

**Кафедра нормальной
физиологии**

**Функции клеток крови,
понятие о механизмах
неспецифической защиты**

**профессор А.И.
Кубарко**

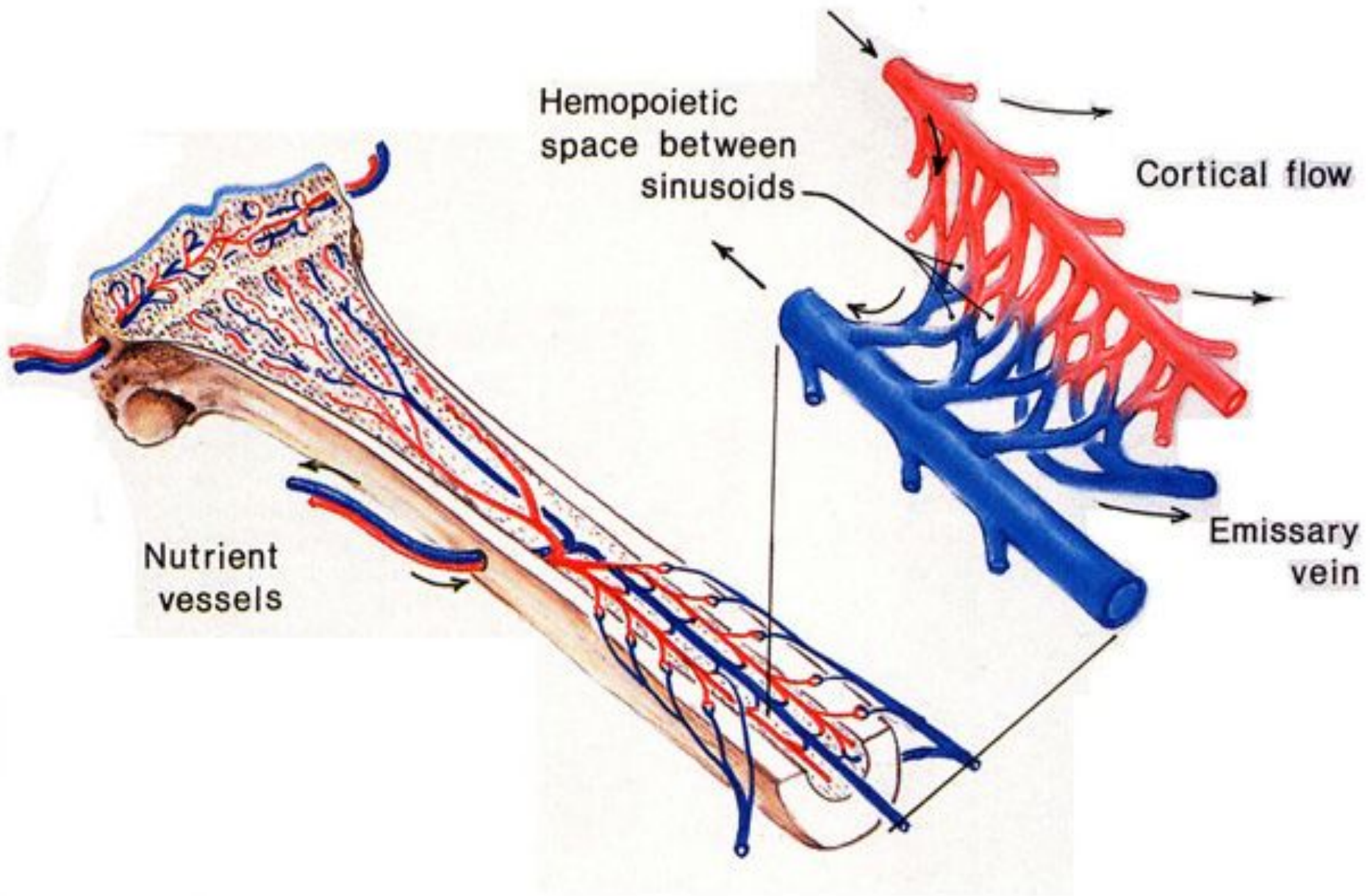
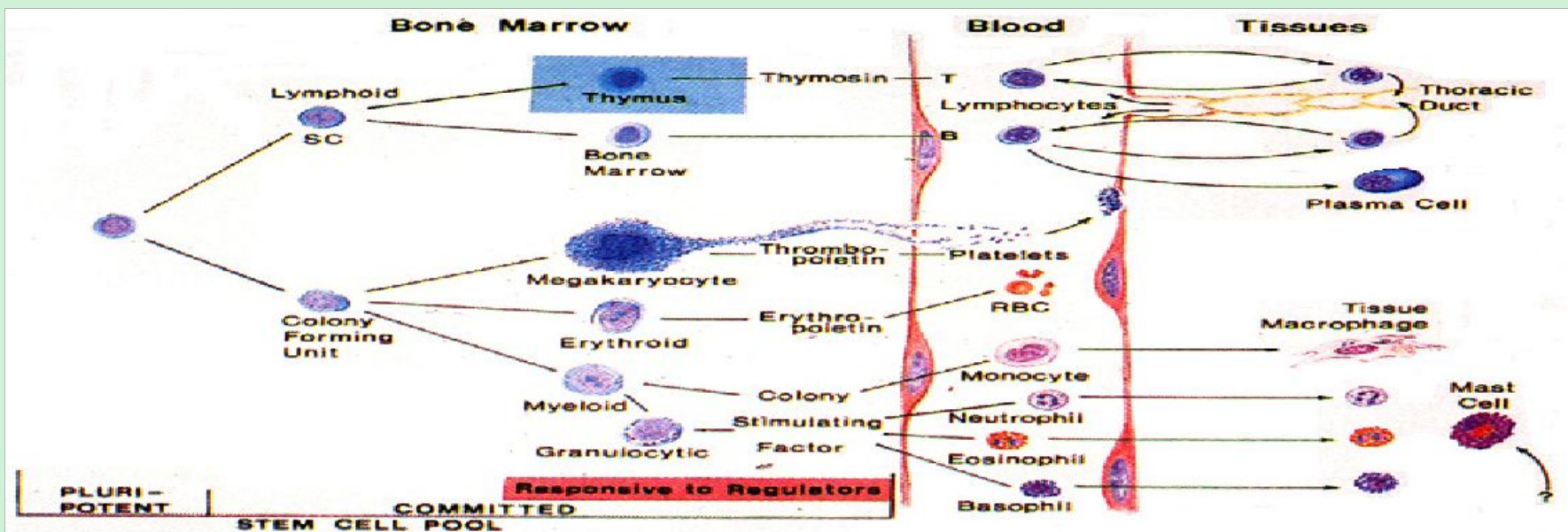
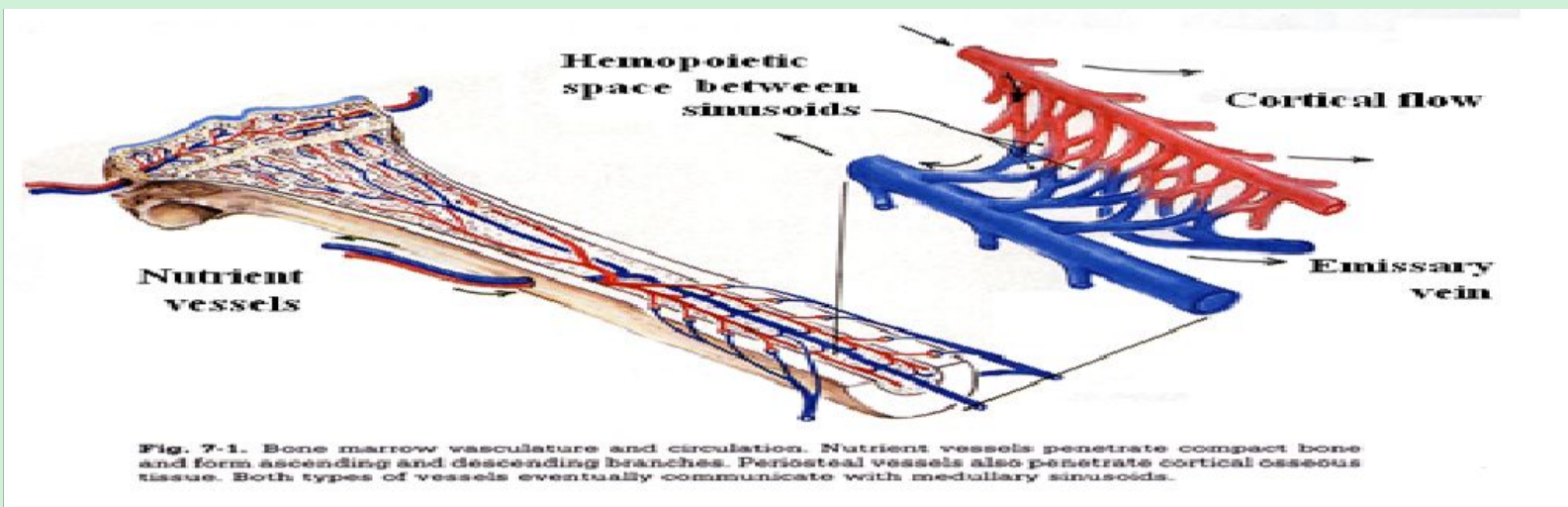


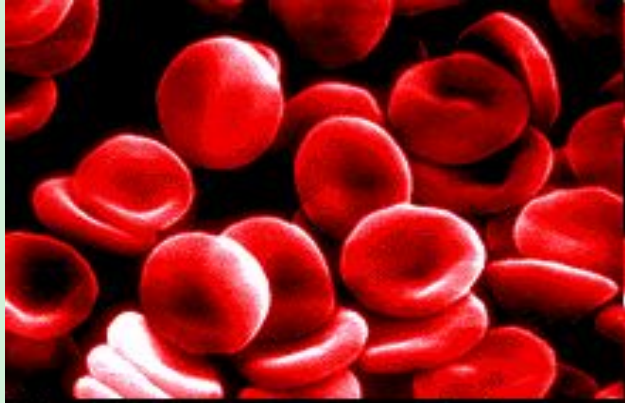
Fig. 7-1. Bone marrow vasculature and circulation. Nutrient vessels penetrate compact bone and form ascending and descending branches. Periosteal vessels also penetrate cortical osseous tissue. Both types of vessels eventually communicate with medullary sinusoids.

Пути миграции клеток крови в организме



Эритроциты

Регуляция эритропоэза



©James A. Sullivan www.cellsalive.com

Эритрон –
эритроциты в крови
костного мозга

Эритроциты продолжительность

		ЖИЗНИ
Муж.	$3,9 - 5,1 * 10^{12} /$ л	80—120
Жен.	$3,7- 4,9 * 10^{12} /$ л	дней

За сутки разрушается около $25 * 10^{10}$ эритроцитов. Для поддержания постоянного количества эритроцитов в крови их должно образовываться и поступать в кровоток около $25 * 10^{10}$ штук в сутки.

Изменение содержания эритроцитов и лейкоцитов в крови детей

Возраст	Эритроциты в 1	НвF/НвА (%/%)	Нв Г/л	Лейкоциты в 1	Нейт/лимф
	л крови			л крови	
1 час	5,9 ¹²	70/30	208	16,0 ⁹	
5 минут	6,10 ¹²		214	16,0 ⁹	68/25
15 минут	5,10 ¹²	50/50	190	x10	44/44
1 час	4,10 ¹²		145		(5
1 месяц	4,10 ¹²	≈10/90	120		27)63
1 год	4,10 ¹²		120	9,0,0 ⁹	(2-3
10-18 лет	x10 ¹² 4,7-		130-160	x10 ⁹	мес)4/44
Взрослые	4,9 ¹² x10		130-160	x10 ⁹	(5 лет)

:

Для нормального эритропоэза необходимо

- иметь информацию о числе разрушенных эритроцитов и состоянии оксигенации тканей;
- обеспечить деление стволовых клеток и дифференцировку в предшественницы;
- обеспечить дифференцировку ГЭММ определенного числа дифференцирующихся эритроциты (КОЕ-БОЕ-Э),
- обеспечить эритропоэз пластическими веществами, энергией, микроэлементами, витаминами

Регуляторные сигналы эритропоэза

Роль сигналов для активации деления полипотентных стволовых клеток, их дифференцировку в КОЭ-ГЭММ, БОЕ-Э

выполняют дальнейшее образование эритроцитов

- **продукты разрушения эритроцитов, тромбоцитов, стимулирующие Т клетки, лейкоциты и эндотелиальные клетки костного мозга**

- **раннедействующие факторы, стромальными и стволовыми клетками костного мозга (ФСК; ИЛ-1; ; ; ;**

