

Кровь - 2

- **Защитные системы организма**
- **Функции лейкоцитов**

Реактивность-резистентность

- Основой защитных функций организма является *реактивность* - свойство отвечать на различные воздействия окружающей среды.
- При действии патогенного фактора принципиально возможно два ответа:
 - а) – болезнь,
 - б) - *резистентность* (устойчивость организма к действию патогенных агентов, способность сопротивляться им).
- Резистентность может быть *активной и пассивной*.

Иммунитет

- Клеточные и гуморальные механизмы, обеспечивающие специфические реакции, называются *иммунитетом* (от лат. *immunis* - свободный от). Иммунная система способна распознавать “свое-чужое”.
- Из клеточных факторов защиты наибольшее значение принадлежит открытому И.И. Мечниковым *фагоцитозу* (от лат. *phagos* - пожирающий) - свойству некоторых клеток приближаться, захватывать и переваривать чужеродный объект. Комплекс всех фагоцитов крови и тканей называется *моноклеарной фагоцитирующей системой (МФС)*. Среди них различают сравнительно небольшие клетки - микрофаги (например, нейтрофилы) и большие - макрофаги (моноциты и их тканевые потомки).

Фагоцитоз

- *Фагоцитоз* - активный процесс разрушения (гидролиза) микроорганизма или погибшей клетки организма при участии ферментов фагоцита, сопровождающийся повышением потребления им O_2 и глюкозы.
- Фагоциты, и особенно макрофаги, имеют хорошо развитый аппарат движения (акто-миозиновые комплексы). Сближение фагоцита с микроорганизмом и его захват обусловлено *хемотаксисом*. Он проявляется при воздействии на клетку специфических факторов, образующихся при взаимодействии микробной поверхности с системами плазмы крови (иммуноглобулинов, комплемента, фрагментов молекул микроорганизмов).

Антигены-антитела

- В ответ на попадание в организм чужеродного белка (или гликопротеида) - *антигена* в лимфоидных органах начинается пролиферация лимфоцитов и синтез *антител*.
- Антигеном может быть микроорганизм или его отдельные молекулы-переносчики и расположенные на них детерминантные группы, обуславливающие специфичность. Антигенными свойствами обладают субстраты с молекулярной массой более 8000.

- При взаимодействии антитела с антигеном могут происходить четыре разновидности реакций:
- 1) *агглютинация* - склеивание нескольких антигенов (клеток с антигенами) друг с другом;
- 2) *преципитация*, заключающаяся в превращении растворимого антигена в нерастворимую форму;
- 3) *нейтрализация токсинов* ,
- 4) *лизис* - повреждение клеточной мембраны и разрушение клетки.
- В целом реакция “антиген-антитело” представляет собой специфическое взаимодействие этих соединений, благодаря чему должно происходить обезвреживание антигена, а если им является бактериальная клетка, то она погибает.

Лейкоциты

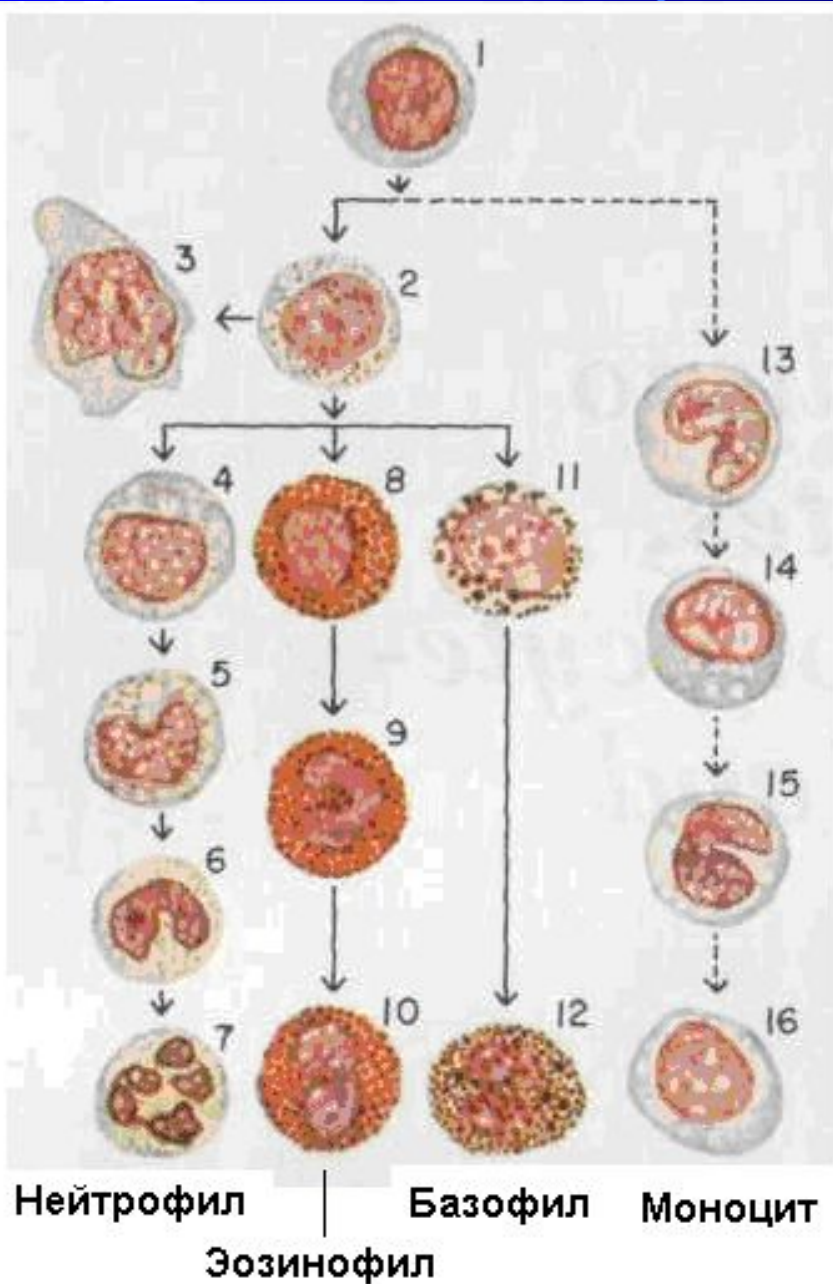
- В крови человека содержится от 4 до 10 тыс. в мкл крови ($4-10 \cdot 10^9/\text{л}$) лейкоцитов. Увеличение их числа называется *лейкоцитозом*, а уменьшение - *лейкопенией*.
- В отличие от других клеток крови, выполняющих свои функции непосредственно в сосудистом русле, лейкоциты выполняют свои разнообразные задачи преимущественно в соединительной ткани различных органов.
- В русле крови лейкоциты после выхода из костного мозга и других иммунокомпетентных органов циркулируют лишь в течение нескольких часов (от 4 до 72). Затем они, проходя через стенку капилляров, расселяются по тканям. В тканях лейкоциты могут находиться в течение многих дней.

