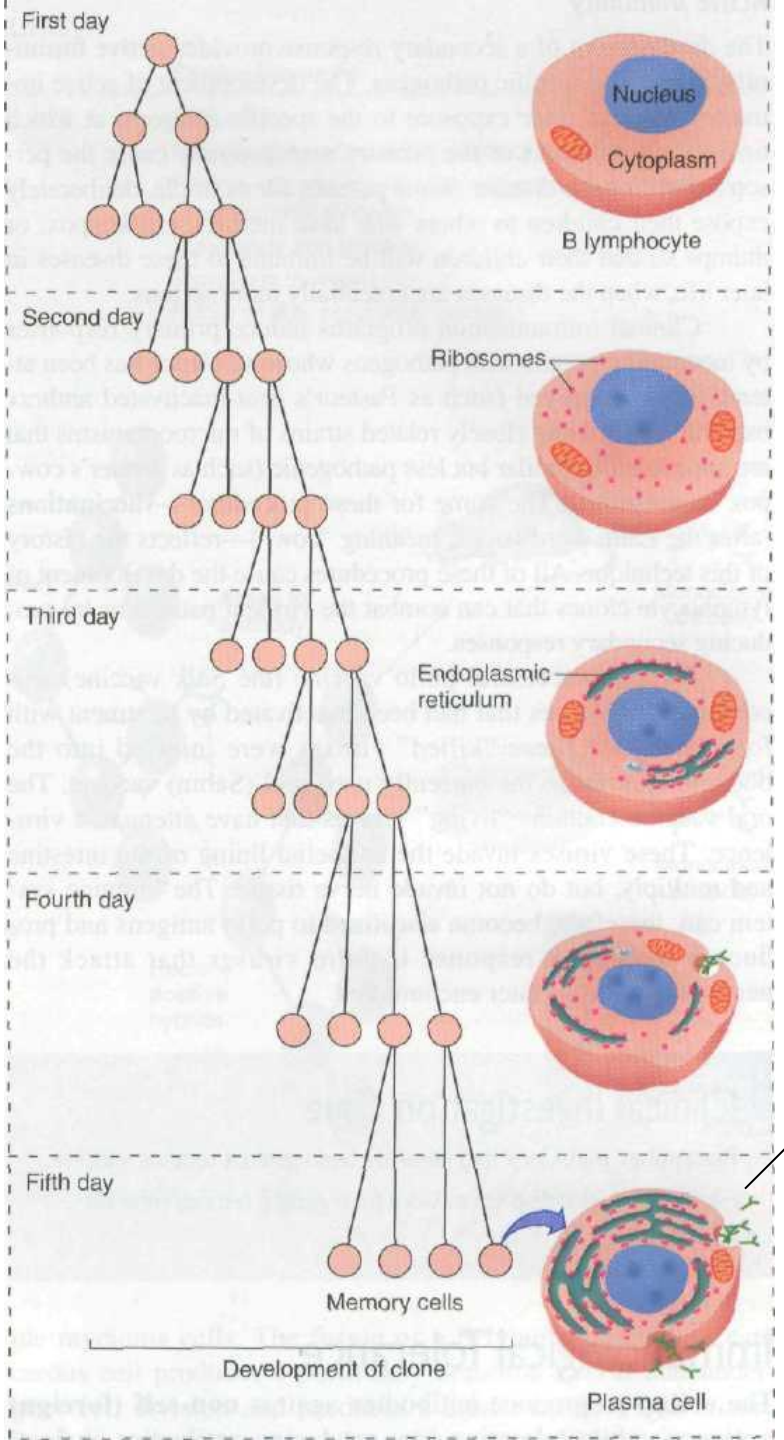
большие дозы антигена (без адекватного взаимодействия с Th)