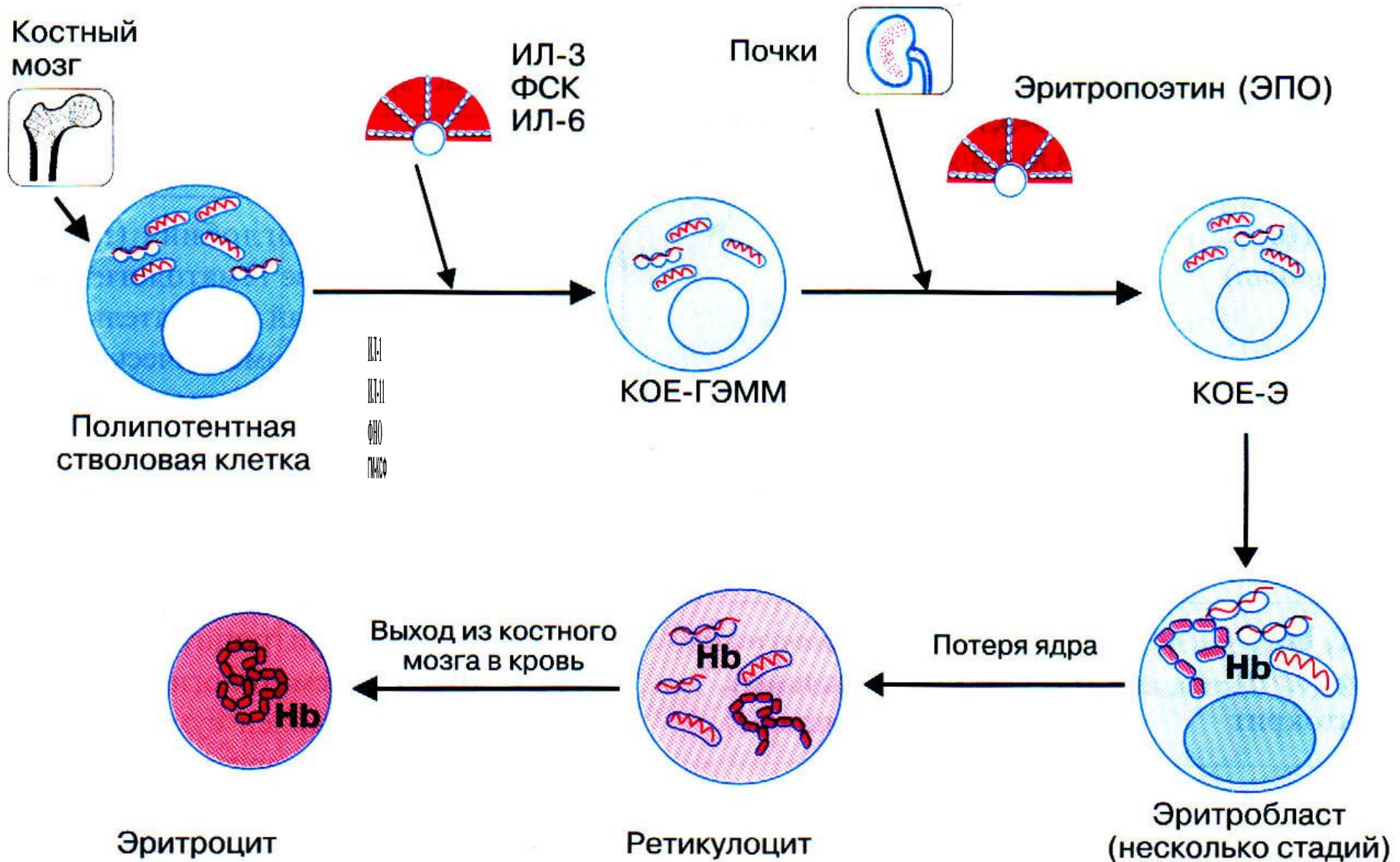
- **позднедействующие факторы ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11; ГМ-КСФ) эритропоэтин (ЭПО),**

КСФ. ЭПО активирует практически все стадии эритропоэза, начиная с дифференцировки бластных, эритроцитобразующих клеток (БОЕ-Э);

Для эритропоэза необходимы гормоны:

- СТГ, ТТГ, T_3 , T_4 ;
(\uparrow , T половые \downarrow гормоны
влияющие на обмен белков; эритропоэз),
- паратирин, тиреокальцитонин, вит. D_3 ,
контролирующие обмен кальция;
- катехоламины, усиливающие пролифера-
цию предшественниц эритроцитов

Модель эритропоэза



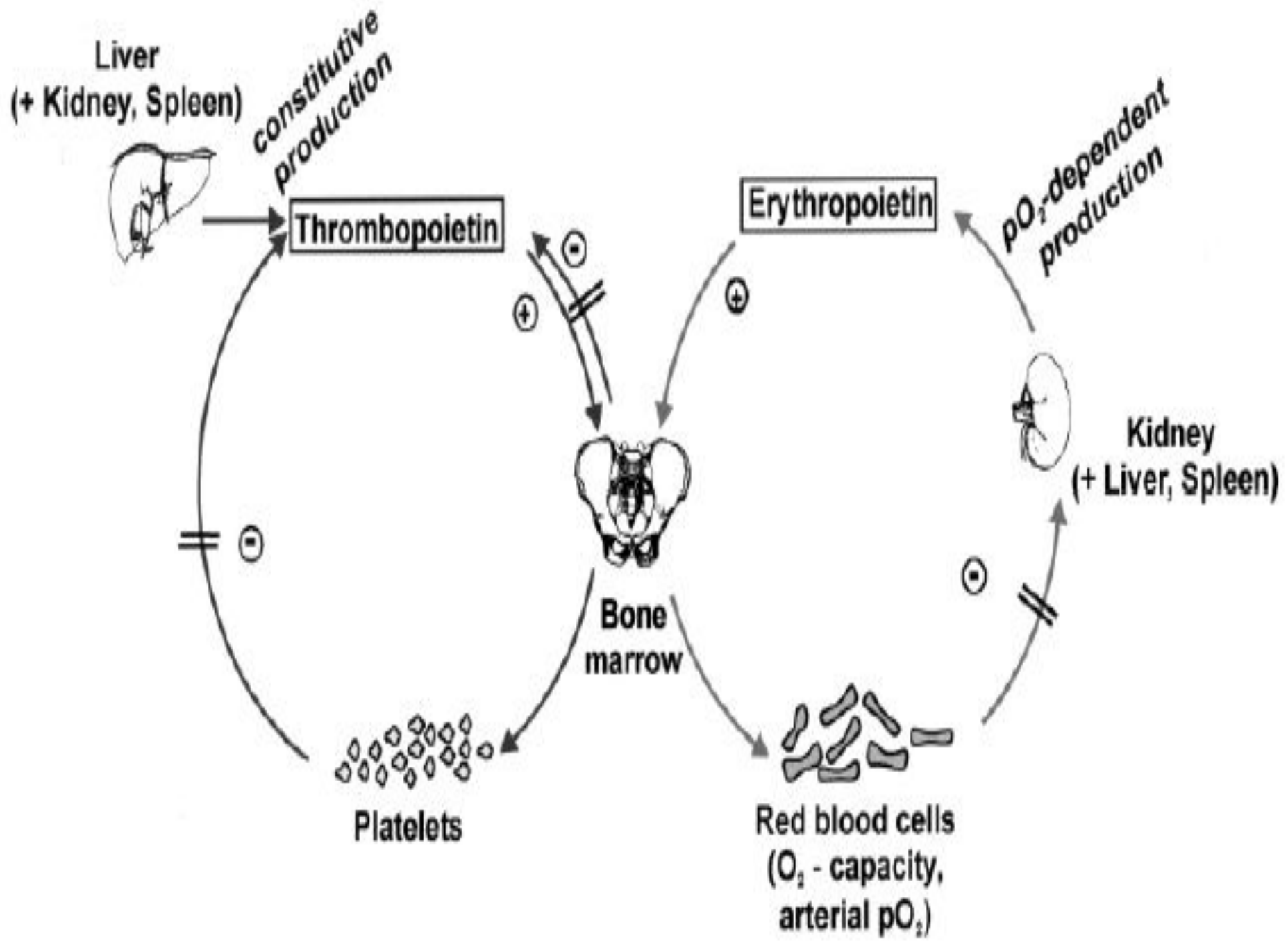
Эритропоэтин (ЭПО) – kDa
гликопротеин 30,4

Образуется:

почек при снижении PO_2 в эритроцитах;
экспрессии гена ЭПО гипоксическим
транскрипционным фактором HIF-1 α

Эффекты ЭПО (SCF, GM-CSF, IL-3, IGF-1):

- и (пролиферация и дифференцир. и предупреждение апоптоза клеток предшественниц Эр.;
- синтез гемоглобина;



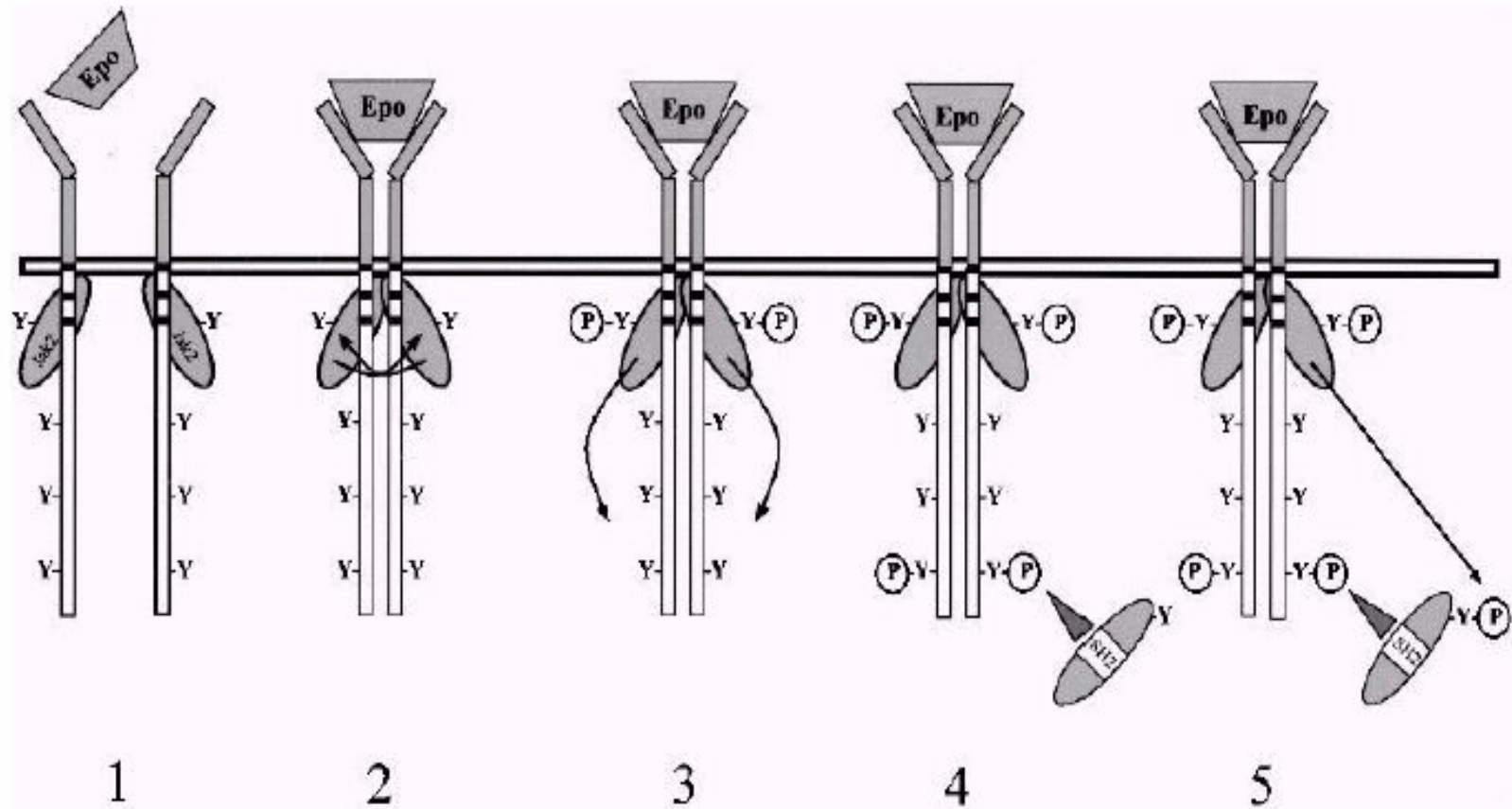


Figure 2. The first step in EPO activation of the receptor is dimerization (1); the pre-associated JAK2 kinases are in close contact and activated by transphosphorylation (2); the tyrosine residues of the EPO receptor are then phosphorylated (3, 4), providing docking sites for intracellular signaling proteins with SH2 domains (5). Lacombe C and Mayeux P. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 2):22–28, 1999. By permission of Oxford University Press.

Эффекты ЭПО реализуются:

- **MS**
стимуляцией ЭПО 1T рецепторов_{A2}
внутриклеточных путей и ФЛ
ряда транскрипционных факторов

Другие эффекты ЭПО:

- **повышение образования ЕТ и ренина**
- **вазоконстрикция, повышение АД крови**
- **стимуляция ангиогенеза, пролиферации эндотелия и ГМК сосудов**
- **тромбогенное действие**

Имеются для применения:

- **рекомбинантный ЭПО (rHuEPO);**
- **фактор стимулирующий эритропоэз (NESEF - darbepoetin)**

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПЛАСТИЧЕСКИХ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ ГЕМОПОЭЗА ДОСТИГАЕТСЯ:

- **ДОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ**
белка в пищевом
рационе (0,75—1,0 г/ кг/сутки)
- **ДОСТАТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ**
полиненасыщенных жиров (около
10 %
рациона калорийности суточного
- **ПРИХОДЕМ** **энергии с** **пищей**
около 2500—3000 ккал / сутки

Недостаточность питания ведет!!! к
развитию алиментарной анемии!!!