Лейкоцитарная формула

	Нейтрофилы		Моноциты	Базофилы	Эозинофилы	Лимфоциты
	палочк.	сегмент.				
%	1-5	45-70	2-10	0-1	1-5	20-40
Абсолютное количество в 1 мкл.	50-400	3000-5600	150-600	до 90	50-250	1800-3000

Лейкоцитопозэ

- Лейкоциты и другие клетки крови образуются в костном мозге из общего предшественника (1)



Нейтрофилы

- Подавляющее большинство лейкоцитов крови (40-70%) является нейтрофилами.

Диаметр нейтрофилов 10-15 мкм.

- После выхода из костного мозга нейтрофилы в крови циркулируют лишь несколько часов (в среднем около 8 часов).

- Затем они, покинув русло крови, в течение нескольких дней находятся среди соединительнотканых элементов большинства органов. Здесь они способны захватывать и переваривать (*фагоцитировать*) микроорганизмы. За это свойство и свои относительно небольшие размеры нейтрофилы именуется *микрофагами*.



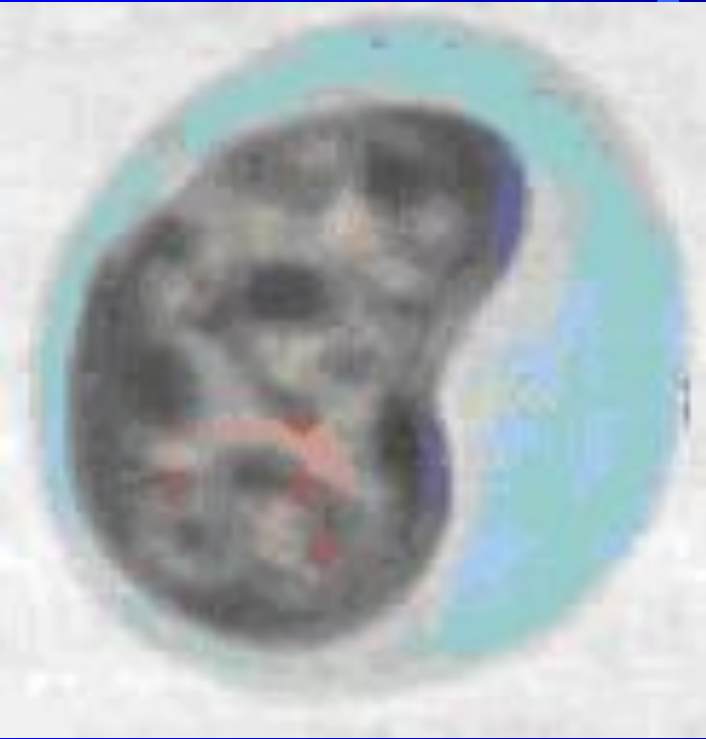
Депо лейкоцитов

- В русле крови содержится лишь небольшое количество зрелых клеток. В 20 - 40 раз больше их находится в органах - *депо*, основным из которых является место образования - кроветворный костный мозг, а также селезенка, печень, капилляры легких.
- После образования зрелый нейтрофил в течение 5-7 дней еще остается в костном мозге. Отсюда нейтрофилы могут легко выходить и пополнять пул циркулирующих клеток, скапливающихся вокруг места повреждения, очага воспаления - *перераспределительный лейкоцитоз* .

Функции нейтрофилов

- Нейтрофилы участвуют в :
фагоцитозе,
синтезе *пирогена*,
образование *интерферона* - вещества, воздействующего на вирусы,
синтезе факторов, обладающих *бактерицидным действием* (лактоферрин),
синтезе факторов стимулирующих регенерацию тканей (кислые гликозаминогликаны) после их повреждения.