↓

- ареактивность (анергия),

Толерантность

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



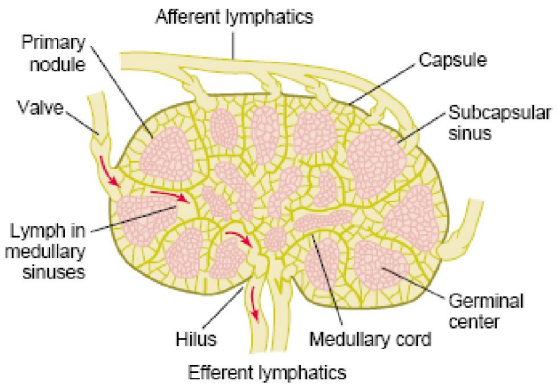


Figure 33–3

Клетки памяти

↑

Гипермутагенез

↑

Фолликулярные дендритные клетки

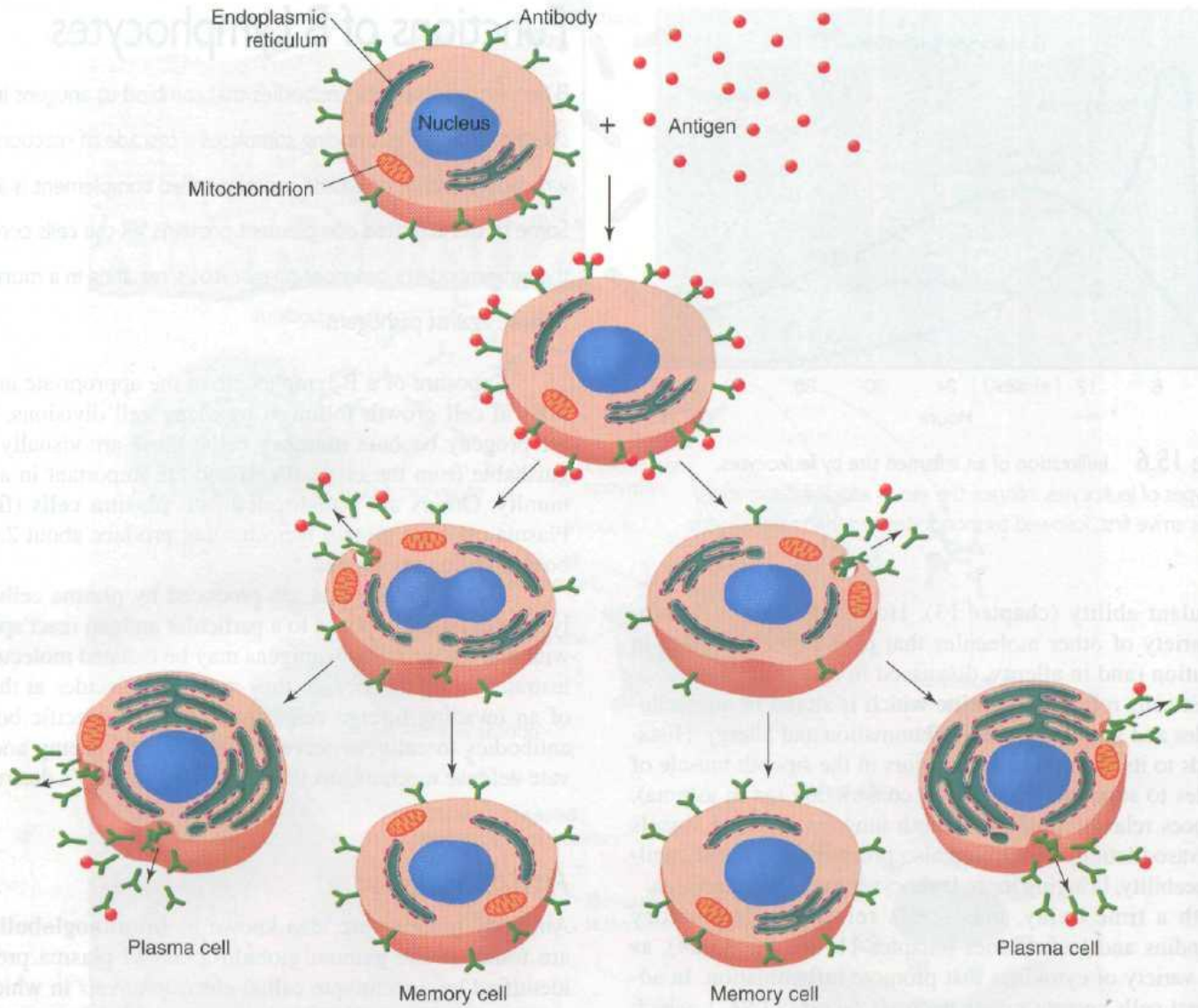
↑

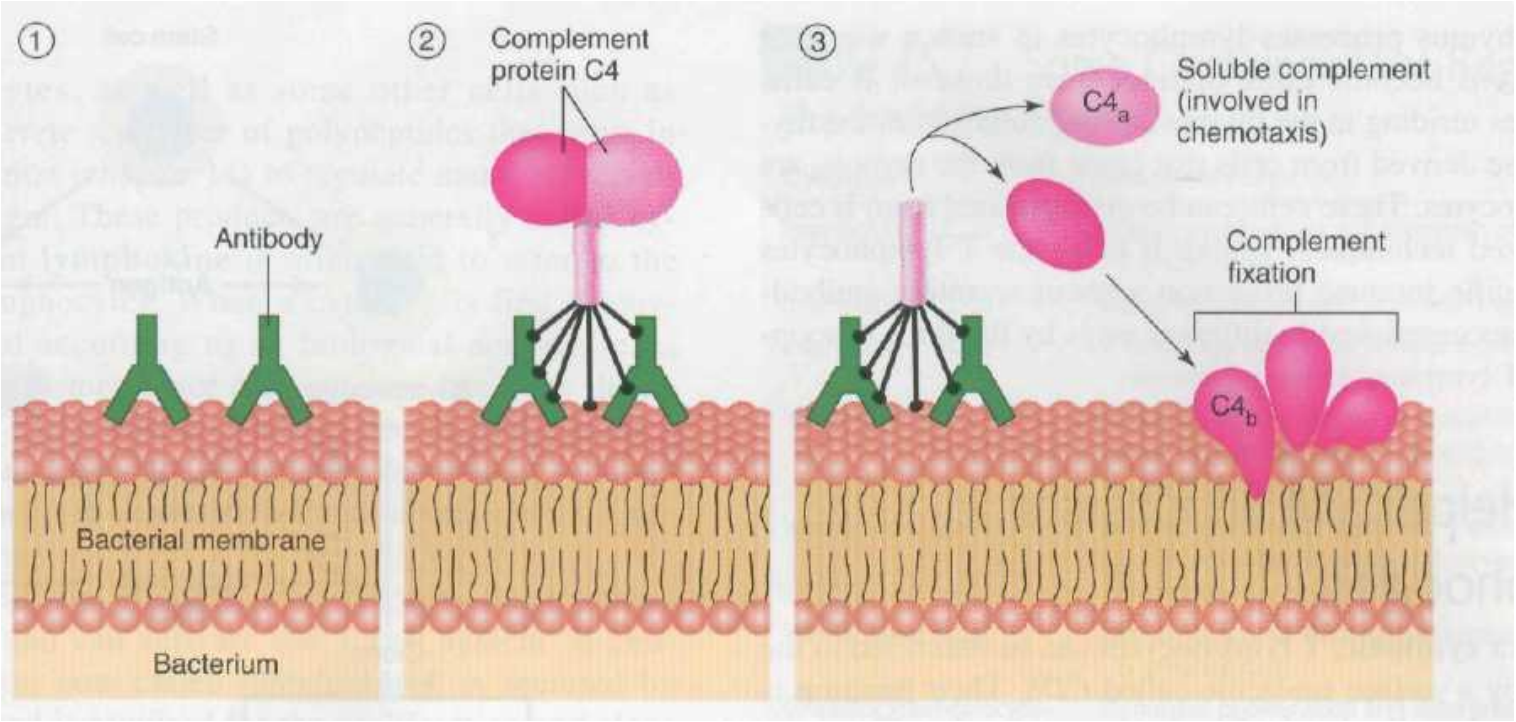
а/т «внутреннего пользования»

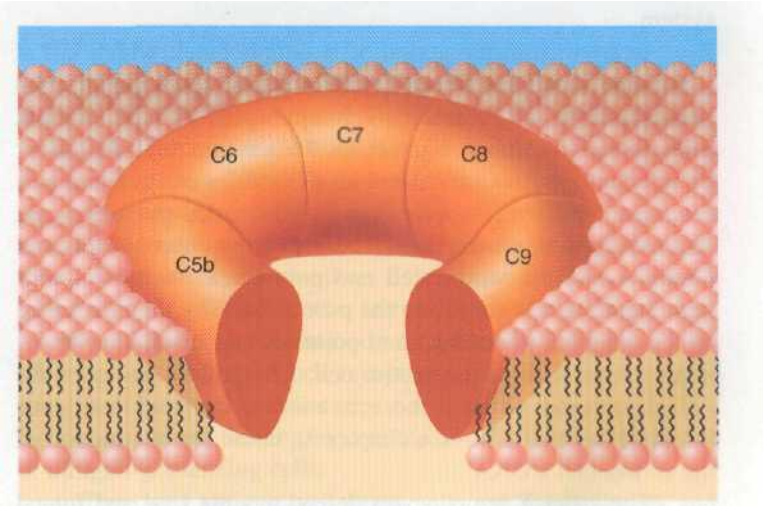
↑

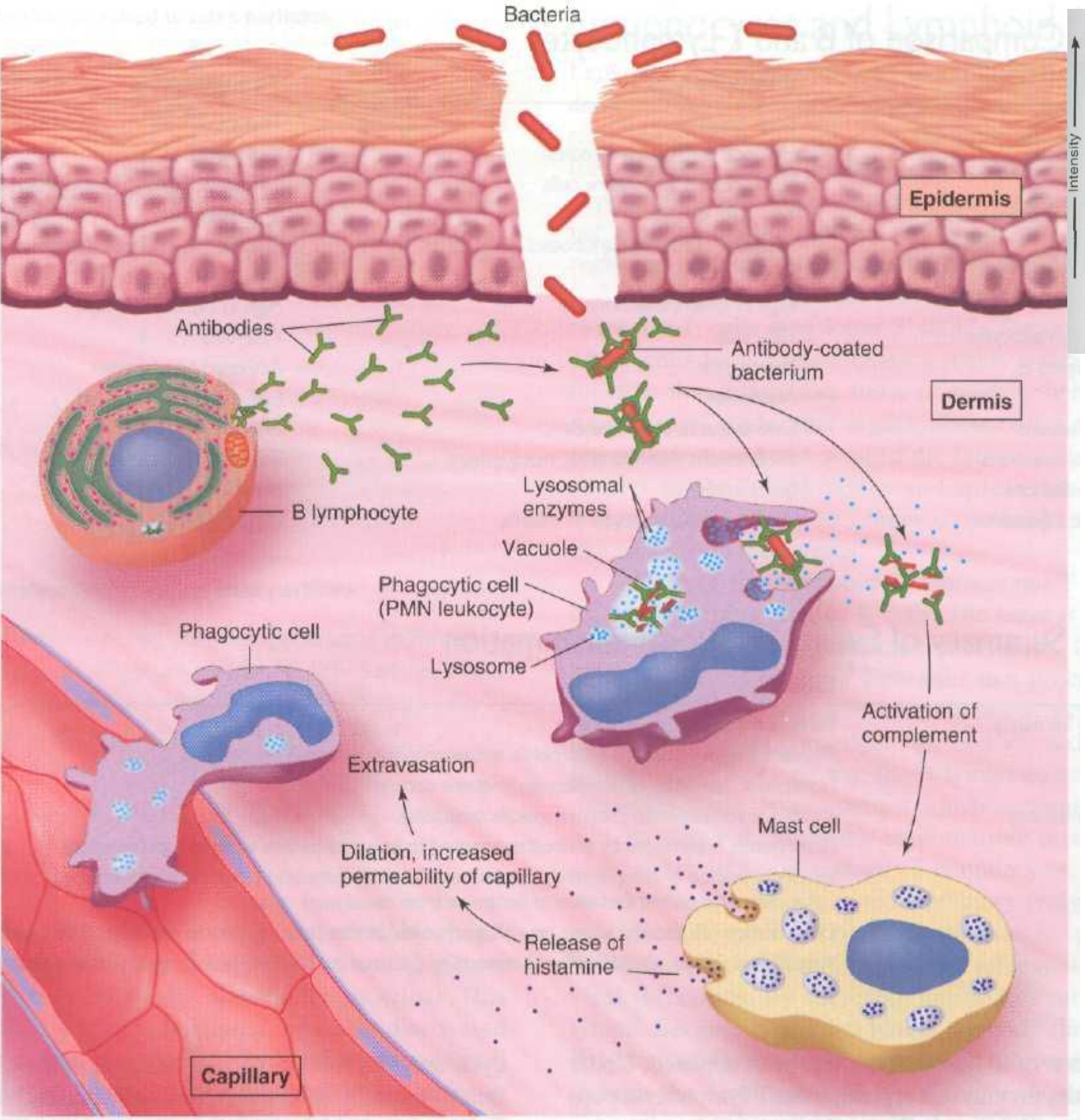
Первые плазматические клетки остаются в лимфатическом узле

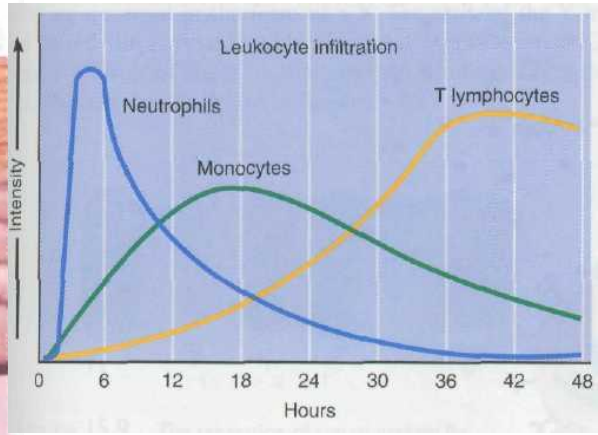
Мигрируют в ККМ и эпителиальные ткани (4 недели продуцируют а/т)