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГЕМОПОЭЗА МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

Железо 10—15 мг/ сутки.

и миоглобина ; Необходимо для образования гомо-
митохондриях ; ферментов транспортной цепи ; электронов в
работы детоксикационных механизмов при участии цитохрома P-
450

Кобальт 100—200 мкг/ сутки . Необходим для синтеза
гемоглобина способствует утилизации железа. При недостатке
кобальта развивается анемия.

Медь 2—5 мг/ сутки .

ЖКТ , мобилизации его резервов из печени и ретикулярных клеток. В

Цинк 10—15 мг/ сутки.

фермента карбоангидразы . Необходим для обеспечения функций
лейкопения. При недостатке цинка развивается

Железо

Суточная потребность $\approx 10-15$ мг :
обеспечивается разрушенными эритроцитами ≈ 10 мг и поступающим с пищей $\approx 12-15$ мг - мг

важнейшие ферменты, источники железа: мясные продукты, печень, рыба, сухофрукты
- для нормального всасывания и транспорта железа необходимы:
 $(Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+})$ —
трансферрин (витамин С \rightarrow плазма крови \rightarrow эритроцит),
депонирующие белки (кишечник, ферритин, макрофагах печени, костного мозга)

Недостаток железа ведет к развитию железодефицитных анемий !!!

ОБЕСПЕЧЕНИЕ

ГЕМОПОЭЗА ВИТАМИНАМИ

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) **2-5 мкг/сутки**. Необходим для синтеза нуклеопротеинов, созревания и деления клеток. При недостатке в организме развивается В₁₂-дефицитная анемия.

Витамин В₉ (фолиевая кислота) **400-700 мкг/сутки**. Необходим для синтеза ДНК в клетках костного мозга. При недостатке наблюдается ускоренное разрушение эритроцитов и развивается анемия.

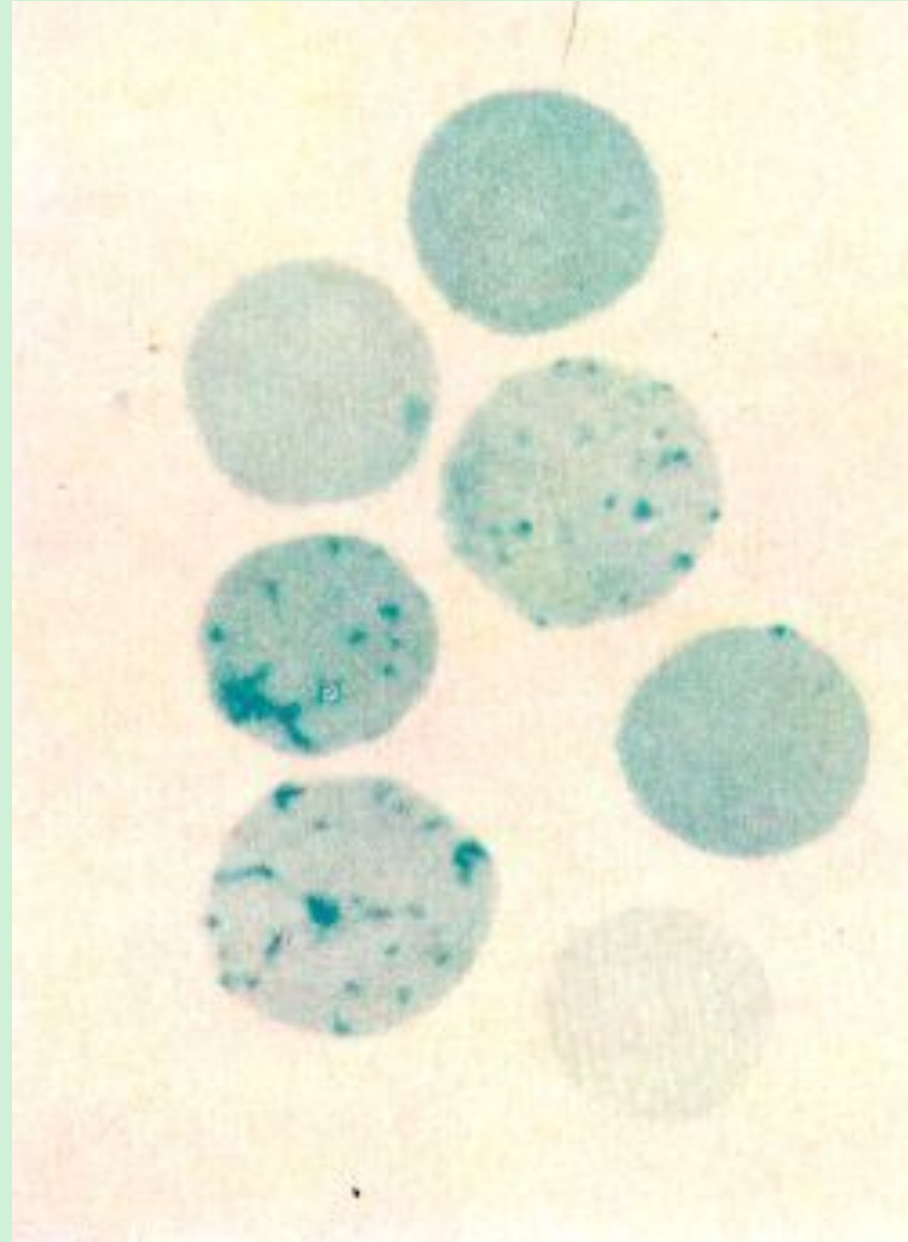
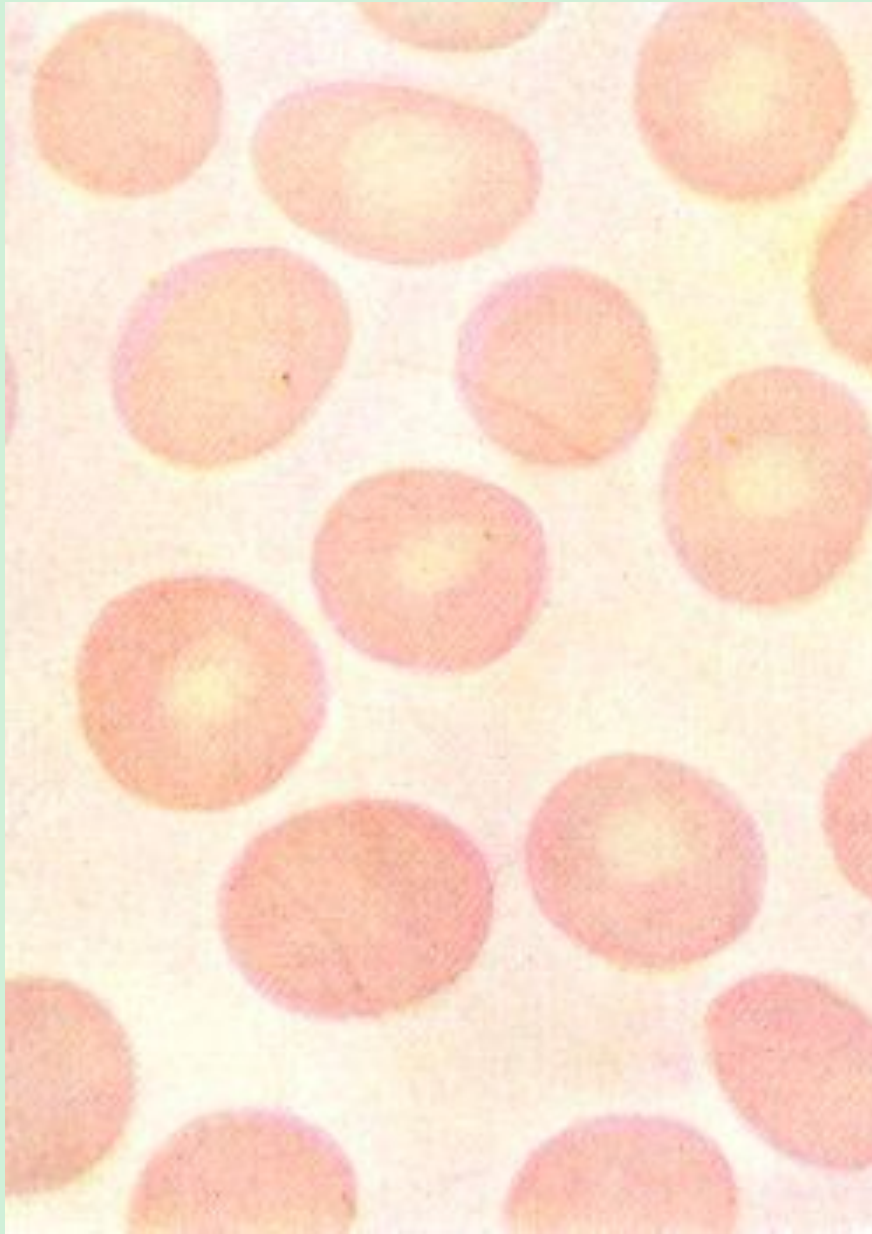
Витамин В₆ (пиридоксин) **1,5-3 мг/сутки**. Необходим для образования гемоглобина в эритроцитах. При недостатке развивается анемия.

Витамин В₁₂ **50-100 мкг/сутки**. Необходим для нормального эритропоэза на его основных этапах. Способствует мобилизации из депо и всасыванию железа из ЖКТ;

Витамин Е (α-токоферол) **10-12 мг/сутки**. Совместно с селеном защищает мембраны клеток от действия продуктов перекисного окисления. При недостатке возрастает вероятность гемолиза эритроцитов.

Витамин РР (никотиновая кислота) **15-20 мг/сутки**. Защищает мембрану эритроцитов и гемоглобин от окисления. Входит в состав НАД и НАДФ.

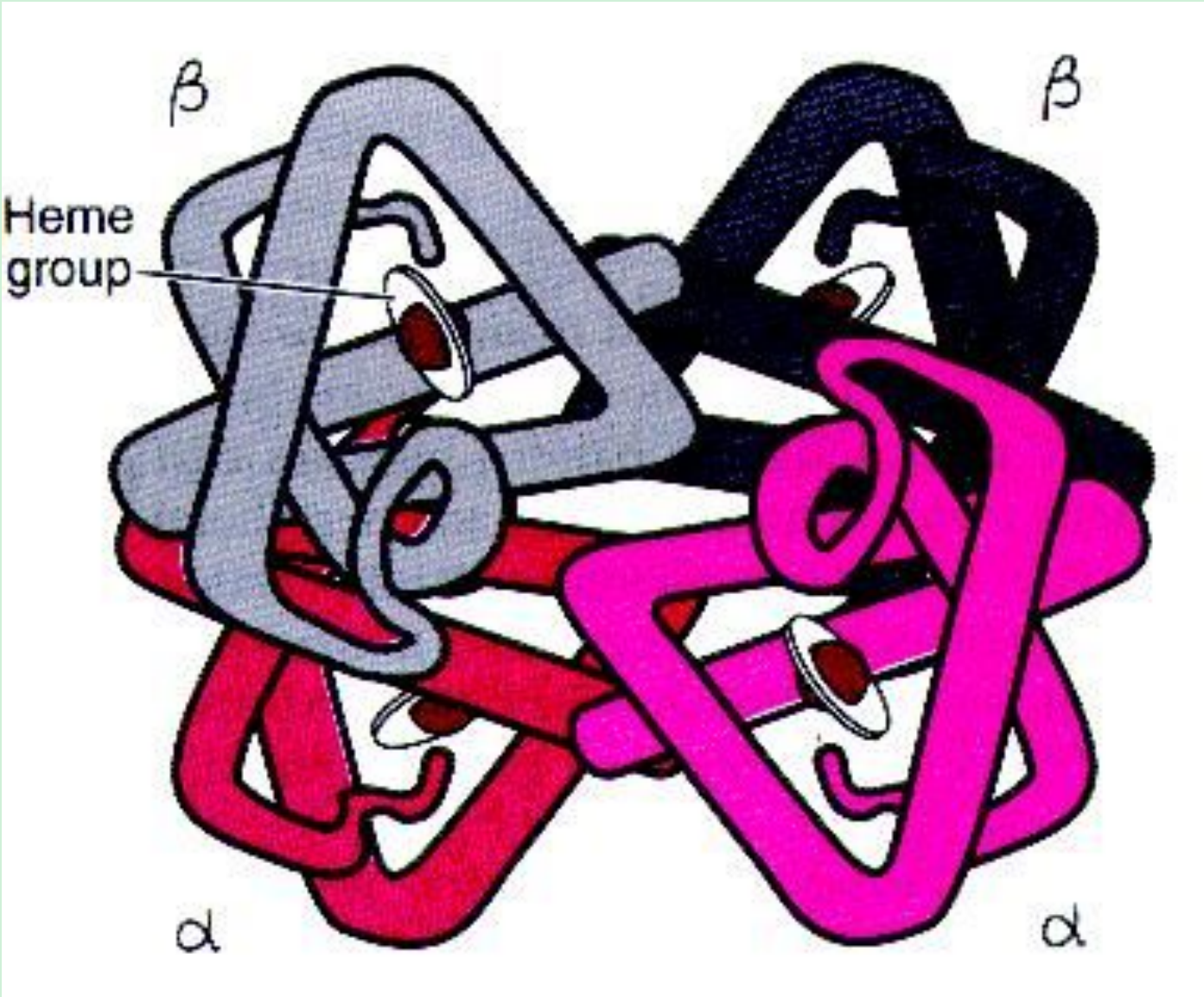
**Зрелые эритроциты (слева) и их
предшественники - ретикулоциты (справа)**