Моноциты

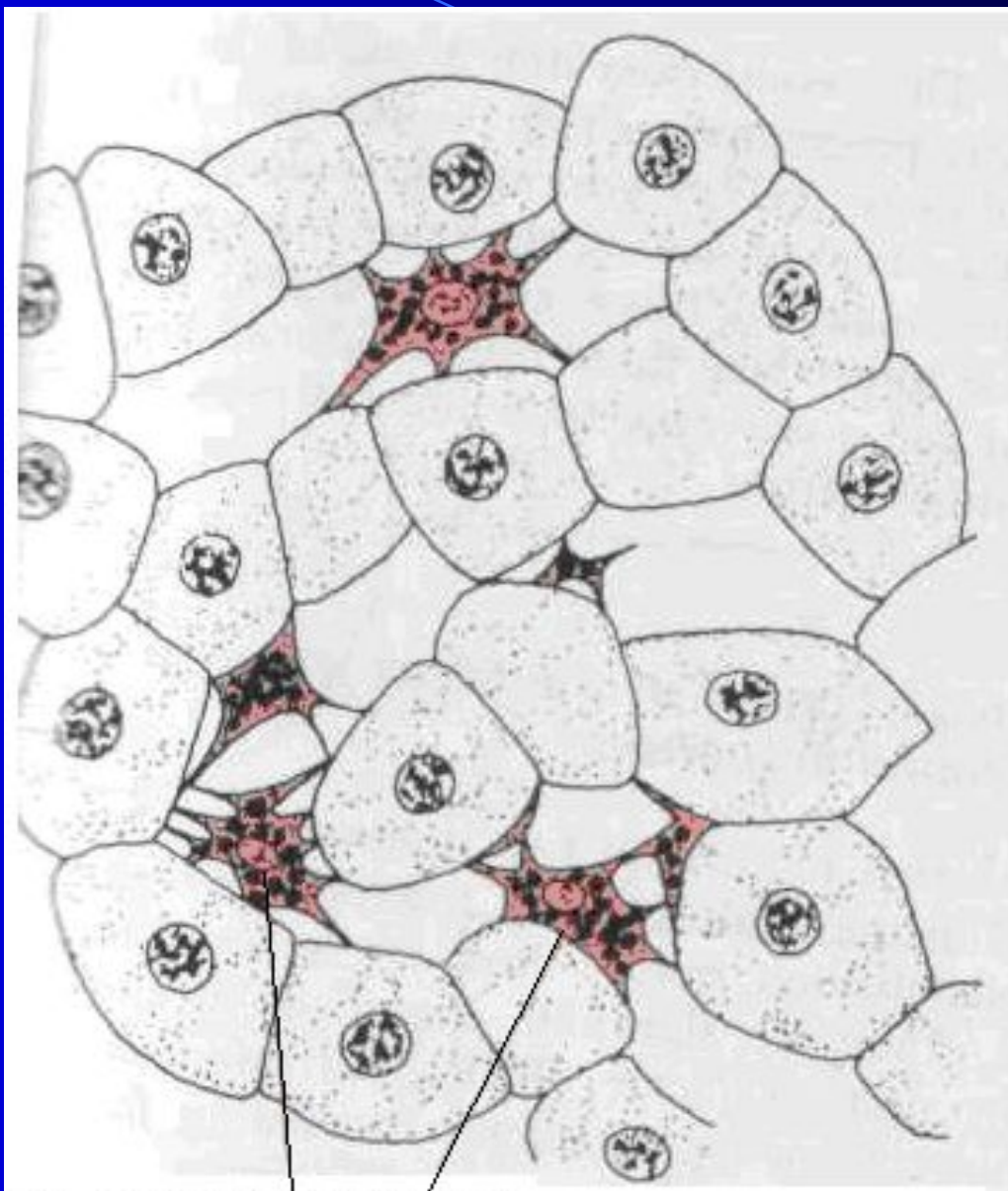


Моноциты составляют 2-10% лейкоцитов. Это самые крупные мононуклеарные клетки крови, имеющие диаметр 16-20 мкм.

Моноциты крови после своего сравнительно длительного периода циркуляции ($T_{1/2}$ до 72 ч) покидают русло крови и в тканях превращаются в клетки *макрофагальной системы*.

Кроме того, макрофаги могут трансформироваться и в другие клетки. Таким образом, моноциты крови не являются конечными дифференцированными клетками, они еще сохраняют потенцию к дальнейшему развитию.

Макрофаги среди печеночных клеток

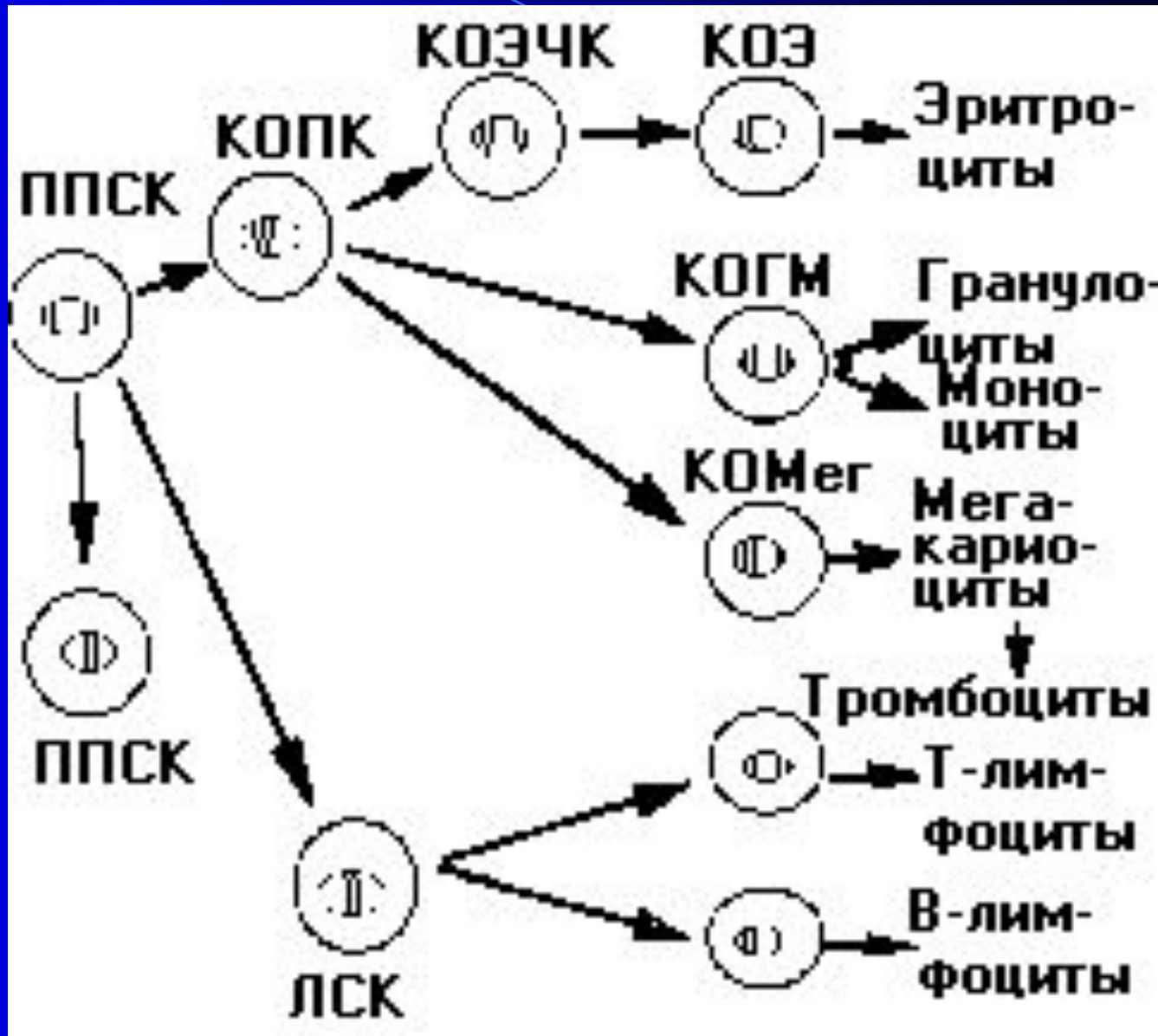


Купферовские клетки

Моноциты

- Моноциты участвуют в:
- фагоцитозе,
- продукции ряда компонентов комплемента,
- интерферона,
- продуцируют в кровоток *эндогенный пироген*,
- участвуют в опознании “свое-чужое” и формировании антител, реакциях *клеточного иммунитета*: защите от опухолевых клеток, отторжения чужеродного *трансплантата*.