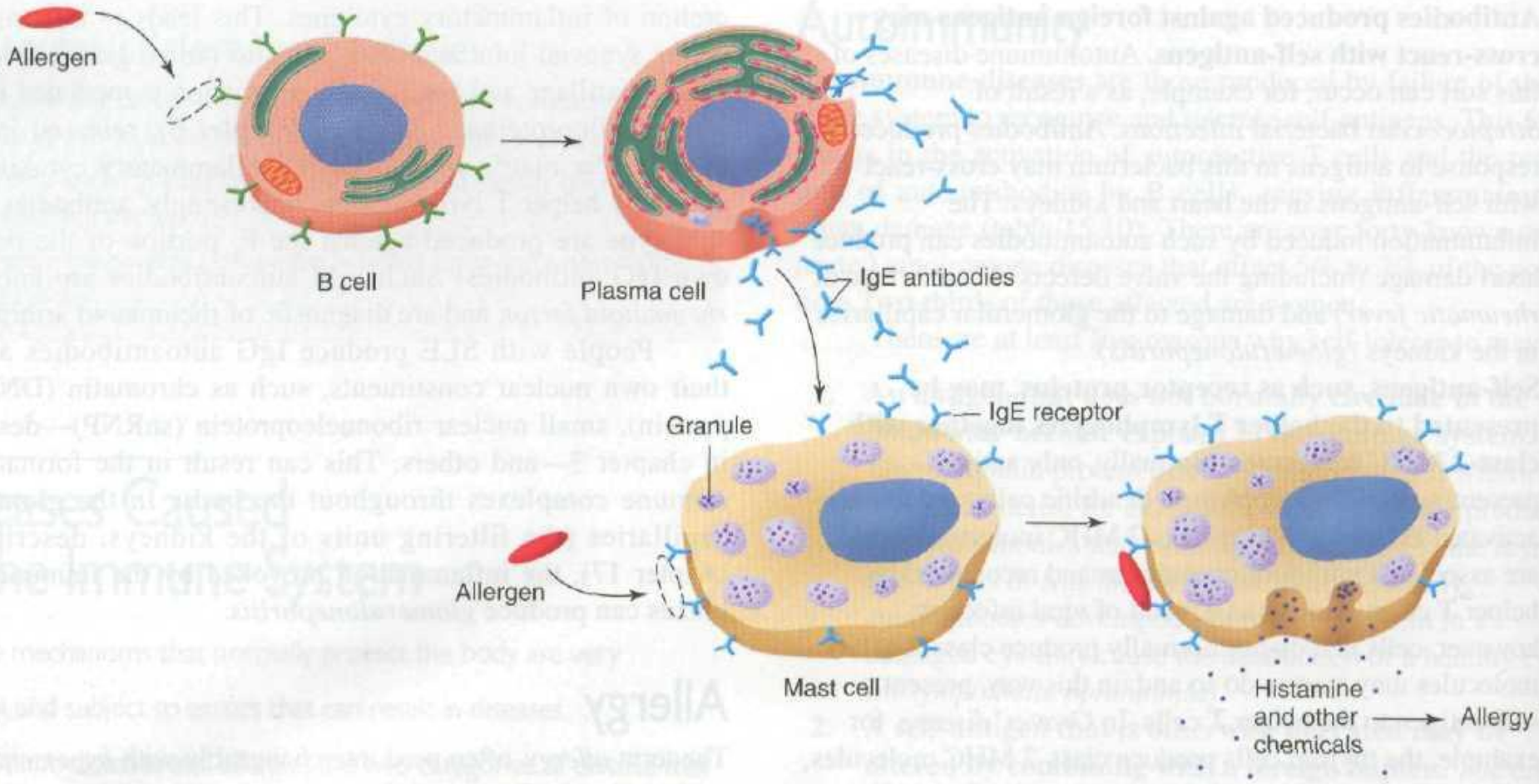

Endoplasmic reticulum
Antibody
Nucleus
+
Antigen
Mitochondrion
Plasma cell
Memory cell
Memory cell
Plasma cell


1
2
Complement protein C4
3
Soluble complement (involved in chemotaxis)
$C4_a$
Antibody
Complement fixation
$C4_b$
Bacterial membrane
Bacterium

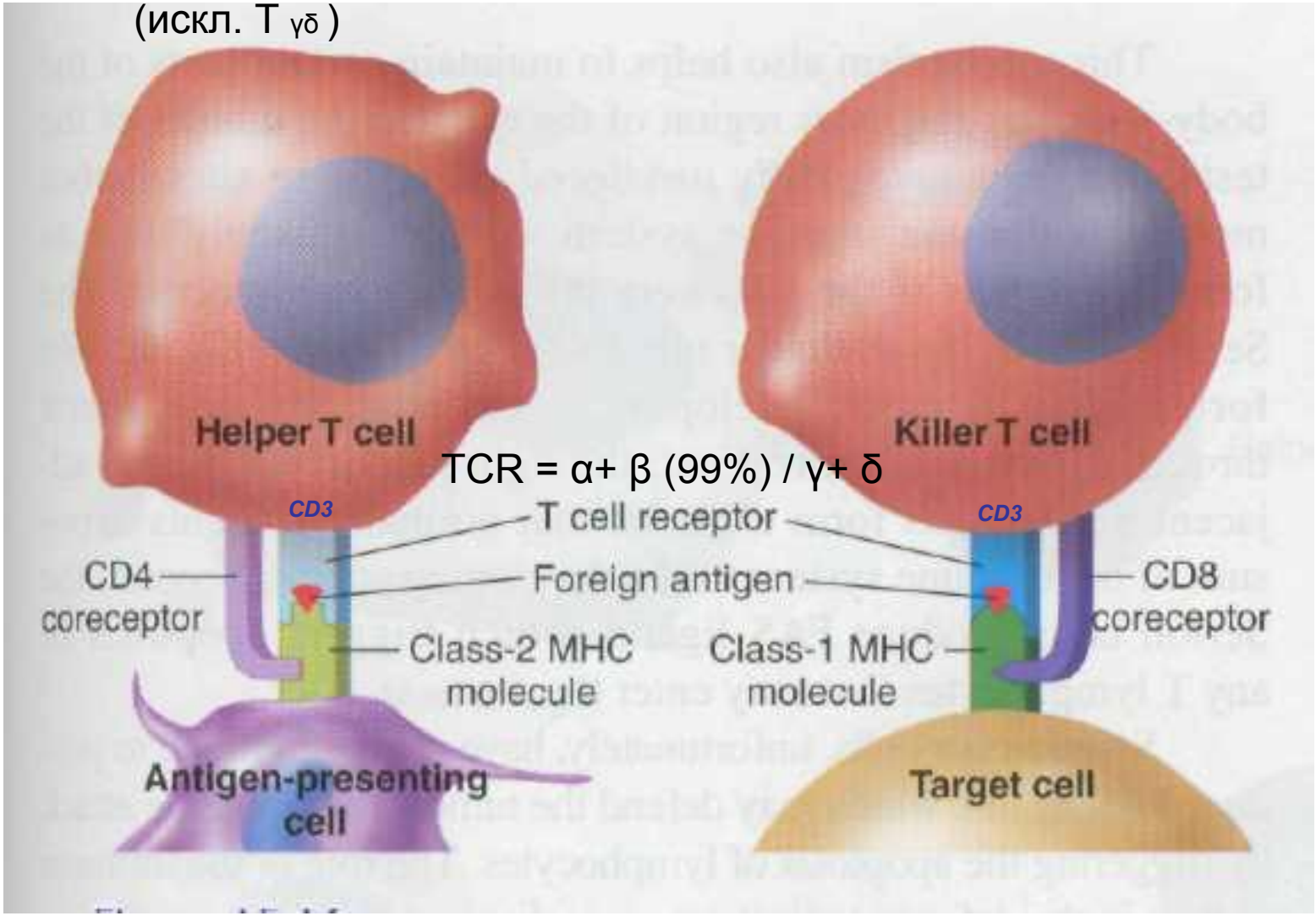

C6
C7
C8
C5b
C9


Bacteria
Epidermis
Antibodies
Antibody-coated bacterium
Dermis
B lymphocyte
Lysosomal enzymes
Vacuole
Phagocytic cell (PMN leukocyte)
Lysosome
Phagocytic cell
Activation of complement
Extravasation
Mast cell
Dilation, increased permeability of capillary
Release of histamine
Capillary


Leukocyte infiltration
Neutrophils
T lymphocytes
Monocytes
Intensity
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Hours


Allergen
B cell
Plasma cell
IgE antibodies
Granule
IgE receptor
Allergen
Mast cell
Histamine
and other
chemicals
Allergy