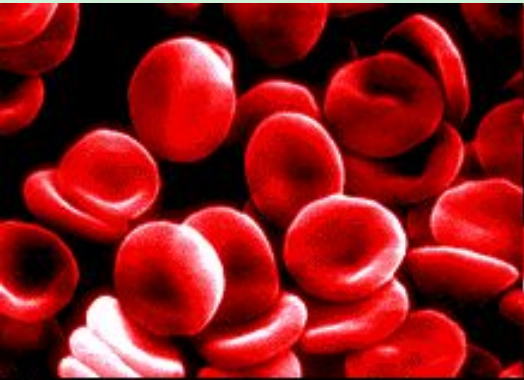
Основные функции эритроцитов

- **транспортная** – перенос O_2 , CO_2 , аминокислот, глюкозы, ферментов, гормонов, цитокинов, микроэлементов и др. веществ
- **защитная** – участие в иммунных реакциях; гемостаз и агрегация
- **регуляторная** – поддержание pH, эритропоэзе

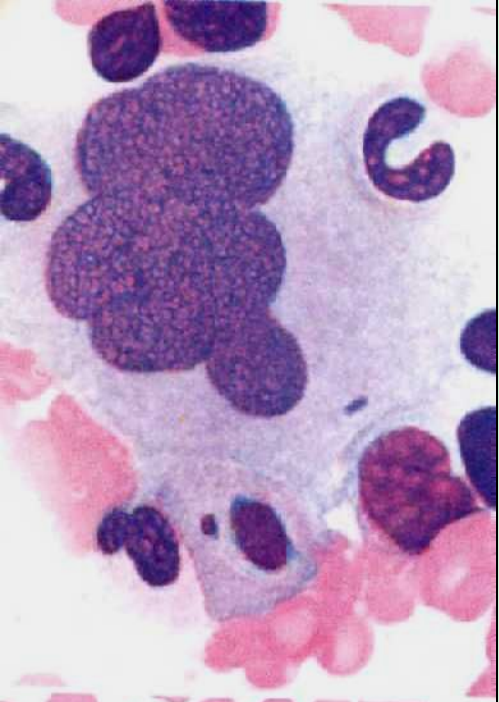
Структура молекулы гемоглобина



Основные свойства эритроцитов, способствующие выполнению их важнейших функций:



- двойковогнутая форма; эластичность, деформируемость; высокая проницаемость мембраны для O_2 , CO_2 , ионов, воды
- содержание в высокой концентрации Hb (соединений), и его Fe , выполняющую буферную функцию; переменная валентность Fe в условиях; наличие ряда ферментов – карбоангидразы, АТФ-азы, антиоксидантной системы
- содержание специфических антигенов, гепарина, факторов стимулирующих иммунные и гемопоэтические клетки; наличие отрицательного заряда на поверхности



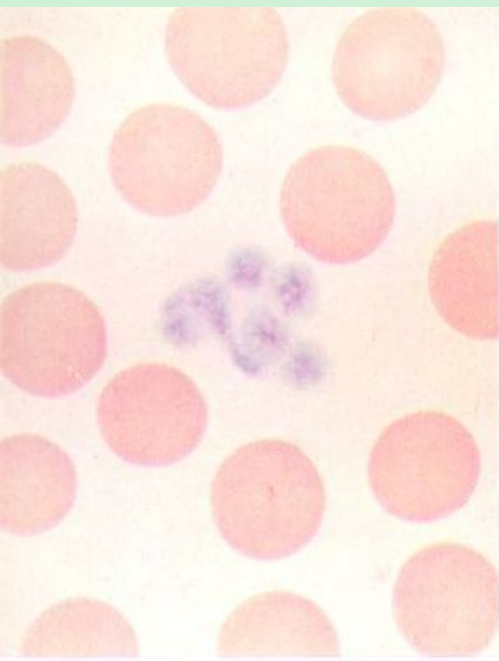
Тромбоциты крови

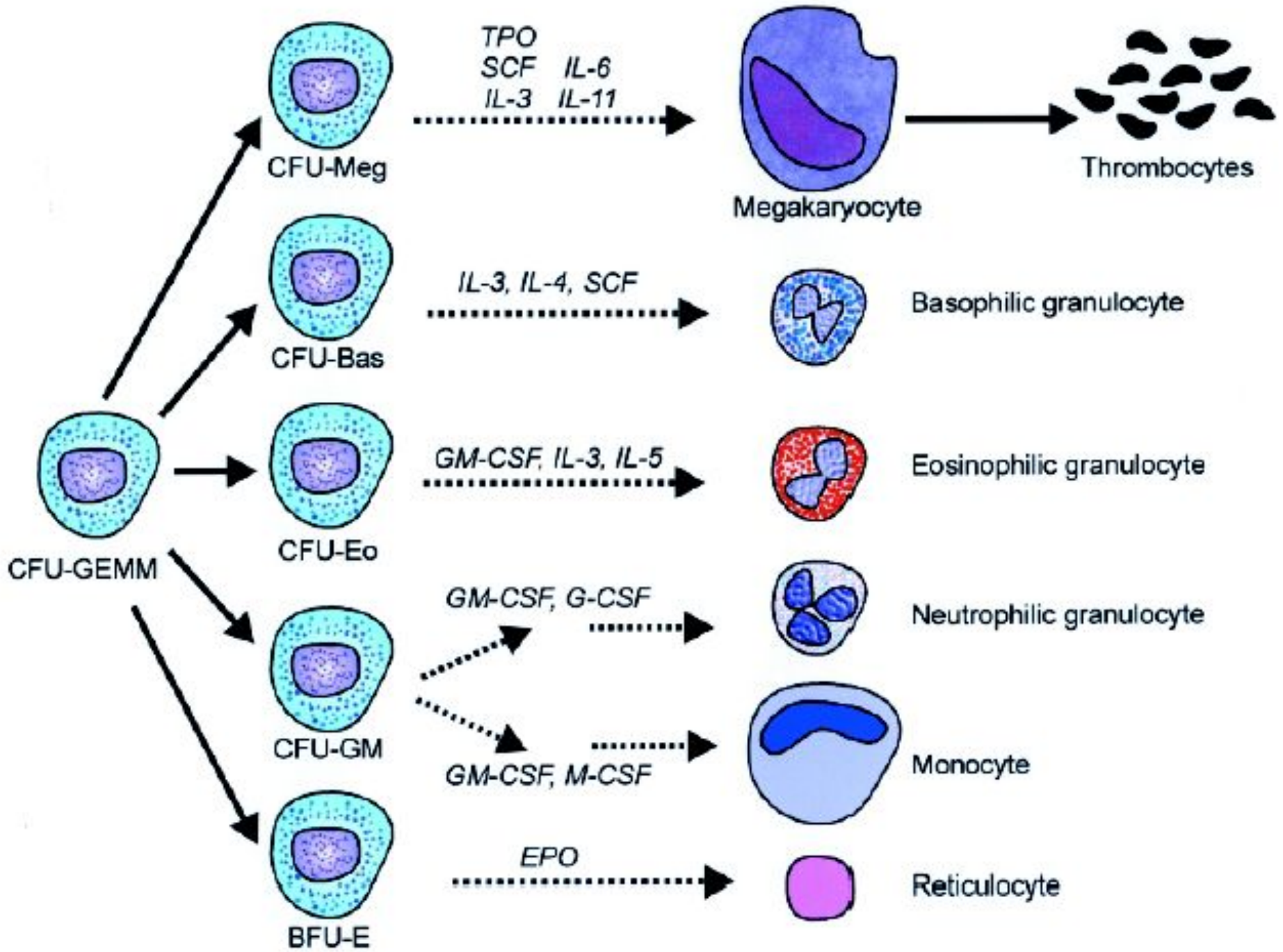
содержание, х 10 ⁹ тыс/мкл)	продолжительность жизни дней
150-350 л	7 - 10

- **представлены:**
(~70%); находясь свободно циркулирующими в крови
и в селезенке (~30%)

Тромбоцитопоэз

- родоначальницей превращающаяся в тромбоциты является мегакариоцит, КОЕ-Мгкц, образующий
- тромбоцитопоэз регулируется стимулирующими деление факторами (SCF, IL-6, IL-3, IL-11), тромбопоэтином, мегакариоцитов влияющим на созревание





Тромбопоэтин (ТПО) –
гликопротеин 70 kDa гормон печени,

Образуется:

уровень ТПО в крови обратно пропорционален
содержанию мегакариоцитов и тромбоцитов.

Эффекты ТПО (SCF, IL-3, IL-6, IL-11):

- стимуляция пролиферации и дифференцировки (рост дифференцировки, дифференцир. и предупреждение апоптоза) клеток предшественниц мегакариоцитов;
- образование мегакариоцитов;

Эффекты ТПО реализуются:

- **MS**
стимуляцией (MPL-тромбоцитарных)
- **активацией транскрипционных факторов**

При недостаточной продукции ТПО:

- **снижено содержание в крови тромбоцитов;**
- **возрастает вероятность кровотечений**

Получен рекомбинантный ТПО (rhTPO),

эффекты которого изучаются

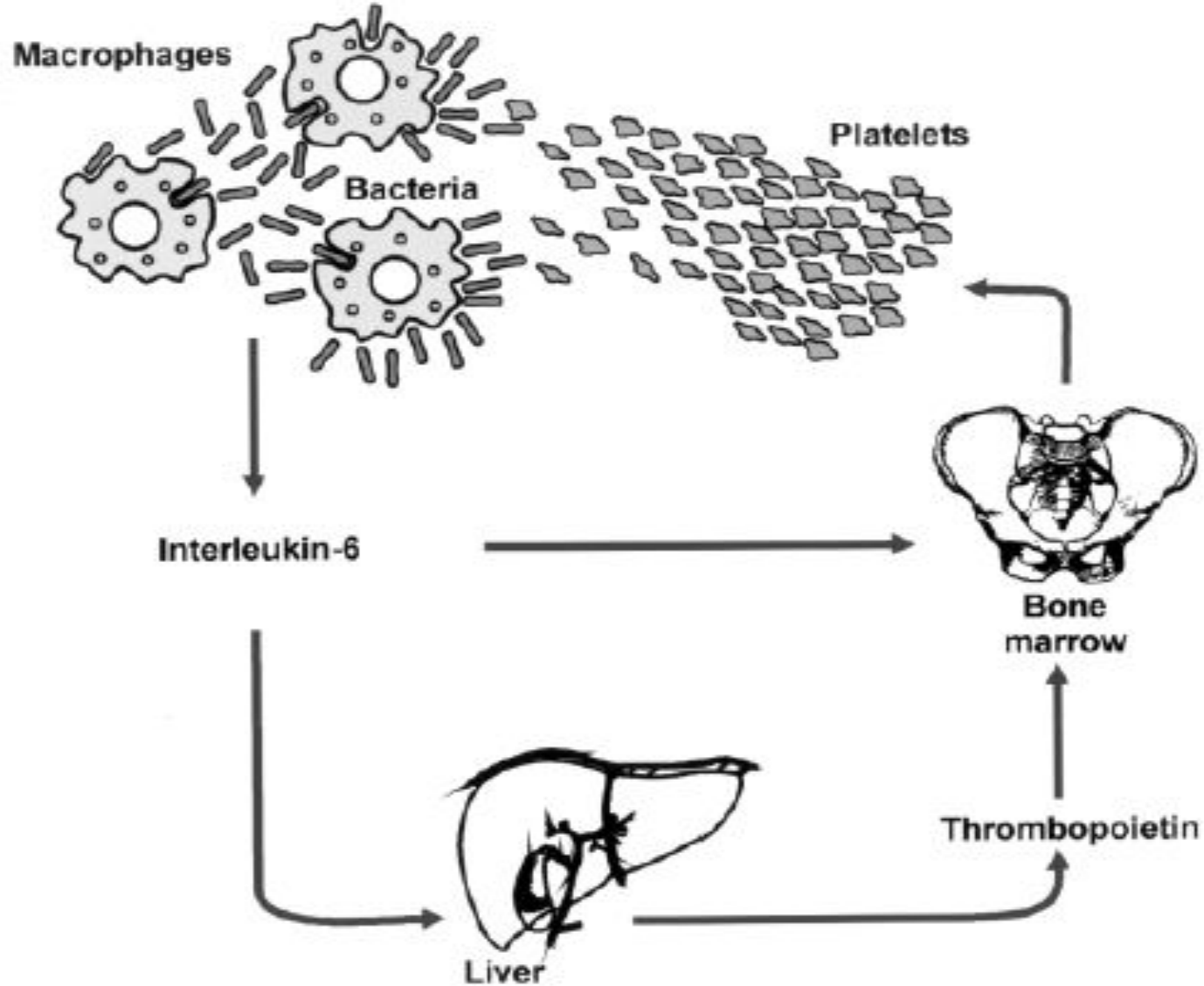


FIGURE 3. Mechanism and teleology of reactive thrombocytosis in infection and inflammation. IL-6 stimulates megakaryopoiesis directly and indirectly through increased TPO production by the liver. Platelets support the antimicrobial host defense and vascular wound repair.