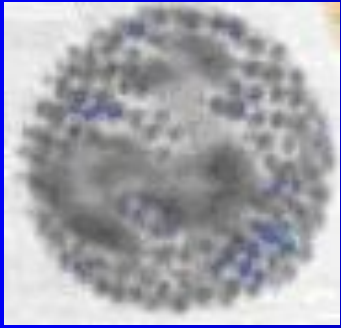
Кроветворение



Регуляция кроветворения макрофагами

- Система макрофагов играет важную роль также и в *регуляции процессов кроветворения*, образуя различные интерлейкины. В общей сложности моноциты секретируют более 100 биологически активных соединений.
- Развитие каждого ростка кроветворения происходит под влиянием специфических факторов, среди которых можно выделить основные: *эритропоэтин (ЭП)* способствует образованию эритроцитов; *М-КСФ* - колониестимулирующий фактор моноцитов; *ГМ-КСФ* - грануло-моноцитарные колонии; *Г-КСФ* - гранулоцитарные; *интерлейкин-3 (ИЛ-3)* - плюрипотентные колонии; *ИЛ-2* и *ИЛ-4* - лимфоциты.

Базофилы



- Это клетки с сегментированным ядром, имеющие диаметр 10-12 мкм.
- В крови их около 1%.
- Базофилы содержат большое количество таких биологически активных соединений, как *гепарин* - противосвертывающее вещество и *гистамин*, повышающий проницаемость стенок капилляров.
- Базофилы, находящиеся в тканях, именуется *тучными клетками*.

- Базофилы являются источником - *гепарина гистамина, брадикинина, серотонина и ряда лизосомальных ферментов.*
- Функция базофилов заключается в поддержании кровотока в мелких сосудах, в регуляции роста новых капилляров, а так же в участии обеспечения миграции других лейкоцитов в тканях к месту воспаления.

Патофизиология базофилов

- В них синтезируется *“эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии”* и *“медленно реагирующая субстанция анафилаксии”*.
- Поэтому базофилия является одним из признаков сенсibilизации организма при аллергиях.



Эозинофилы

- Клетки диаметром 12-17 мкм, имеющие двухлопастное ядро. Их в крови содержится 1-5 %.
- По мере созревания в их цитоплазме образуется два типа ферментсодержащих гранул: малые и большие.

Функции эозинофилов

- *Арилсульфатаза* мелких гранул инактивирует ряд *субстанций анафилаксии*, уменьшая выраженность реакций немедленной гиперчувствительности. Основной белок больших гранул способен нейтрализовать гепарин. Эозинофилы под влиянием хемотаксических факторов мигрируют к месту появления небольшого количества антигена, где происходит реакция “антиген-антитело”.

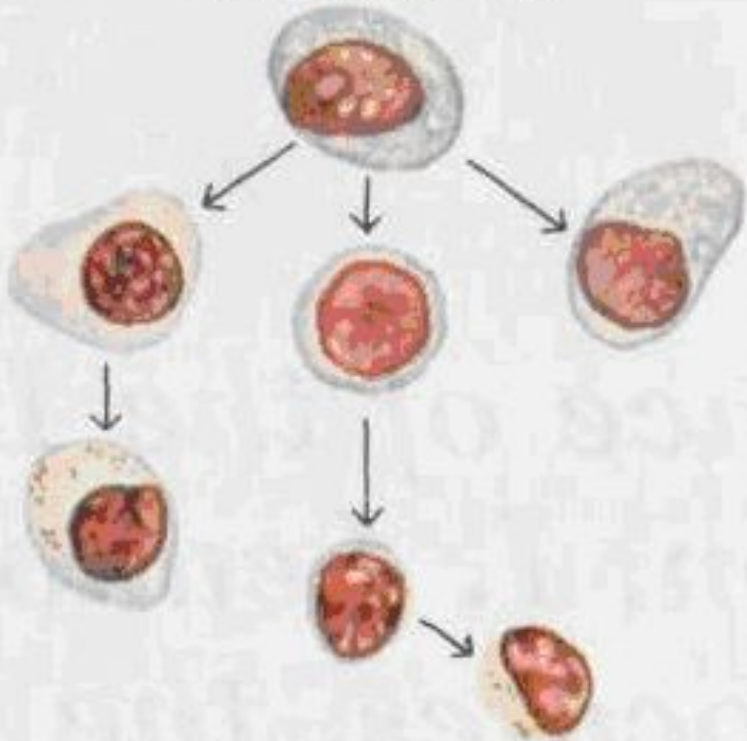
- Для функции эозинофилов важным является основной (красящийся основными красителями) белок с молекулярной массой 9200, содержащийся в больших гранулах эозинофилов. За счет этого белка они оказывают *цитотоксическое* влияние на гельминты и их личинки.

Эозинофилия

- При длительном нахождении в организме гельминтов, аллергизации развивается *эозинофилия* - увеличение количества циркулирующих клеток. Эозинофилия обусловлена тем, что вышедшие из костного мозга незрелые клетки, вначале находятся в крови в течение непродолжительного времени, так как поступают в ткани. Отсюда они вновь могут возвращаться в кровоток, где циркулируют теперь уже много дней, создавая эффект эозинофилии.

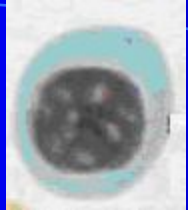
Лимфоциты

Лимфоцитопоез



- Лимфоциты составляют 20-40% лейкоцитов. Эти мононуклеары, как и моноциты, сохранили способность к пролиферации и дифференцировке.
- В крови взрослого человека на долю Т-лимфоцитов приходится около 75% лимфоцитов, 15% составляют В-лимфоциты, а остальные 10% лимфоцитов относятся к, так называемым, “нуль”- клеткам.