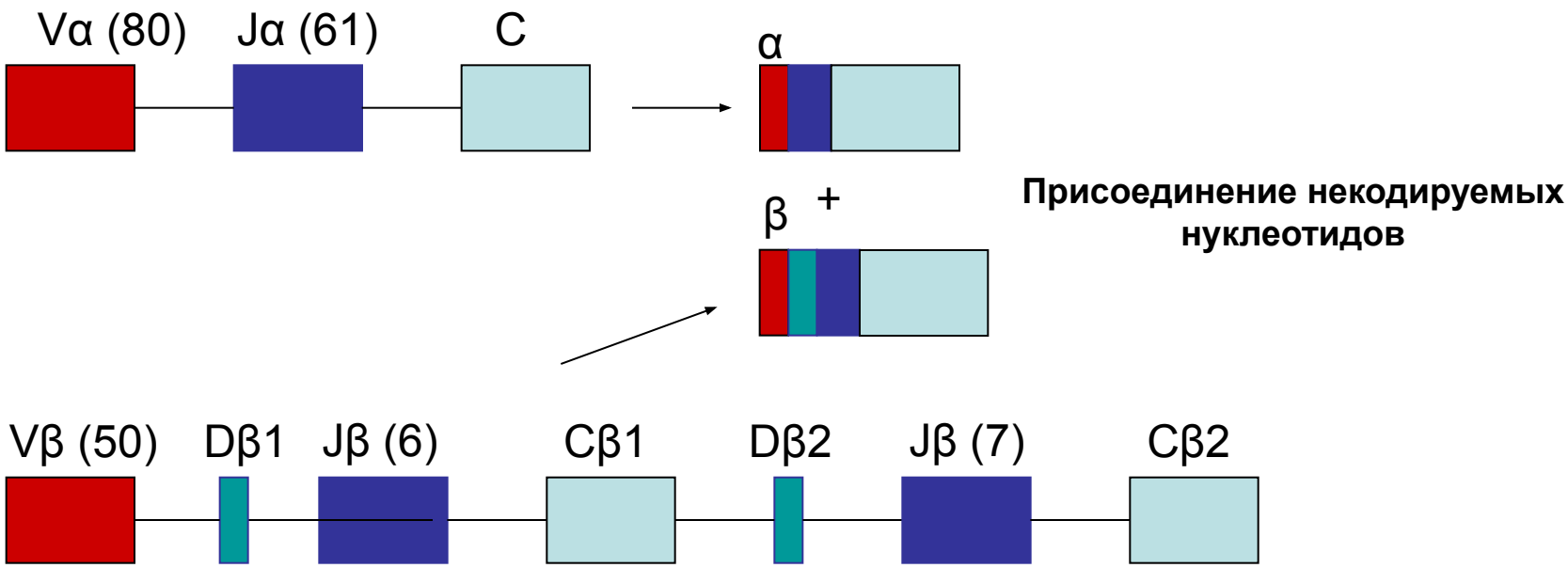
TCR – не способен распознавать нативные антигены
(искл. T $_{\gamma\delta}$)



Двойное распознавание (Цинкернагель и Дохерти, Nature 1974)
(«МНС- рестрикция Т лимфоцитов»)

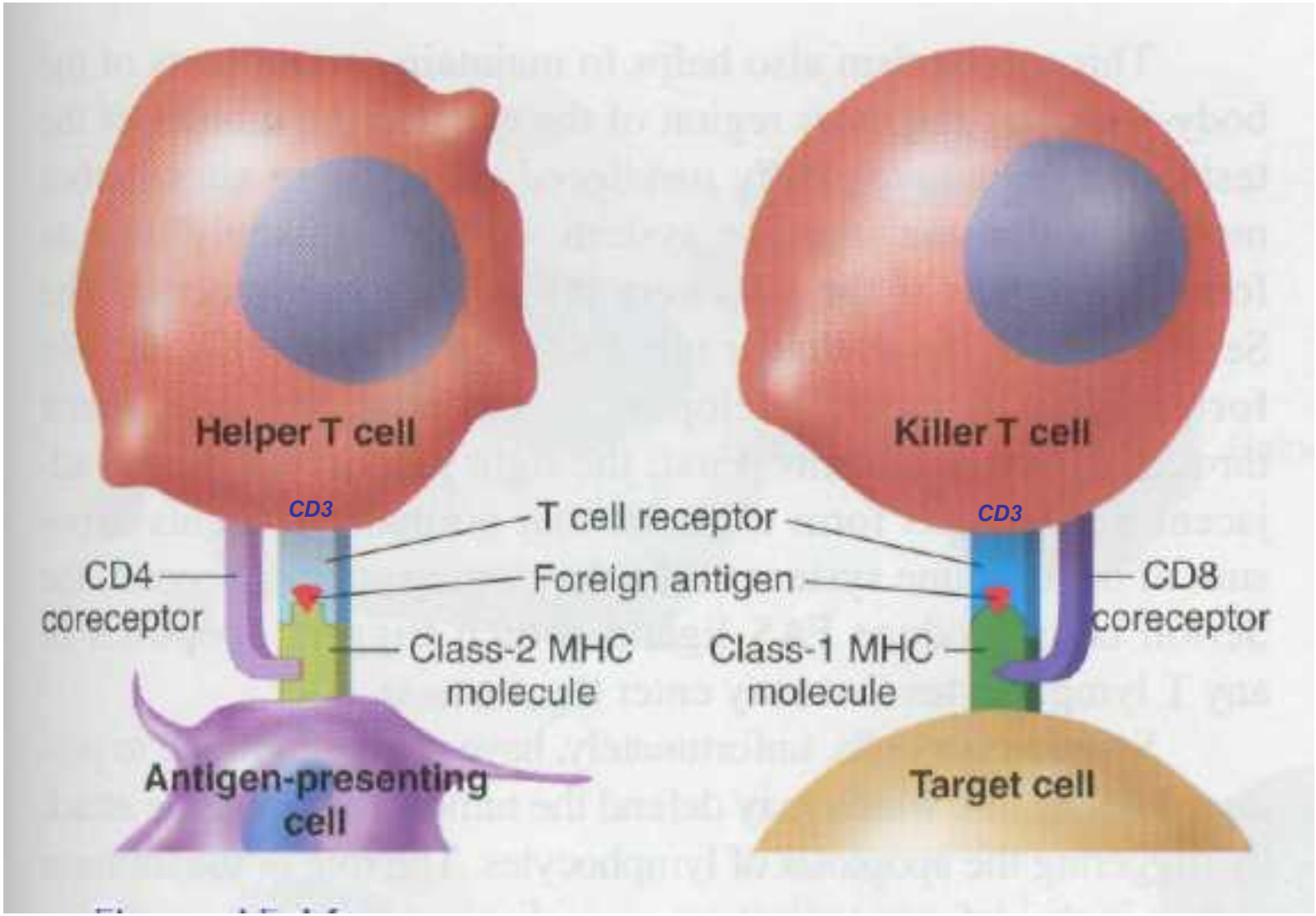
МНС – представляют антиген

Гены α- и β- цепей TCR



Возможно $10^{16\text{-}18}$ вариантов TCR

CD4 / CD8 – корецепторные молекулы Т лимфоцитов



Антиген презентирующие клетки

внеклеточные, везикулярные инфекции

MHC-I + MHC-II

эндотелий, эпителиальные клетки тимуса

Внутриклеточные, цитоплазматические

Все остальные

MHC-I (α+ β2 микроглобулин)