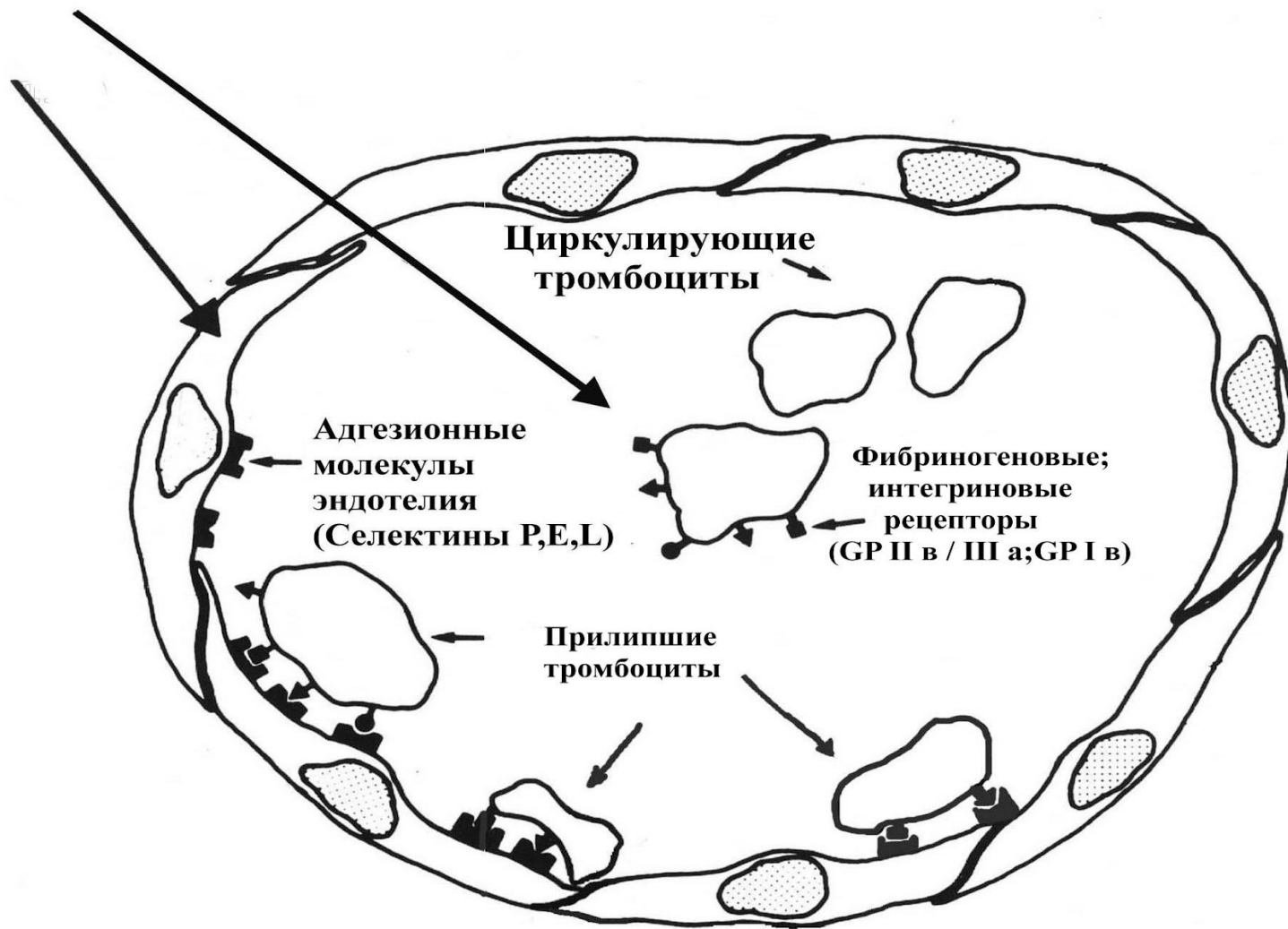
Свойства тромбоцитов

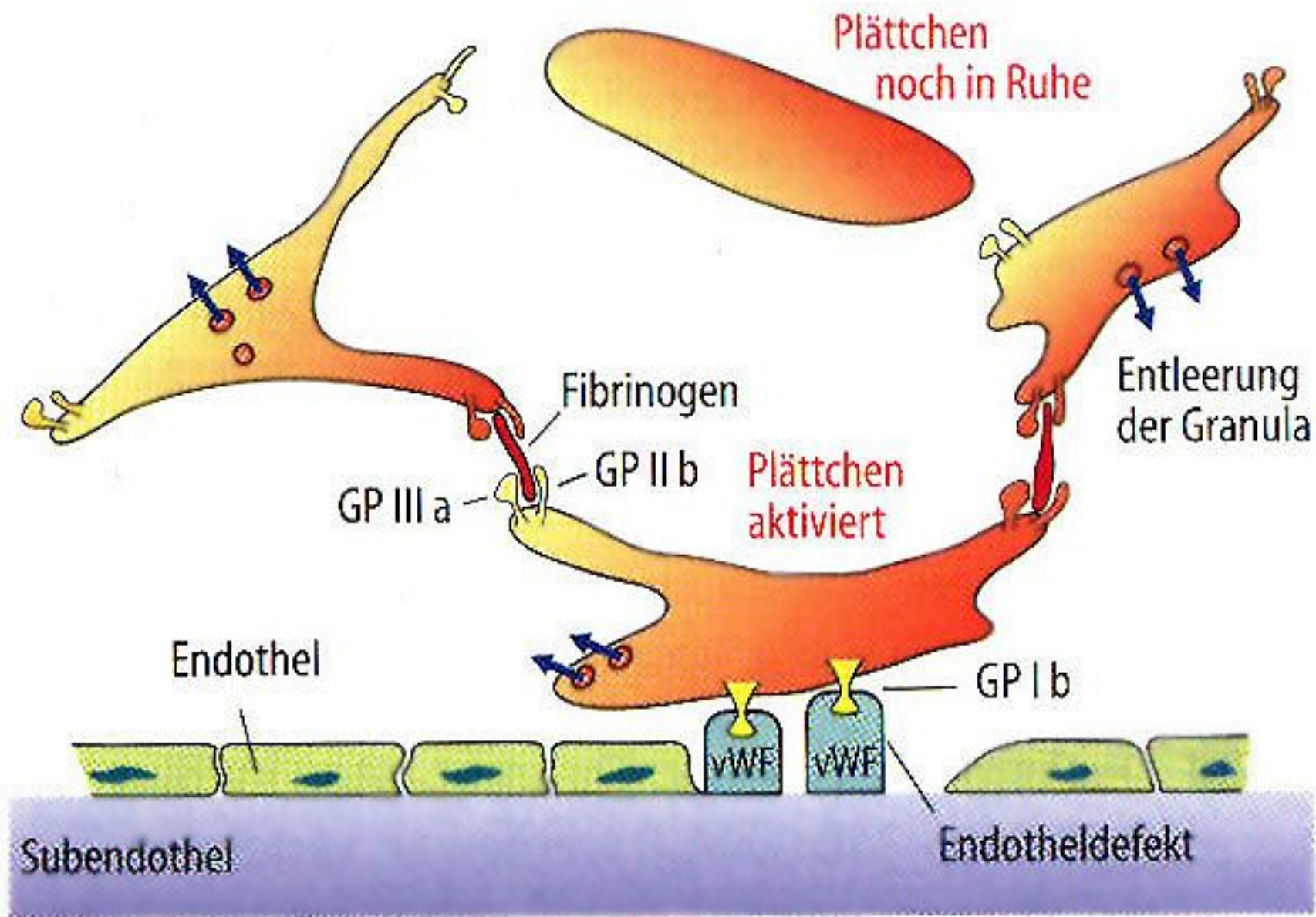
- способность изменять форму, активированных тромбоцитов, формировать отростки;
- наличие интегриновых рецепторов адгезии адгезионным молекулам, фактору Виллебранда;
- наличие сосудистых и гемостатических тромбоцитарных факторов (тромбоксан, фибриназа, тромбелластаза, ангиотензин, фибринолизин, ангиопоэтин, антигепариновый фактор; сосудосуживающие – серотонин, Адр, НА и др.);
- образование тромбоцитарного ростового фактора (ТРОФ) для клеток сосудистой стенки; трофическую роль
- способность к фагоцитозу; Ig, лизоцима, лизинов; активаторов лимфоцитов

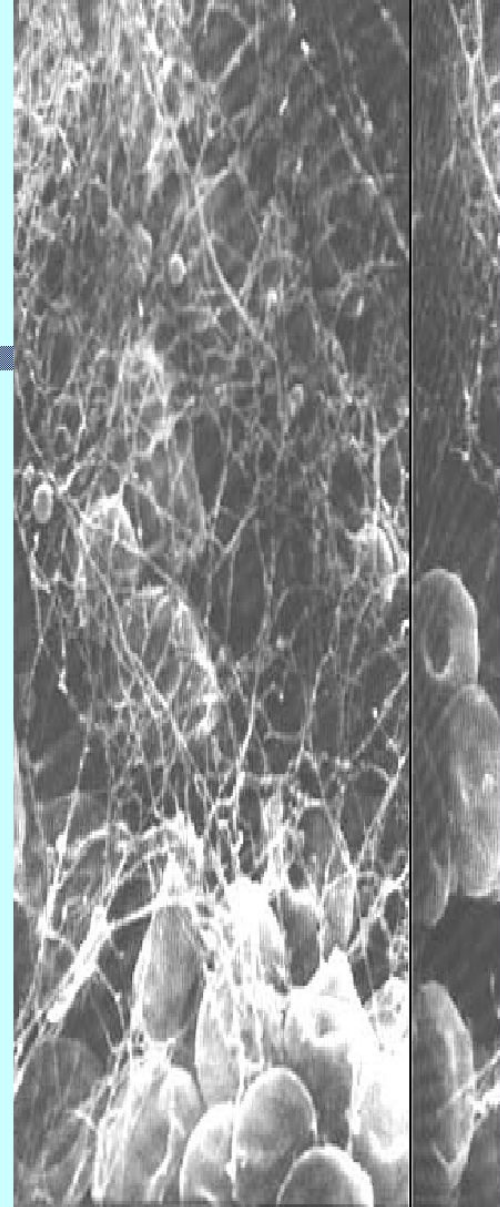
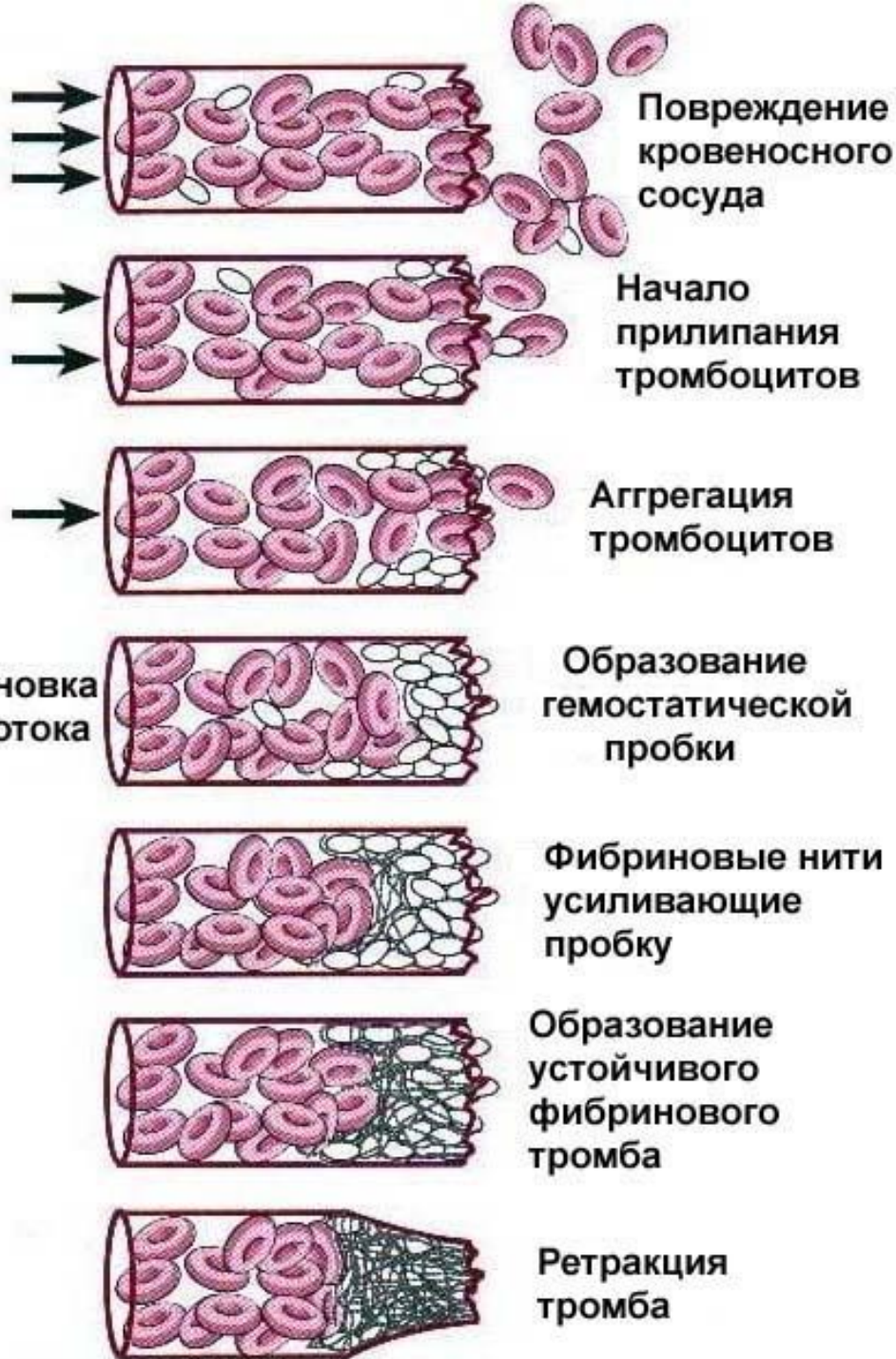
Функции тромбоцитов