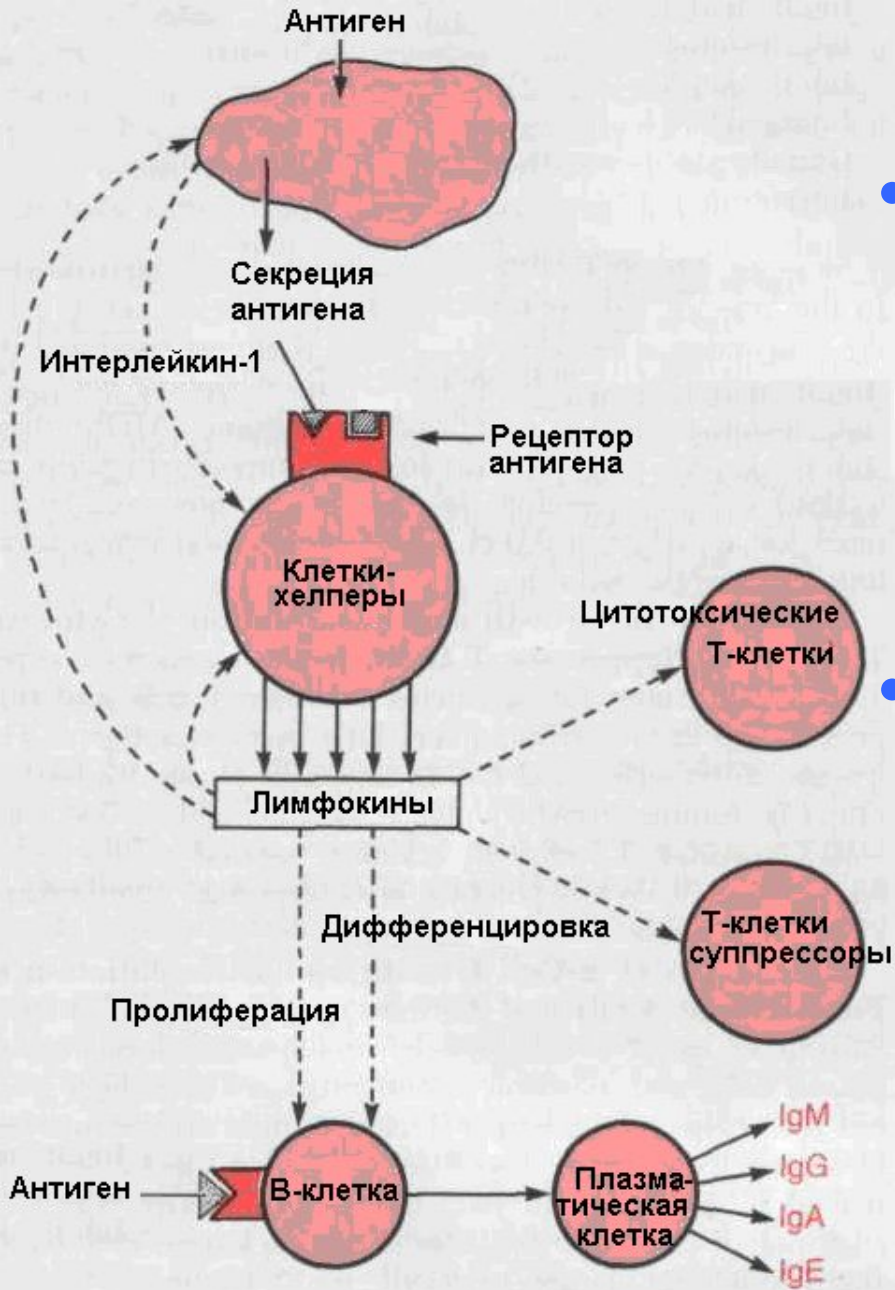
- Лимфоциты по своим функциям можно разделить на три типа: киллеры (от англ. killer - убийца), хелперы (от англ. helper - помощник) и супрессоры (от англ. suppress – подавлять). Хелперы определяют силу иммунного ответа.
- При старении и опухолевом процессе содержание хелперов уменьшается, а, например, при реакциях отторжения пересаженного трансплантата увеличивается. Сила и направление иммунного ответа регулируются так же и клетками-супрессорами, которые главным образом ограничивают пролиферацию клонов лимфоидных клеток, антителообразование, активность клеток-киллеров.



Функции лимфоцитов

- Лимфоциты участвуют в реакциях антимикробного и клеточного иммунитета, обеспечивающего уничтожение мутировавших клеток. Подводя итоги краткой характеристике функций лимфоцитов можно отметить следующие их функциональные назначения.
- ***T-лимфоциты:*** 1) служат основным эффектором клеточного иммунитета (киллеры), 2) регулируют выраженность иммунного ответа (супрессоры), 3) обеспечивают узнавание “чужого”;
- ***B-лимфоциты:*** 1) осуществляют синтез антител (превращаясь в плазматические клетки), 2) обеспечивают иммунную память, 3) участвуют в реакциях клеточного иммунитета (B-киллеры, B-супрессоры).