↓

Tk

<u>Профессиональные</u>

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

↓ Tk

↓ Th

↓

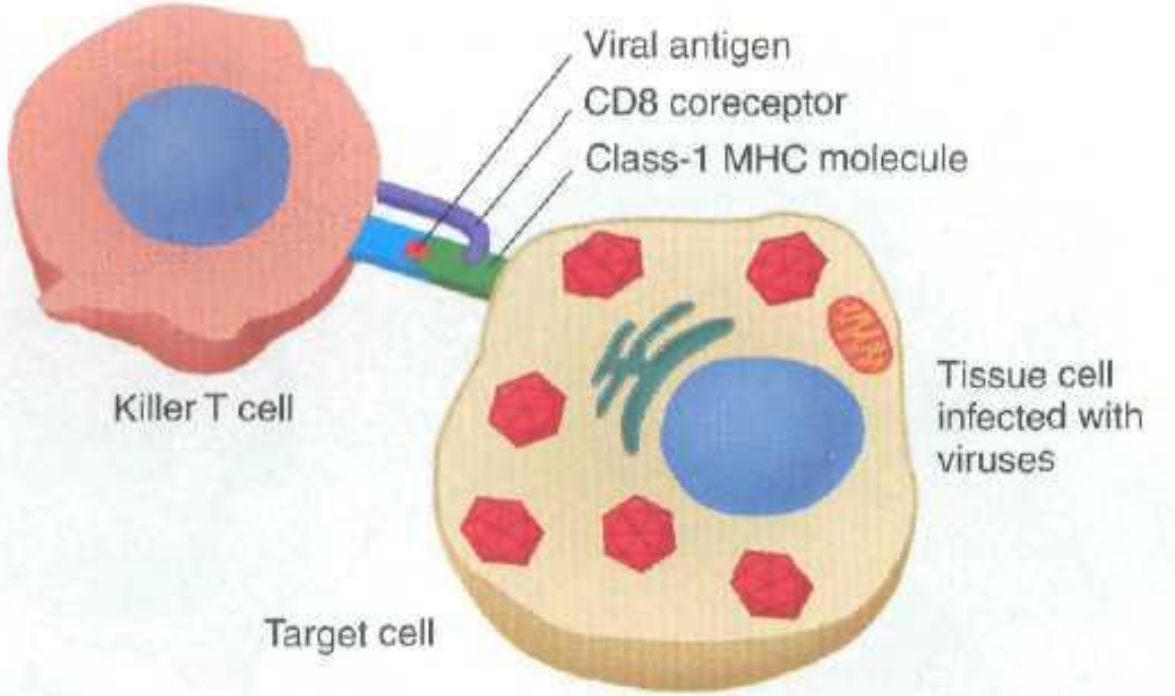
Иммунное отклонение – Th1 / Th2

Полиморфизм MHC – кодоминирование^
MHC-I – 3 + 3
MHC-II – 3 + 3

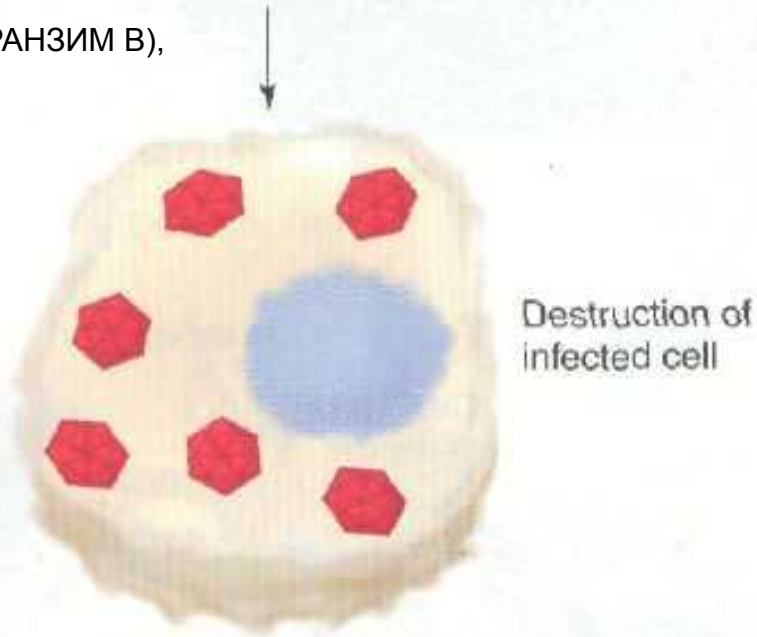
«Неклассические MHC» - CD1a,b,c,d,e (представляет углеводы, фосфолипиды..)

↓

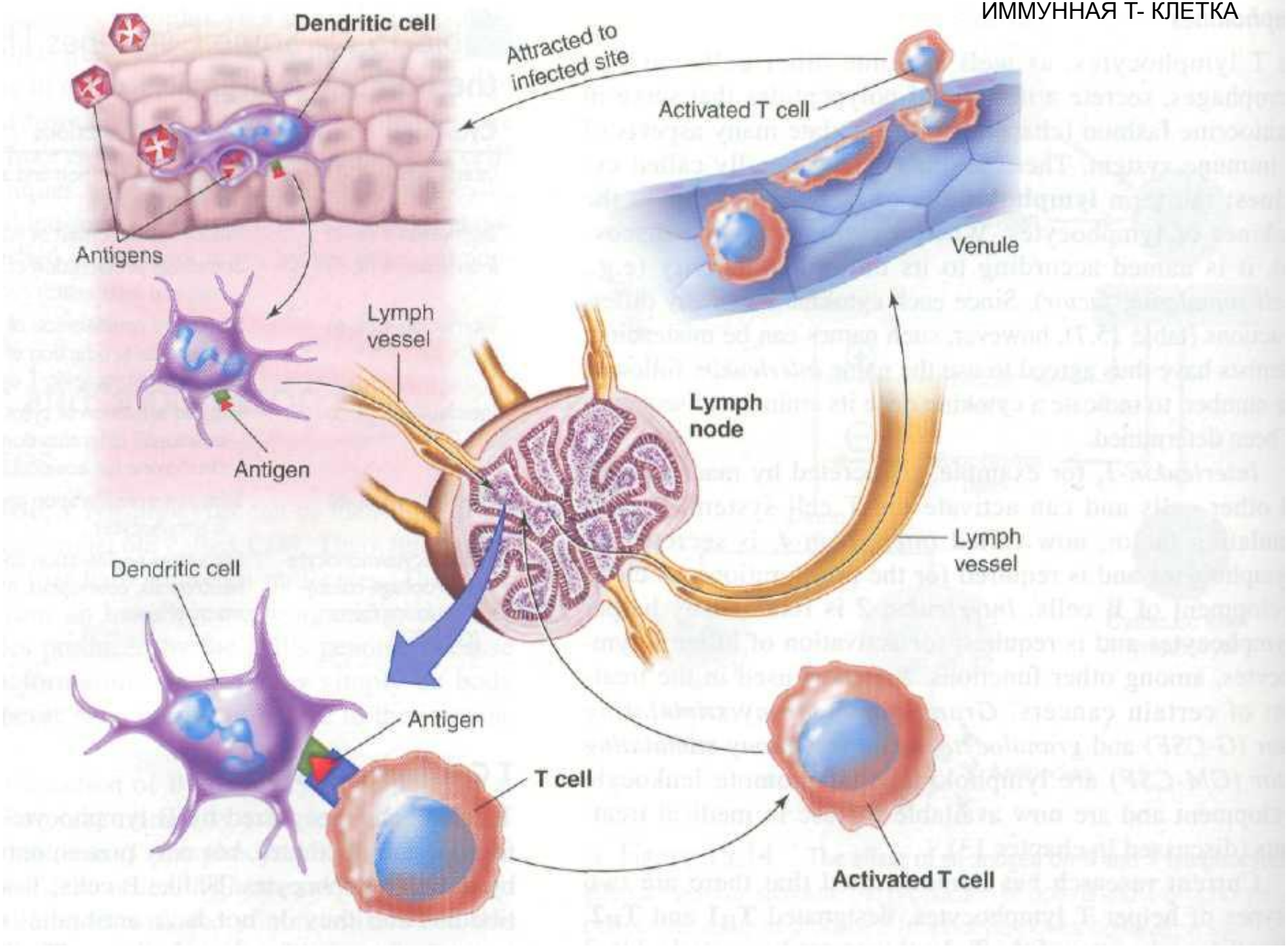
T αβ+, CD4-, CD8-, T γδ, CD4+, CD8+



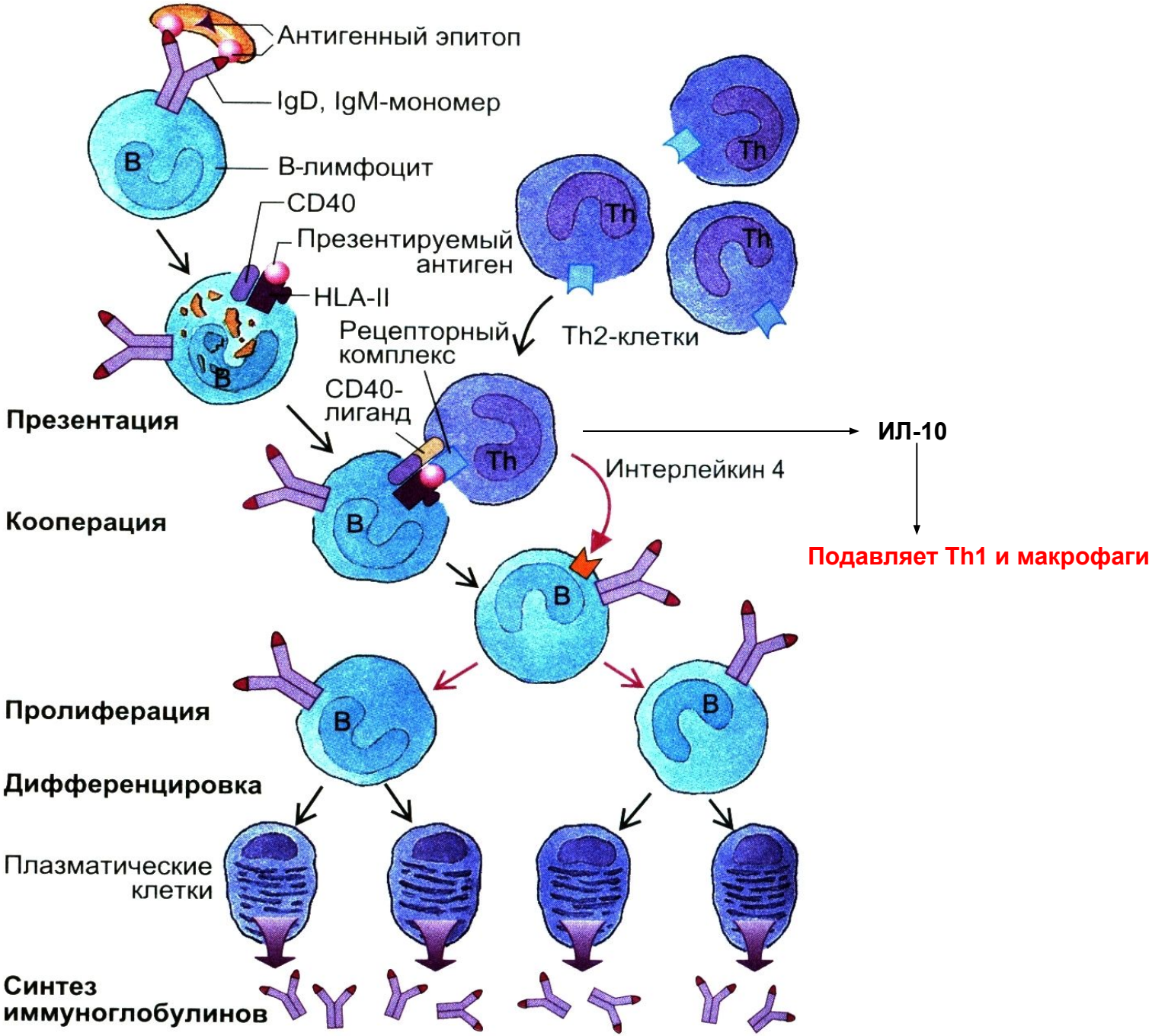
ПЕРФОРИНЫ, ПРОТЕАЗЫ (ГРАНЗИМ В),
FAS-ЛИГАНД (АПОПТОЗ)