- участие в осуществлении сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (формирование тромбозов, сужение сосуда в месте ретракция пробки);
- ангиотрофическая – стимуляция роста гладких миоцитов, фибробластов в сосудах под действием ТРФ;
- защитная – фагоцитоз, модуляция иммунных реакций, зрушение

**Повреждение
или действие
медиаторов
воспаления
(IL 1; TNF)**







3 Human blood clot showing red blood cells trapped within a network of fibrin threads. The small platelets. Scanning electron micrograph (x 9000) red with permission from Shelly WB. Of red cell AMA 249:3089 Copyright 1983 American Medical Association

FIGURE 14 (minibol) spheres are (Reproduce bondage. Association

**ЛЕЙКОЦИТЫ, ЛЕЙКОПОЭЗ.
ПОНЯТИЕ О НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА**

содержание лейкоцитов в крови

$(4 - 9) \times 10^9 /$

литр

зависит от типа клеток

Лейкоцитарная формула

Гранулоциты			Агранулоциты			
Нейтрофилы		Базоф.	Эозиноф.	Лимфоциты	Моноц.	
юные	пал. ядер.					
1%	2-5%	55-68%	0-1%	1-5%	18-40%	2-9%

Лейкоцитарная формула

Гранулоциты				Агранулоциты		
Нейтрофилы		Базоф.	Эозиноф.	Лимфоциты	Моноц.	
юные	пал. ядер.					
0-1%	2-5%	55-68%	0-1%	1-5%	18-40%	2-9%

ОТДЕЛ СТВОЛОВЫХ ПОЛИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК

ОТДЕЛ ПОЛИОЛИГОПОТЕНТНЫХ КОММИТИРОВАННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

ОТДЕЛ МОНОПОТЕНТНЫХ КОММИТИРОВАННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

БЛАСТНЫЕ КЛЕТКИ-РОДОНАЧАЛЬНИЦЫ РЯДОВ

КЛАСС СОЗРЕВАЮЩИХ КЛЕТОК

ЛИФ ИЛ 1 ИЛ 3 ФСК
Лимфоидная стволовая клетка
ГЭММ-КОЕ, 2-5 потенциальных КОЕ (в любом наборе)

КОЕ-ГМ
ГМ-КСФ ИЛ 3
КОЕ-Г

КОЕ-М
М-КСФ

БОЕ-Э
ИЛ 3 ГМ-КСФ ЭПО
КОЕ-Э
ЭПО

КОЕ-Мгкц
ЛИФ ИЛ 6 ИЛ 7 ИЛ 9 ИЛ 11 ТПО

ИЛ 1
Пре-В
ИЛ 4 ИЛ 5 ИЛ 6 ИЛ 7 ИЛ 1

ИЛ 1
Пре-Т (тимус)
ИЛ 2 ИЛ 4 ИЛ 7 ИЛ 9 ИЛ 12

Миелобласт

Монобласт

Проэритробласт

Мегакариобласт

В-лимфобласт

Т-лимфобласт

Промиелоцит

Промоноцит

Базофильный эритробласт

Промегакариоцит

В-пролимфоцит

Т-пролимфоцит

Миелоцит нейтрофильный

Миелоцит эозинофильный

Миелоцит базофильный

Полихроматофильный эритробласт

В-лимфоцит

Т-лимфоцит

Метамиелоцит нейтрофильный

Метамиелоцит эозинофильный

Оксифильный эритробласт

В-иммунобласт

Т-иммунобласт

Палочкоядерный нейтрофил

Палочкоядерный эозинофил

Ретикулоцит

Мегакариоцит

Плазмобласт

Сегментоядерный нейтрофил

Эозинофил

Базофил

Моноцит

Эритроцит

Тромбоциты

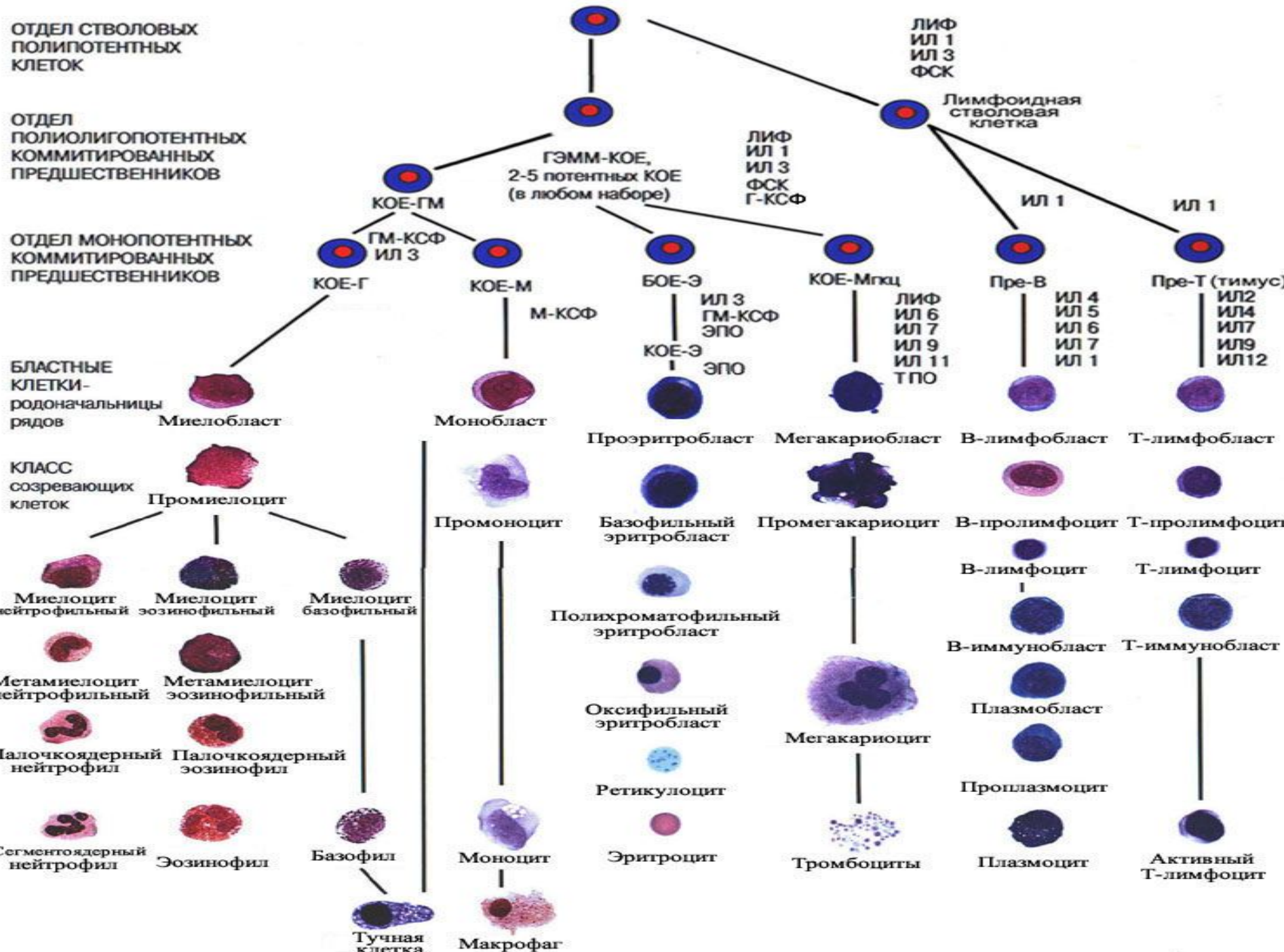
Проплазмоцит

Плазмоцит

Активный Т-лимфоцит

Тучная клетка

Макрофаг



Особенности лейкопоза

- **в норме**

только поддерживать постоянным общее число лейкоцитов в крови, но и их определенное процентное соотношение

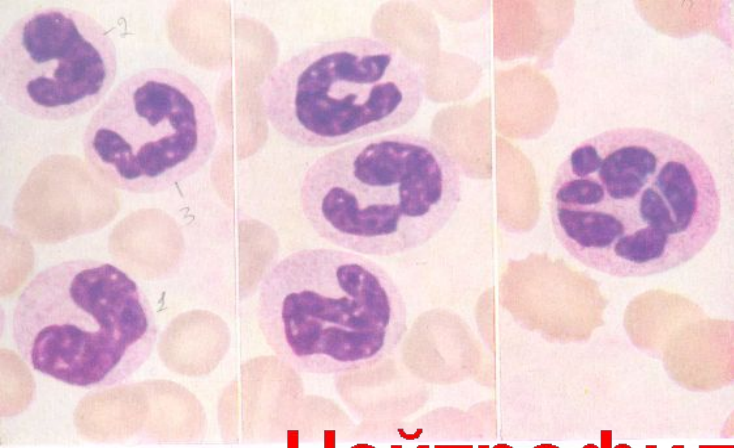
- **в определенных физиологических условиях и при заболеваниях**

стимулируется лейкопоз в целом, но может изменяться образование отдельных типов лейкоцитов

Регуляторные сигналы лейкопоэза

Активирующие:

- раннедействующие факторы, высвобождаемые стромальными и стволовыми клетками костного мозга (ФСК; ИЛ-1; ИЛ-2; ИЛ-4; ИЛ-6; ИЛ-11; ГМ-КСФ, стимулирующие деление плюрипотентных, стволовых клеток,
 - миелоидную стволовую клетку (КОЕ-ГММ);
 - лимфоидную стволовую клетку (предшественницу Т и В лимфоцитов);
- продукты разрушения лейкоцитов, стимулирующие Т клетки, макрофаги, фибробласты и эндотелиальные клетки костного мозга;
- позднедействующие факторы – лейкопоэтины, высвобождающиеся разрушающимися лейкоцитами и определяющие образование типа КСФ в зависимости от потребности в том или ином типе лейкоцитов;
- лентасин, простагландины Е, образуемые зрелыми гранулоцитами
- кейлоны, лактоферрин, простагландины Е, образуемые зрелыми гранулоцитами



Нейтрофилы

- **подразделяются** ющие; занимающие свободно циркулирующее в сосудах; мигрировавшие в ткани. Общее число нейтрофилов в крови примерно в 2 раза больше, чем при подсчете в образце крови
- **продолжительность жизни** часов; в тканях – 2-6 дней в крови – 6-10
- **обновляется** нейтрофилов за сутки около $1,6 \times 10^9$ шт.