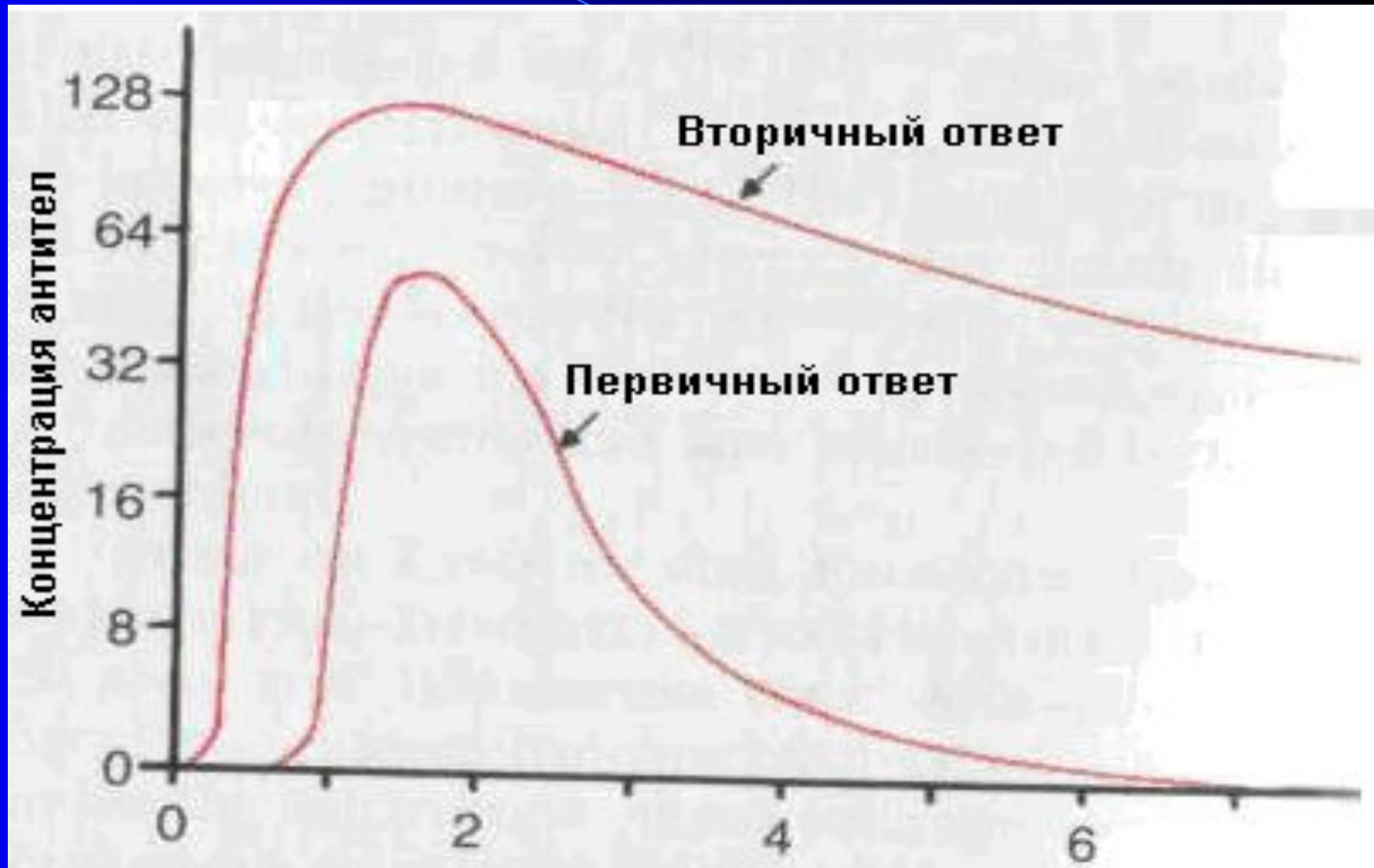
Схема образования антител



Синтез антител (иммуноглобулинов) плазматическими клетками происходит в лимфоидных органах. Каждый из иммуноглобулинов состоит из легких и тяжелых цепей.

Могут синтезироваться несколько типов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Они имеют разную массу (от 160000 до 970000) и обладают разной способностью соединяться с антигеном и нейтрализовать его. У здорового человека 75% антител - IgG.

Титр антител при первичной и повторной иммунизации



Регулирующая иммунитет функция тимуса

- Вилочковая железа является не только местом созревания Т-лимфоцитов, но и регулятором иммунитета. Тимус активный эндокринный орган, синтезирующий ряд гормонов, обеспечивающих регуляцию клеточного гомеостаза и иммунную защиту от бактериальных агентов. Эти соединения осуществляют как местный паракринный эффект, так и дистантное влияние на другие органы иммунной системы. Среди большого количества биологически активных соединений его, можно выделить некоторые, гормональная активность которых установлена. Большинство их является полипептидами.

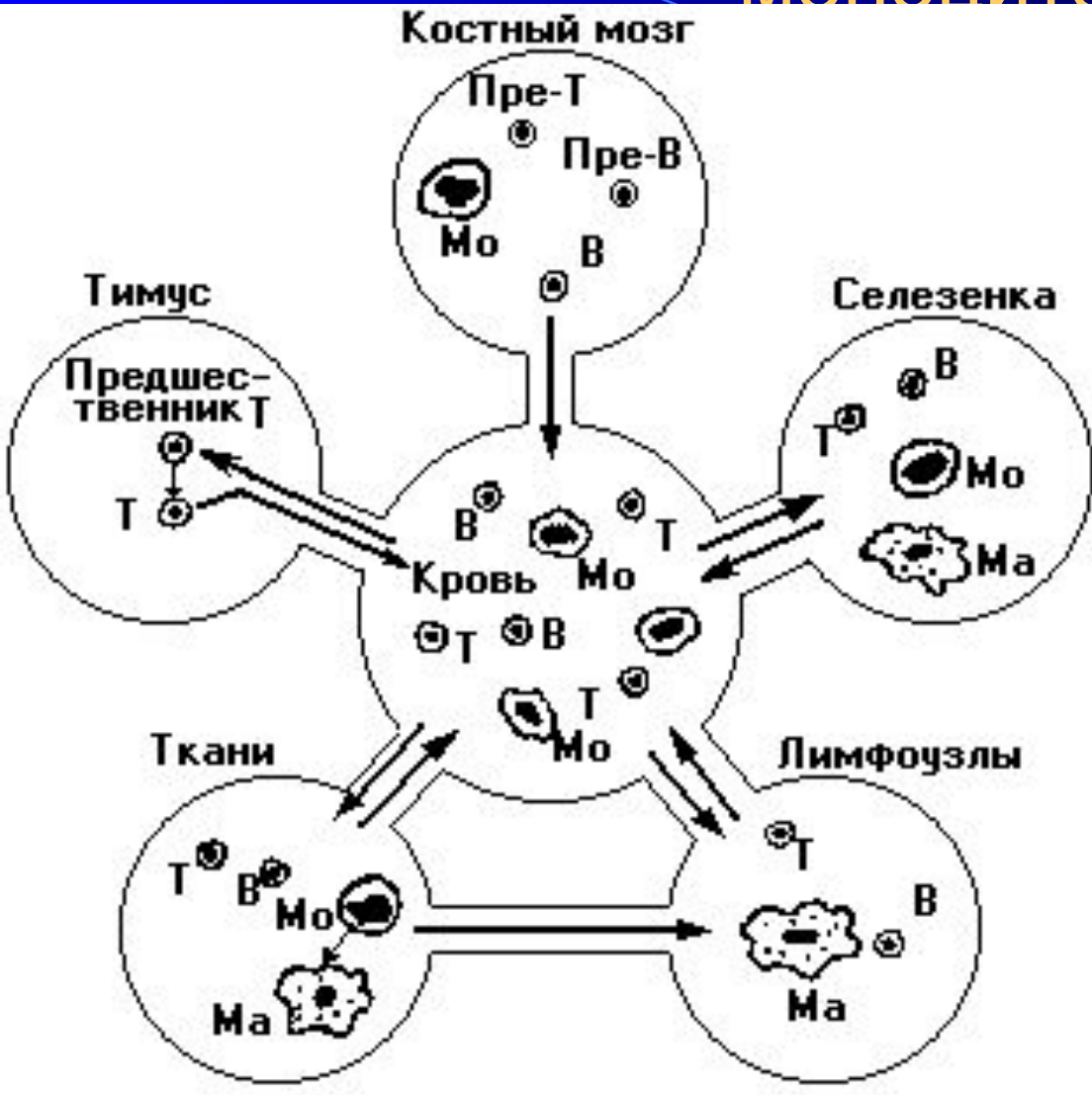
Как меняется активность тимуса с возрастом?