ИММУННАЯ Т- КЛЕТКА



ТОЛЬКО ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ МИГРИРУЮТ ИЗ ПОКРОВОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ


Антигенный эпитоп
IgD, IgM-мономер
B
B-лимфоцит
CD40
Презентируемый антиген
HLA-II
Th
Th
Th
Рецепторный комплекс
Th2-клетки
CD40-лиганд
Презентация
Th
ИЛ-10
Интерлейкин 4
Кооперация
B
Подавляет Th1 и макрофаги
B
Пролиферация
B
B
Дифференцировка
Плазматические клетки
Синтез иммуноглобулинов

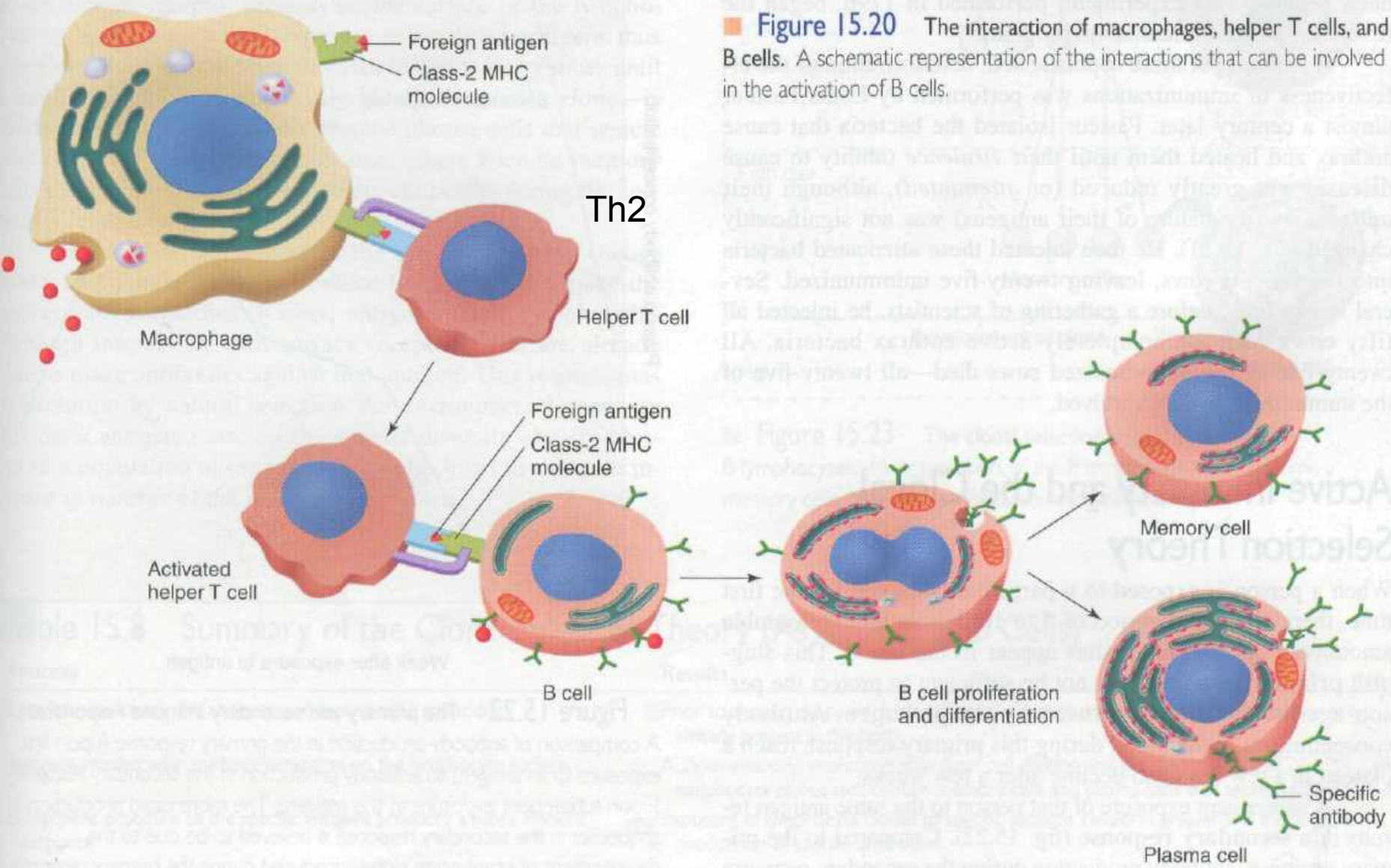
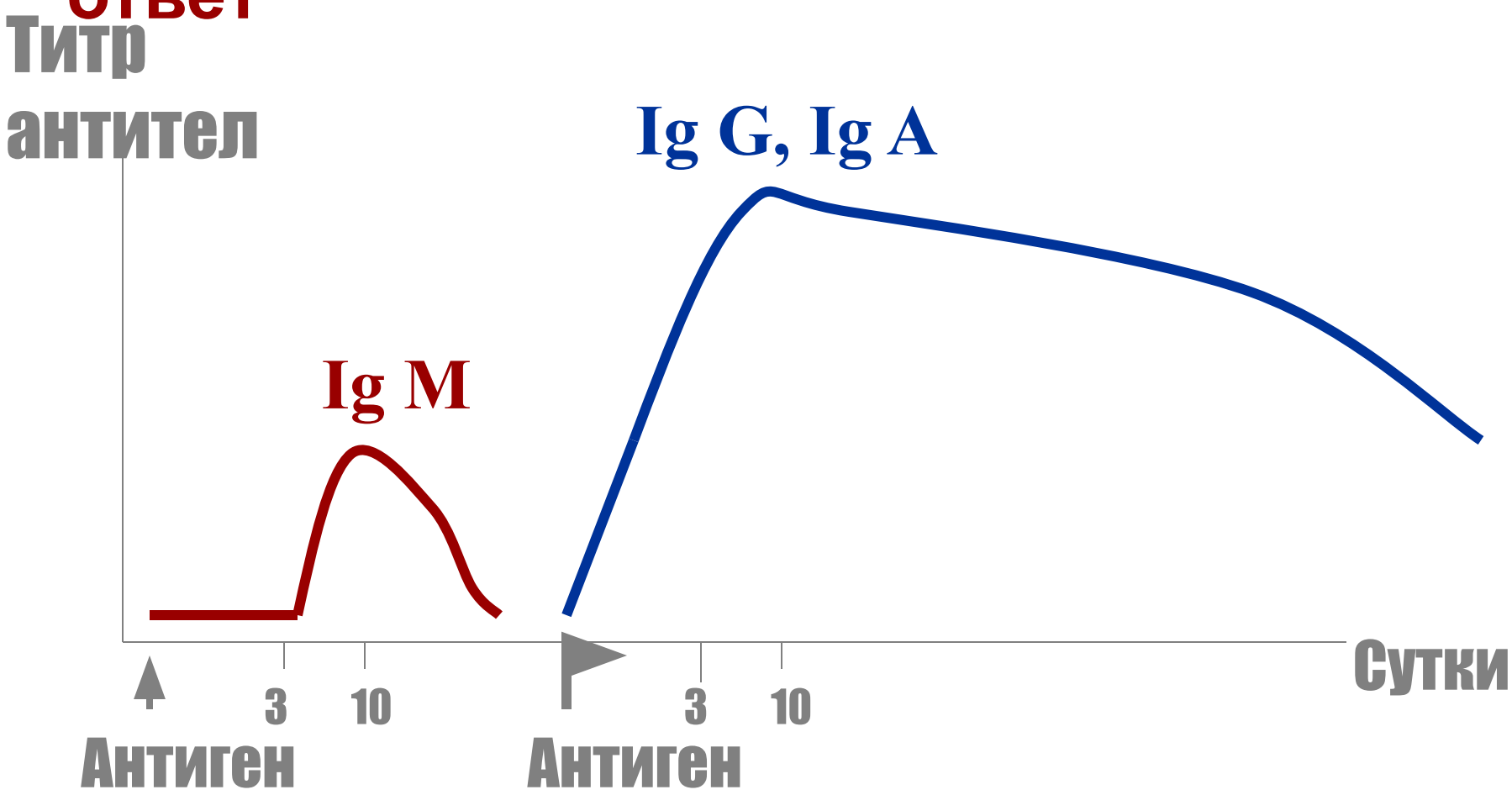