Нейтрофилопоз

- **КОЕ-ГМ**, начальницей нейтрофилов является предшествующая форма **некрофилопоза** из **КОЕ-ГММ**
- дифференцировка нейтрофилов из **КОЕ-ГМ**, происходит при **сочетанном** влиянии **ГКСФ, ФСК, ИЛ-3**
- при **срочной** потребности: **нейтрофильная** мобилизуются **резервы** костного мозга (**артериального** сдвиг формулы влево) и **СНС**) при активации

Основные свойства нейтрофилов

- наличие человеческого рецептора к сигнальным молекулам, активирующим нейтрофилы;
- способность в очаге воспаления мигрировать и фагоцитировать и разрушать микроорганизмы и другие клетки;
- содержание веществ и наличие механизмов бактерицидного действия

Функции нейтрофилов

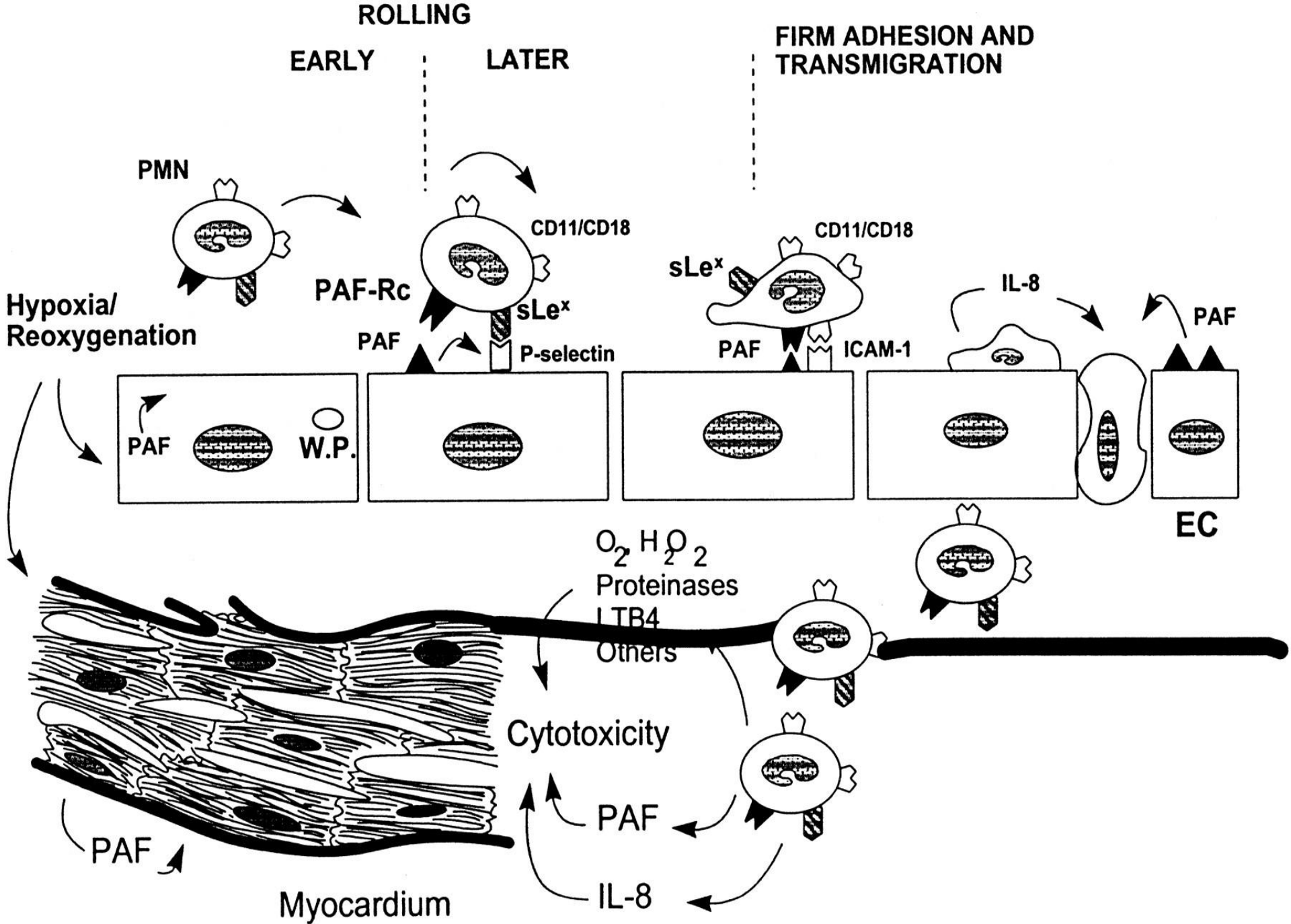
- **защита организма от инфекции** **ВО**
взаимодействии с макрофагами и лимфоцитами;
- **активация регенерации тканей** секретуемыми стимуляторами и удалением из тканей поврежденных клеток

Механизмы защитных функций нейтрофилов

- **остановка, перемещение** через стенку сосуда и миграция в инфицированную или поврежденную ткань;
- **фагоцитоз** микроорганизмов и поврежденных клеток ткани;
- **разрушение фагоцитированных клеток** достигается при “метаболическом взрыве”,
повышении скорости потребления O_2 , резким ванием дыхания микробов **блокированными** белками в условиях недостатка O_2 ;
повреждением стенки бактерий супероксидными ионами, перекисью водорода, лизоцимом и лактоферрином;
расщеплением структурных белков протеазами и гидролазами;
- **стимуляция регенерации** клеток ткани высвобождаемыми глюкозаминогликанами и другими ее стимуляторами

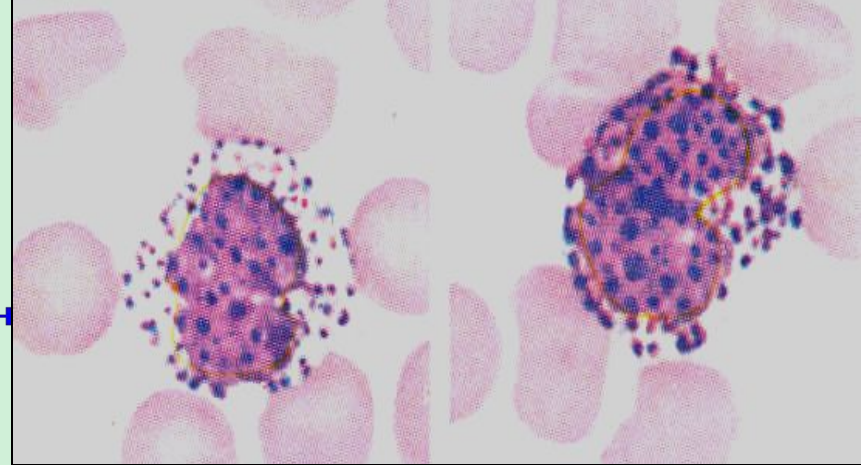
Механизмы остановки и миграции нейтрофилов и других лейкоцитов в ткани

- **в условиях нормы** лейкоциты перемещаются вдоль поверхности эндотелия не прилипая к ней;
- **перемещение, прилипание и миграция** лейкоцитов контролируются хемокинами и адгезионными молекулами поврежденного эндотелия или активированного молекулами ИЛ-1, ФНО;
- **адгезионные молекулы** взаимодействуют с комплементарными адгезионными и рецепторными молекулами лейкоцитов
- **тип хемокинов и адгезионных молекул** образуемых активированным эндотелием, зависит от их «сцепляемости» с различными видами лейкоцитов



Базофилы

- подразделяются
- свободно циркулирующие;
- мигрировавшие в ткани (тучные клетки);
- продолжительность жизни
- в крови – часы;
- в тканях – месяцы и годы



Гемопозз базофилов и тучных клеток

- их родоначальницей является КМБ-клетка, предшественница тучных клеток и базофилов, возникающая из гемопоэза в костном мозге
- дифференцировка тучных клеток - при участии оксидантных ферментов при участии ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6
- при срочной потребности из резервов костного мозга базифилы мобилизуются

Основные свойства базофилов и тучных клеток

- наличие мембранного рецептора иммуноглобулина IgE и других специфических антигенов, стимуляция которого определенными цитокинами, белками комплемента, физическими и химическими факторами вызывает дегрануляцию базофилов и тучных клеток

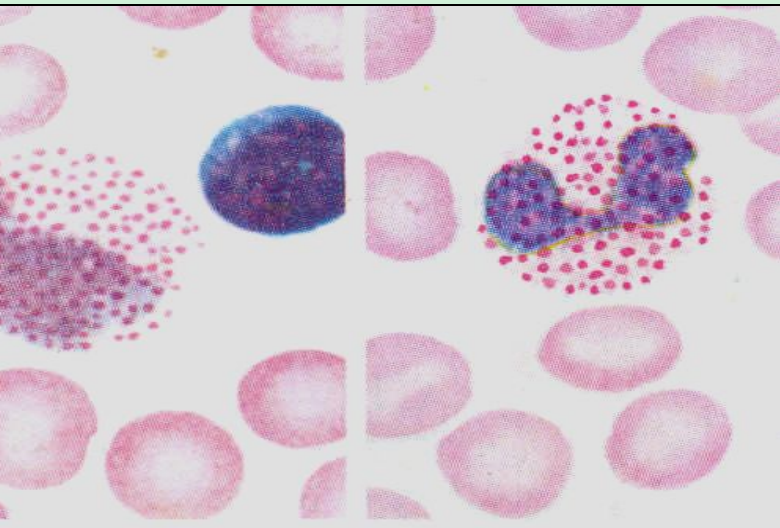
- синтез и высвобождение при дегрануляции противосвертывающих, сосудорасширяющих веществ, агрегантов тромбоцитов; протеолитических и других ферментов ; хемотаксических факторов, факторов комплемента, производных арахидоновой кислоты и многих типов цитокинов

- локализация тучных клеток кровеносных и лимфатических сосудов соединительной и эпителиальной ткани

Основные функции базофилов и тучных клеток

- участие в поддержании жидкого состояния крови
- способствование миграции в ткани других лейкоцитов
- участие в регуляции иммунных реакций
- участие в формировании аллергических реакций
- участие в защитных реакциях организма против паразитов

Эозинофилы



подразделяются

- свободно циркулирующие;
- мигрировавшие в ткани

продолжительность жизни

- в крови до 12 час;
- в тканях – 10-12 суток

Гемопоз эозинофилов

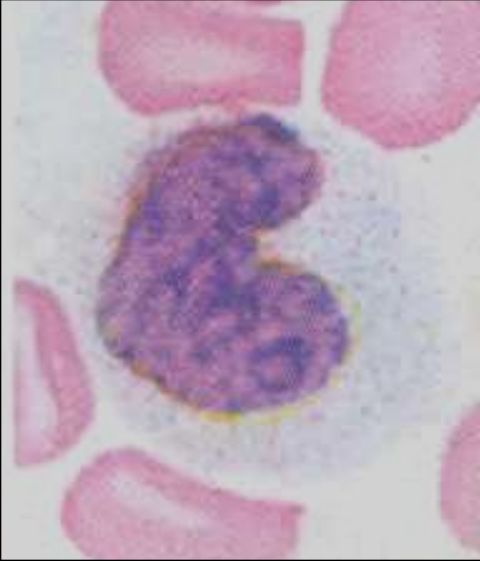
- их родоначальницами являются КФГ-Эо, клетки предшественницы миелопоэза КФГ-Эо
- дифференцировка при сочетанном влиянии эозинофилов происходит несколькими факторами: ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ, субтипами Т клеток
- при срочной потребности базофилы мобилизуются

Основные свойства эозинофилов

- наличие мембранных рецепторов иммуноглобулинов IgG, IgA комплемента C₁ –и IgE; рецепторов хемоаттрактантов, эстрогенов, и глюкокортикоидов.
- способность мигрировать в очаги аллергического воспаления и отвечать дегрануляцией на воздействие определенных цитокинов и хемоаттрактантов
- синтез и высвобождение цитотоксических веществ (супероксиданиона пероксидазы, других окислителей); щелочного катионных лизофосфолипазных белков лизосомальных гидролаз, токсичных для гельминтов, паразитов, опухолевых и чужеродных клеток
- синтез и высвобождение при дегрануляции цитокинов, производных фактора активации тромбоцитов, – лейкотриенов, субстанции P, оказывающих влияние на состояние кровотока, секрецию слизи, воспаление, регенерацию, иммунные реакции.

Односторонние функции эозинофилов

- **против нефагоцитируемых организмов -** **гельминтов и других многоклеточных паразитов;**
- **в формировании защитных аллергических реакций** (**нейтрализация факторов воспаления – аллергических повреждений** **дужки, эпителюлиты, клетки астме;**
- **в фагоцитировании** **особенно кокковых и разрушении бактерий,**
- **в поддержании жидкого состояния крови** (**тромбоцитов) кининовой системы** (**и влияния на высвобождение и разрушение**
- **в регуляции иммунных реакций**



Моноциты- макрофаги (система моноклеарных фагоцитов)

- **подразделяются**
на **свободно циркулирующие моноциты**, **мигрировавшие в ткани** – **макрофаги**
- продолжительность жизни**
ти сут.; в тканях – не менее **в крови от 3-х до 6-**

Гемопоз моноцитов-макрофагов

- их родоначальницей формирующаяся является КОЕ-М клетки предшественницы миелопоэза КОЕ-ГЭММ
- дифференцировка при сочетанном влиянии ФСК, глюкокортикоидов, продуцируемых моноцитами ИЛ-3, М-КСФ макрофагами и Т клетками
- при срочной потребности мобилизуются из резервов костного мозга
- угнетают моноцитопоз простогландины E, α - β -ликтоферрин, интерфероны, кейлоны и
- угнетают выход моноцитов из костного мозга в кровь глюкокортикоиды

Свойства моноцитов-макрофагов

- способны функционировать в аэробных и анаэробных условиях;
- располагают специфическими мембранными рецепторами микробных антигенов, поврежденных клеток, цитокинов, медиаторов воспаления, хемоаттрактантов, гормонов;
- продуцируют цитокины, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, регулирующие гемопоз и являющиеся факторами воспаления
- продуцируют ряд цитотоксических веществ: супероксид ион, перекись водорода, гидроксильные радикалы, ФНО, разрушающие клетки опухолей; клетки инвазированные простейшими

Функции моноцитов-макрофагов

- являются активными фагоцитами и защищают организм от инфекций;
- участвуют в осуществлении воспалительных и иммунных реакций; в противораковом и противоинфекционном иммунитете;
- участвуют в регуляции гемопоза
- участвуют в поддержании жидкого состояния крови