- Вилочковая железа проявляет наиболее высокую активность в детском и подростковом возрасте. Но уже в период от 20 до 50 лет количество лимфоцитов в тимусе и его гормональная активность постепенно уменьшаются. К 60 годам из мозгового вещества тимуса могут совсем исчезать клетки синтезирующие тимозины. В то же время в корковом слое сохраняются эпителиальные клетки, синтезирующие свои гормоны (а-, b3-, b4-тимозины). Синтезируемые в этих клетках гормоны, вероятно и поддерживают образование в тимусе некоторого количества Т-лимфоцитов.
- У женщин тимус инволюционирует медленнее, чем у мужчин.

Каково участие других гормонов в регуляции иммунитета?

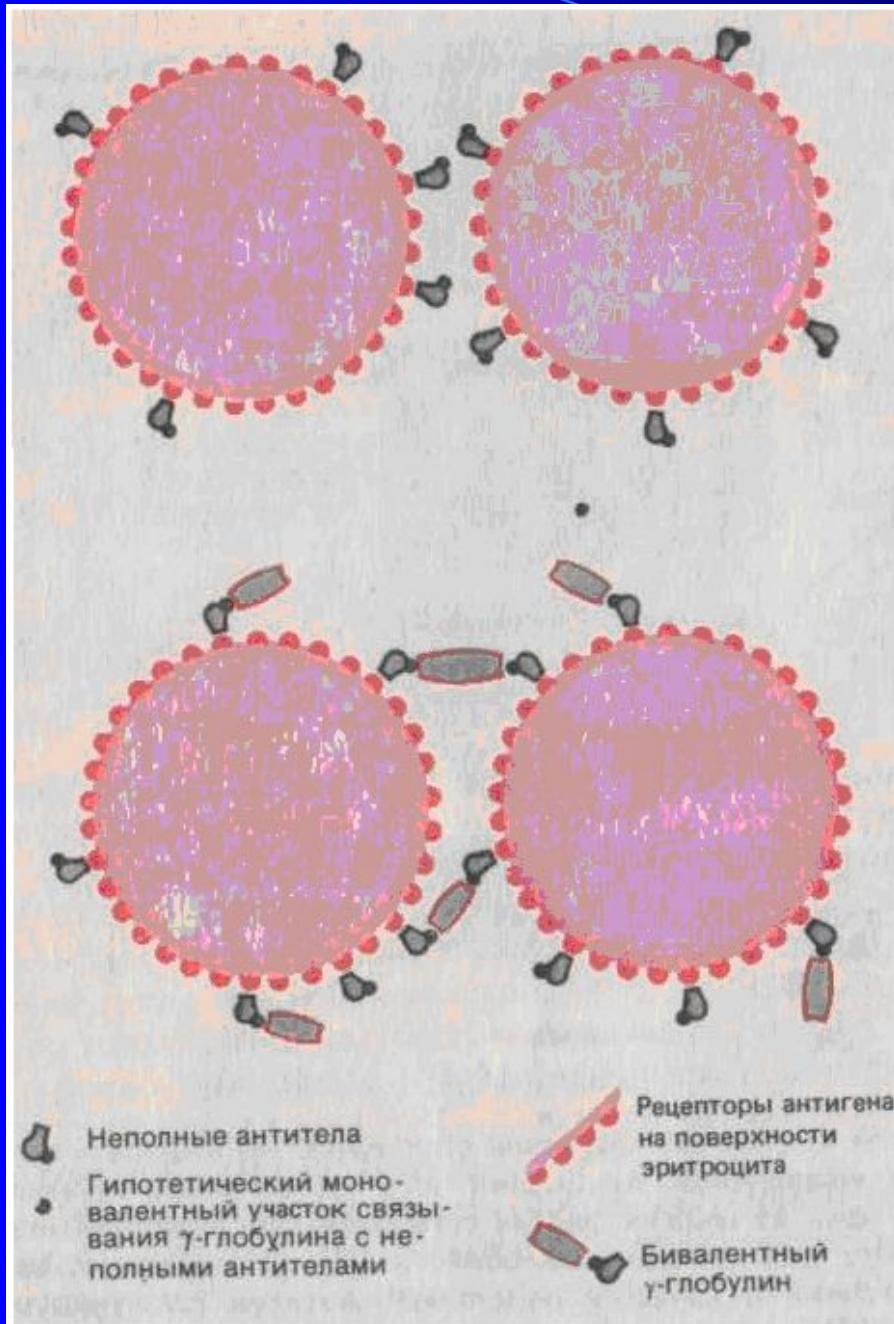
- *Гуморальная* регуляция иммунитета осуществляется комплексом гормонов, синтезируемых в эндокринных железах, а также биологически активных соединений, образующихся в самой иммунной системе. К регуляции иммунитета причастны тропные гормоны гипофиза (АКТГ, ТТГ, СТГ, пролактин и ряд других), опиоидные пептиды мозга и надпочечников, глюкокортикоиды и катехоламины надпочечников, гормоны половых желез, щитовидной железы. Участие этих гормонов и других биологически активных соединений полностью контролирует множественные звенья иммунной системы.
- Весьма важную роль в регуляции иммунного ответа играют половые железы, гормональная активность которых существенно меняется в процессе онтогенетического развития. Физиологический уровень эстрогенов, стимулируя фагоцитарную способность макрофагов, функцию В-клеток, ускоряя их дифференцировку, при этом существенно угнетая функцию Т-супрессоров. Тестостерон стимулирует миграцию клеток из тимуса, но подавляет другие иммунные реакции. Рецепторы к половым стероидам локализованы на клетках ретикулоэндотелия тимуса, которые обладают гормональной активностью.