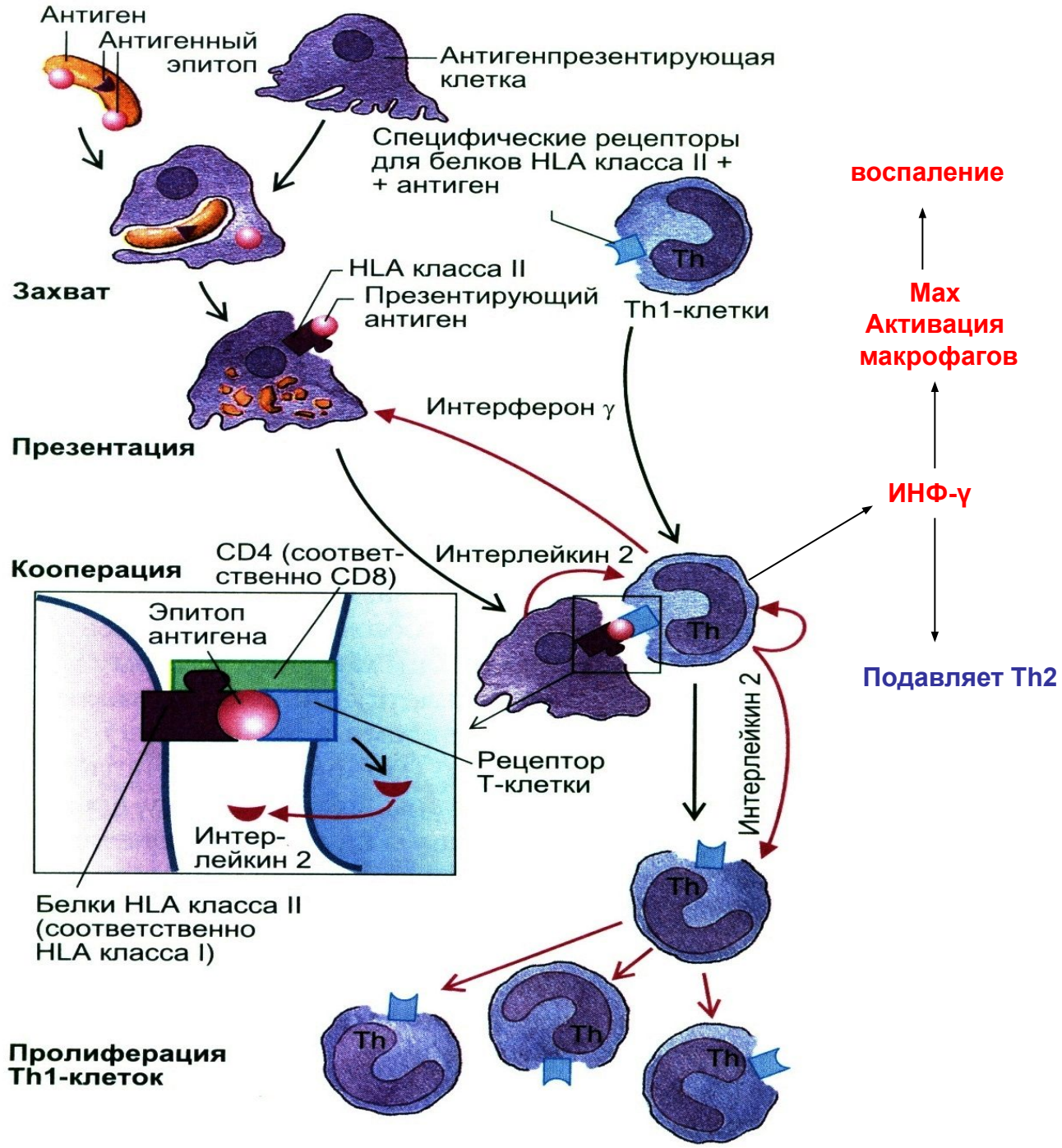
Figure 15.20 The interaction of macrophages, helper T cells, and B cells. A schematic representation of the interactions that can be involved in the activation of B cells.

Ig M - пентамеры

ТИПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

- **Первичный иммунный ответ**
- **Вторичный иммунный ответ**




Антиген
Антигенный эпитоп
Антигенпрезентирующая клетка
Специфические рецепторы для белков HLA класса II + + антиген
Th
Th1-клетки
Захват
HLA класса II
Презентирующий антиген
Интерферон γ
Презентация
Кооперация
CD4 (соответственно CD8)
Интерлейкин 2
Эпитоп антигена
Рецептор Т-клетки
Интер-лейкин 2
Белки HLA класса II (соответственно HLA класса I)
Интерлейкин 2
Пролиферация Th1-клеток
воспаление
Max Активация макрофагов
ИНФ-γ
Подавляет Th2

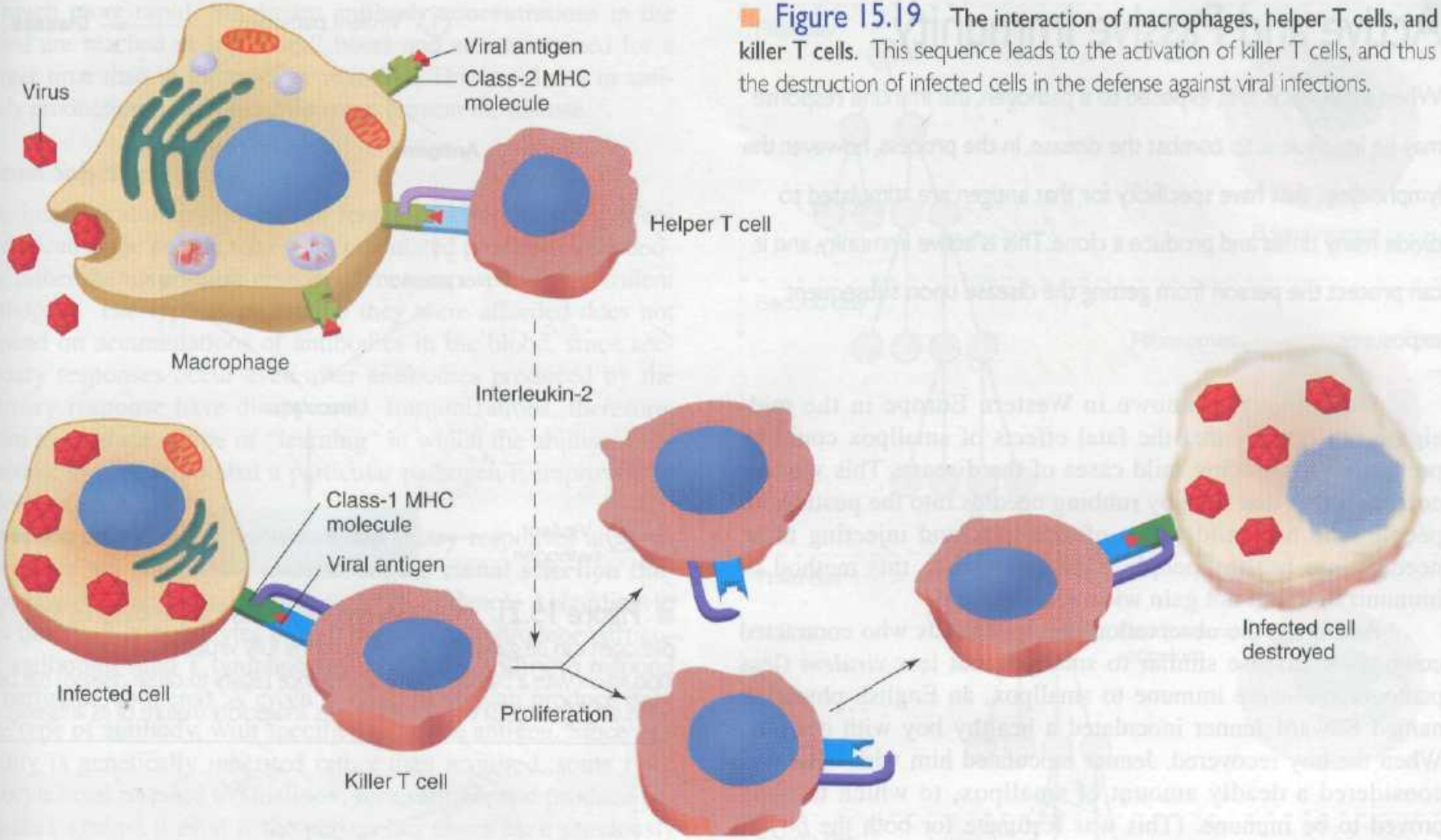
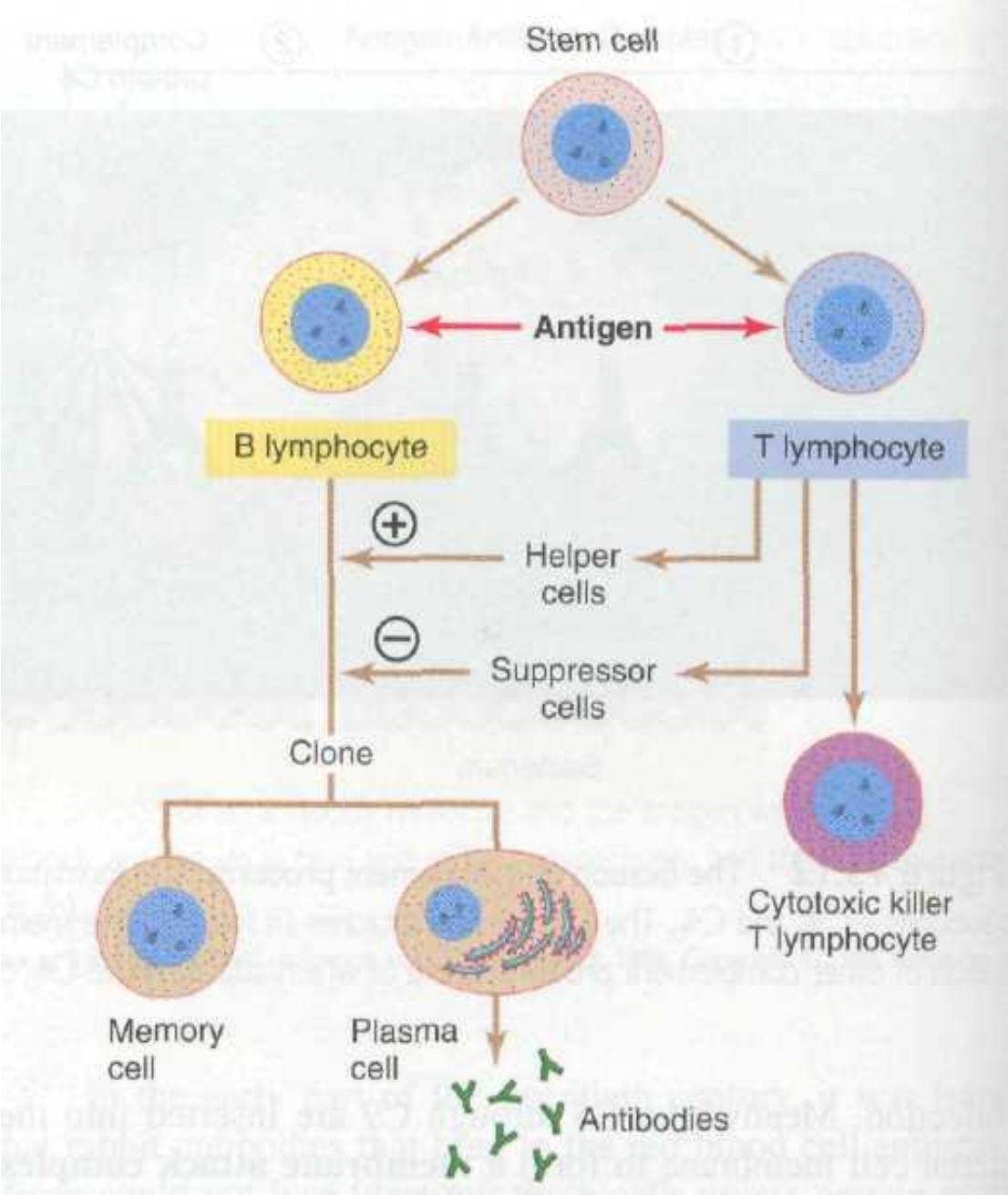