Рециркуляция лимфоцитов и МОНОЦИТОВ



- **В** - В-лимфоциты,
- **Т** - Т-лимфоциты,
- **Мо** - моноциты
- **Ma** - макрофаги

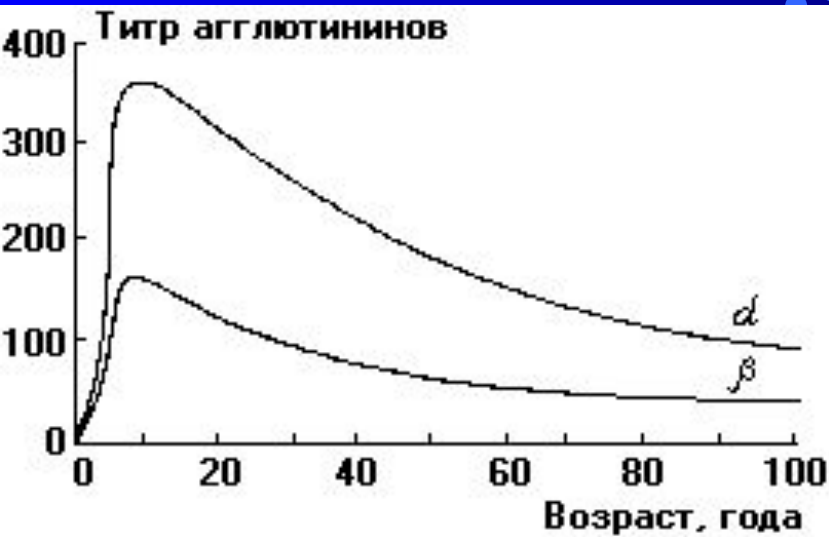
Механизм агглютинации эритроцитов



Группы крови по системе АВ0(Н)

- *При отсутствии в эритроците агглютиногена А или В, в сыворотке крови обязательно есть агглютинин к нему.*
- По соотношению этих факторов все люди могут быть подразделены на 4 группы крови: I группа - эритроциты содержат 0 антиген, плазма α и β антитела; II - А и β ; III - В и α ; IV - АВ и 0

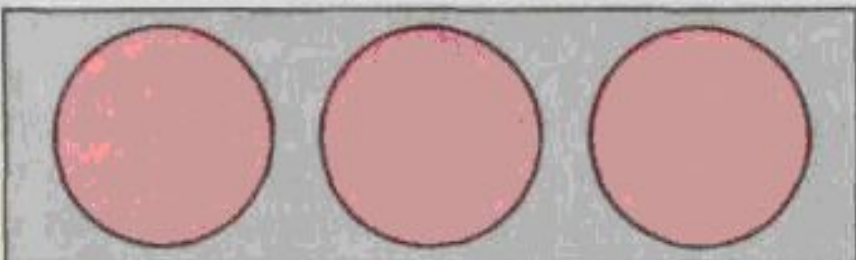
Формирование групп крови



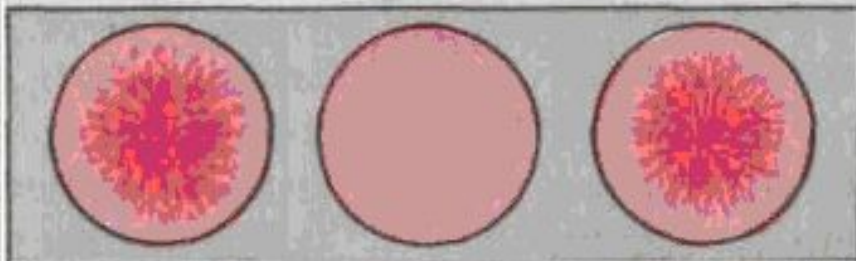
Плазма крови новорожденного, как правило, еще не имеет антител α и β . После рождения они постепенно появляются (растет титр) к тому фактору, которого нет в его эритроцитах. Полагают, что продукция указанных антител связана с поступлением в кровь детей каких-то веществ из пищи, или из субстратов, вырабатываемых кишечной микрофлорой. Эти вещества могут поступать из кишечника в кровь в связи с тем, что кишечный тракт новорожденного еще способен всасывать крупные молекулы.

Сыворотки
Анти А
(альфа) **Анти В**
(бэта) **Анти АВ**

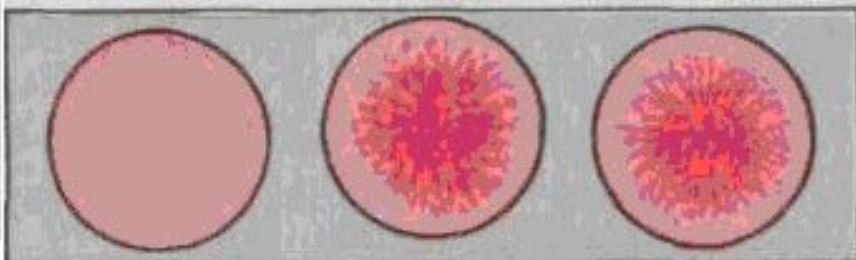
Эритроциты



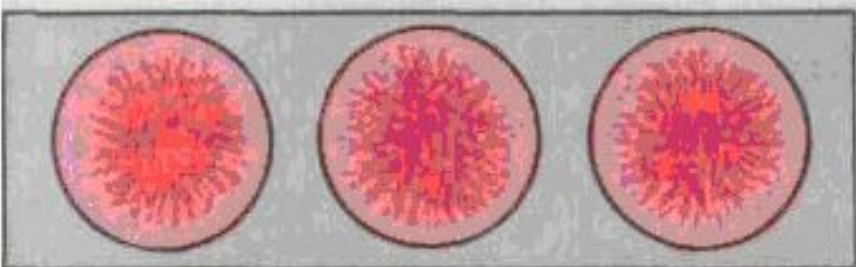
O(H)



A



B



AB