Figure 15.19 **The interaction of macrophages, helper T cells, and killer T cells.** This sequence leads to the activation of killer T cells, and thus the destruction of infected cells in the defense against viral infections.


Stem cell
Antigen
B lymphocyte
T lymphocyte
Helper cells
Suppressor cells
Clone
Cytotoxic killer T lymphocyte
Memory cell
Plasma cell
Antibodies

Дифференцировка Т-клеток

Общая стволовая клетка (ККМ)

↓

клетка-предшественница

↓

Тимус (после 15 лет ↓)

медленная пролиферация (3 недели)

Перестройка генов β, затем α цепей TCR
(α-цепь может перестраиваться несколько раз)

I Позитивная селекция (гибель 95-99% тимоцитов)

прегненолон

II Негативная селекция (гибель от 10-70%)

Дендритные клетки,
макрофаги тимуса

MHC-I/II – *свои пептиды*

Исчезновение CD4 CD8

Если сродство к MHC-I

Если сродство к MHC-II

Tk CD8

CD4 Th

выживание

периферия

NK -клетки

БЕЗ ИММУНИЗАЦИИ

ЦИРКУЛИРУЮТ В КРОВИ + В ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКЕ, СЛИЗИСТЫХ

ОПУХОЛЕВЫЕ И ИНФИЦИРОВАННЫЕ ВИРУСАМИ КЛЕТКИ

РЕЦЕПТОРЫ NK КЛЕТОК:

- ДЛЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ,

-ДЛЯ MHC-I (KIR) → ИНГИБИРУЮТ КИЛЛЕРНУЮ ФУНКЦИЮ

-ДЛЯ Fc-КОНЦОВ IgG (АЗКЦТ)

-

ГАЛЕКТИН-1, Fas-лиганд

УБИВАЮТ ЛИМФОЦИТЫ АКТИВИРОВАННЫЕ ПИЩЕВЫМИ АНТИГЕНАМИ

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МАТЕРИ К АНТИГЕНАМИПЛОДА

-ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ + ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ

ИНФγ, TNF, ИЛ-5, ИЛ-8

Отклонение в сторону Th1

эозинофилы

Усиление воспалительной реакции

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	*Streptococcus, Staphylococcus*, 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

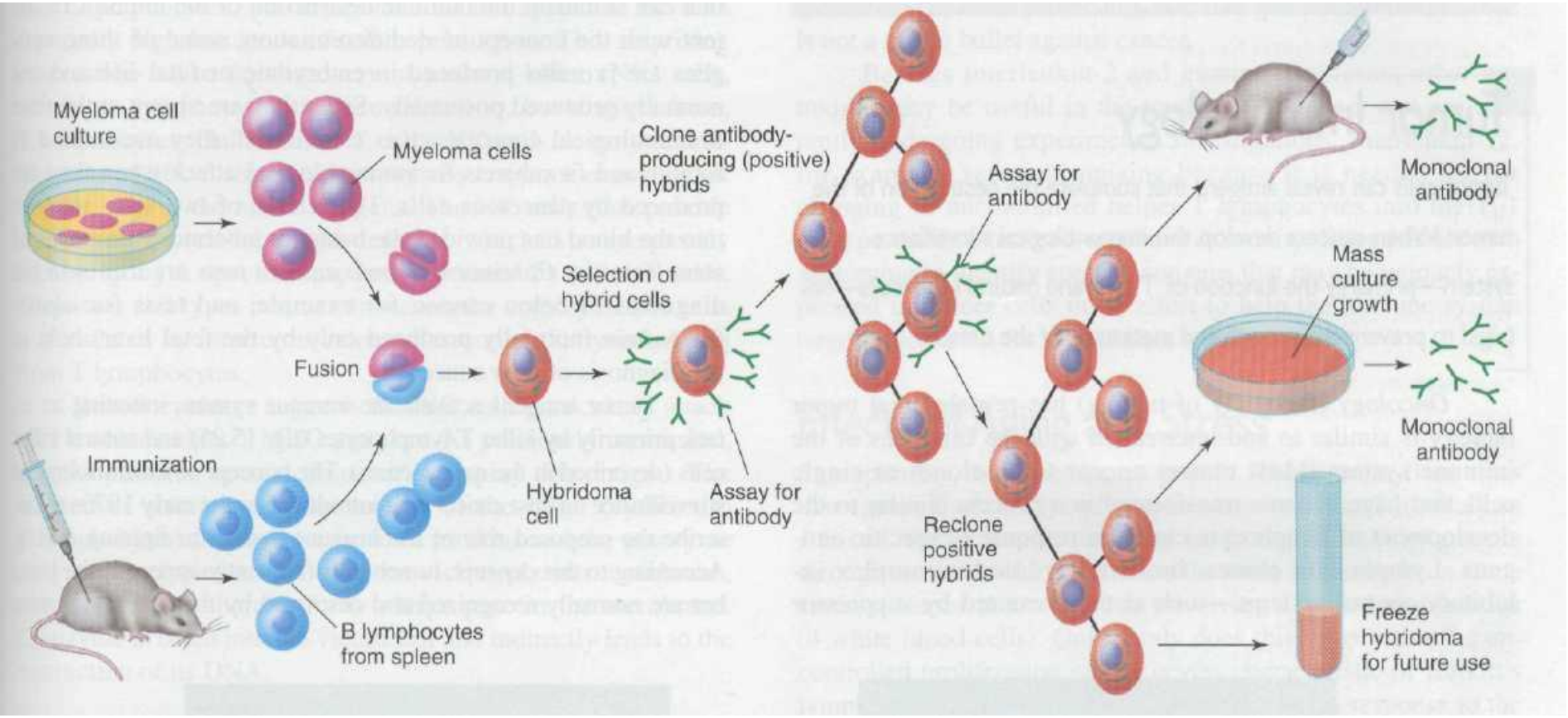
Category	Events
Innate (Nonspecific) Immunity	Bacteria enter a break in the skin.
	Resident phagocytic cells—neutrophils and macrophages—engulf the bacteria.
	Nonspecific activation of complement proteins occurs.
Adaptive (Specific) Immunity	B cells are stimulated to produce specific antibodies.
	Phagocytosis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

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 иммуноглобу-линов - антител, продукция цитокинов**

- **РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ**

- **То же, что и в селезенке, но для антигенов, транспортируе-мых по лимфатическим путям**