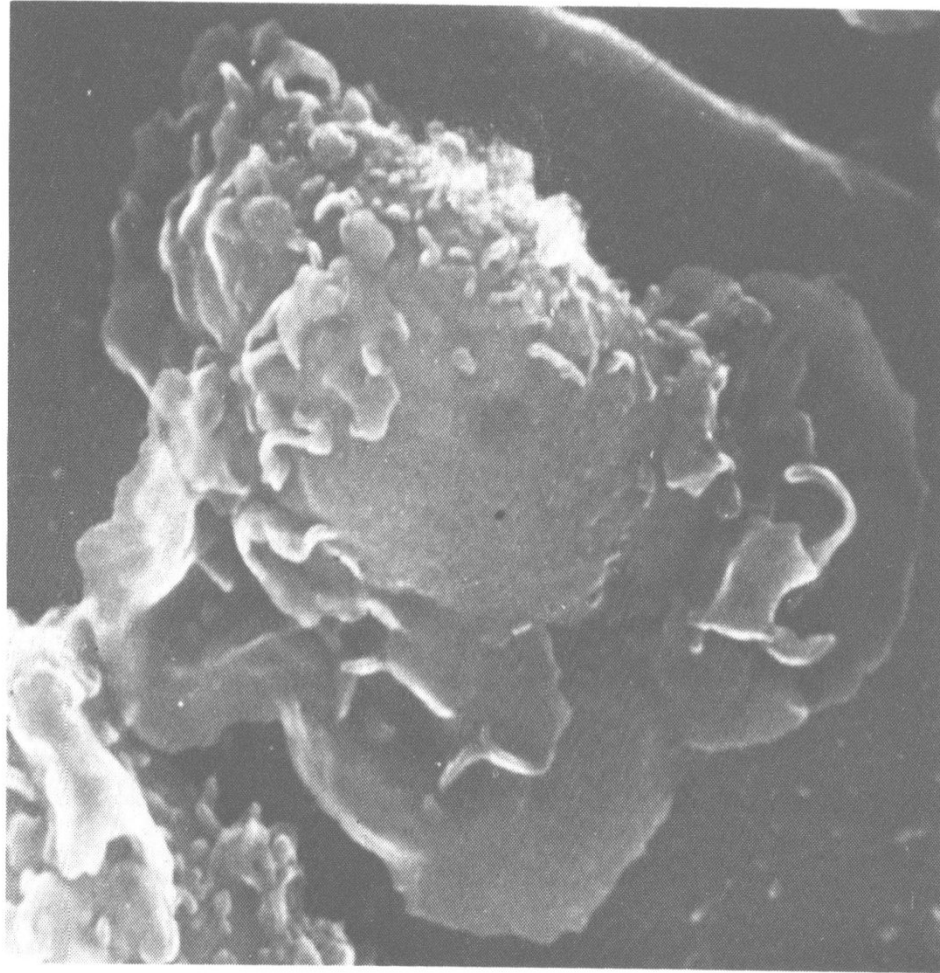
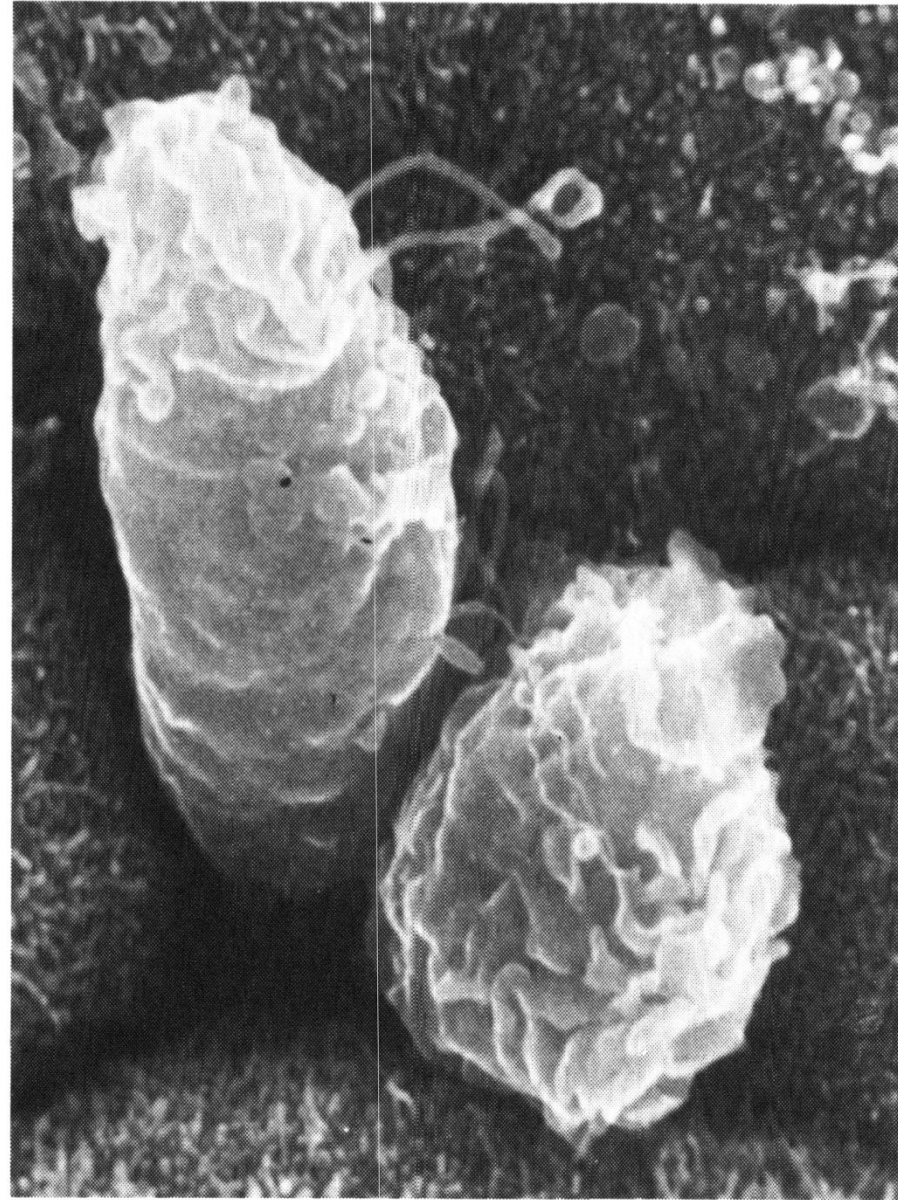
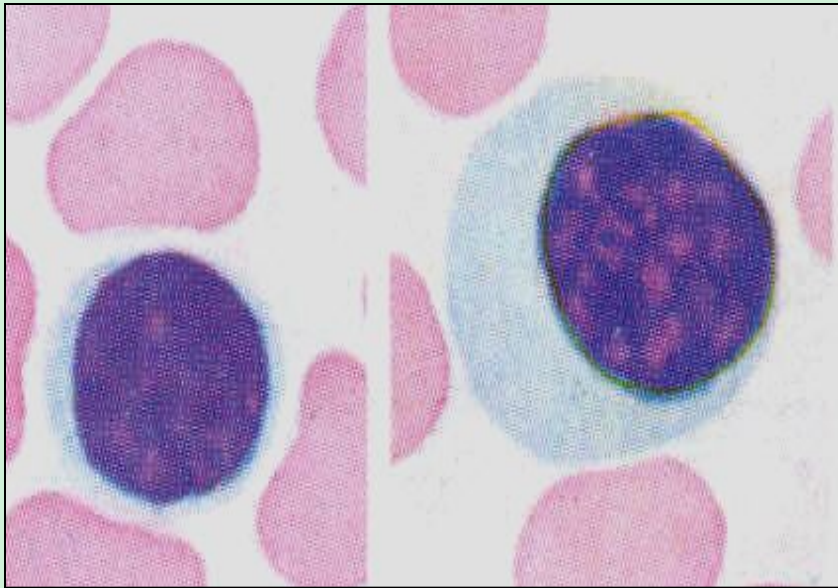


FIG. 1. Scanning electron micrograph of a human monocyte adhering to the endothelial surface of an *in vitro* human microvessel wall in response to a chemotactic gradient of 10^{-7} M leukotriene B₄.



Лимфопоэтическая система

включает Т и В лимфоциты циркулирующей крови, лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенка, тимус, лимфоидная ткань слизистых оболочек ротоглотки, бронхов, кишечника)



- **Выделяют:**
- **В-лимфоциты (10-15%)**
- **Т-лимфоциты (60-80%)** - киллеры, хелперы, эффекторы, супрессоры
- **ЕК - естественные киллеры (нуль клетки)**
- **другие формы**

Все лимфоциты

родоначальниц **B и T лимфоцитов** образуются из
рующихся из плюрипотентных **формированных**
клеток костного мозга

- **B лимфоциты**

созревают **в костном мозге** дифференцируются и

- **T лимфоциты – в тимусе**

Дифференцировка и созревание лимфоцитов
связаны, в частности, с образованием на их
поверхности специфических антигенов и
рецепторов, необходимых для осуществления
функций лимфоцитов

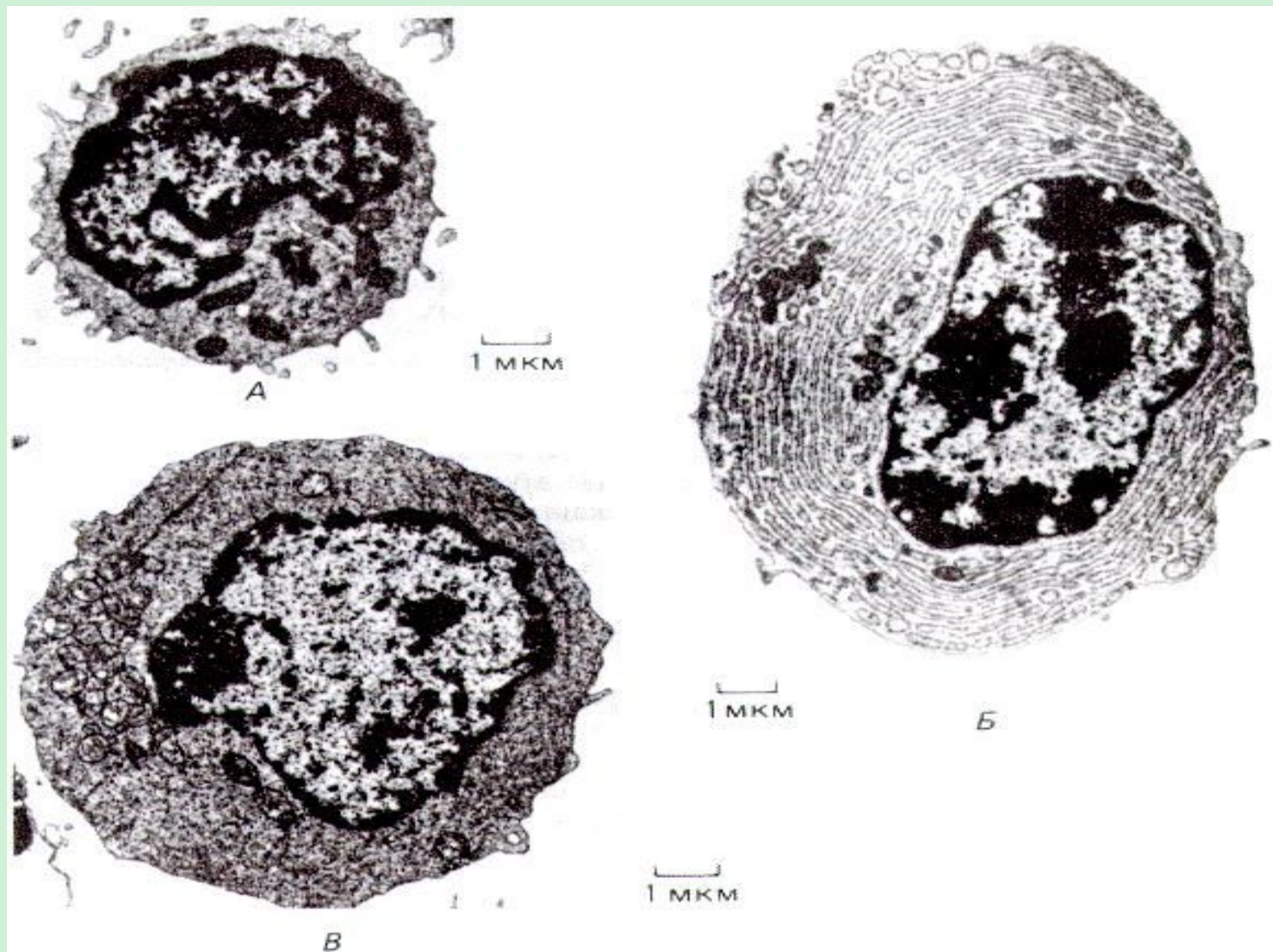
Созревание и свойства лимфоцитов

- Созревание Т –лимфоцитов происходит под действием гормонов тимуса, индуцирующих образование поверхностных рецептров и антигенов (CD)
- приобретение CD2
Т лимфоцита; и CD3 является маркером
- приобретение CD4 и CD5 – Т хелпера; CD8 – Т супрессора; CD3, CD16, CD56 и др. – естественного киллера
- после созревания Т лимфоциты мигрируют в кровь и лимфатические органы
- маркерами В-лимфоцитов являются антигены CD19, CD20, CD24; HLA контролируют синтез IgM

Активация лимфоцитов

- достигается при взаимодействии рецептора лимфоцита со специфическим антигеном;
- стимуляция рецепторов CD4 (хелперов) молекулами пептидных антигенов, ИЛ-1 и ИЛ-2, пролиферации и трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины (Ig);
- стимуляция рецепторов IgG естественных киллеров ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, приводит к высвобождению ими цитотоксических факторов (перфорин, ферменты)
- стимуляция рецепторов CD8 (супрессоров) и HLA-I ограничивает пролиферацию В-клеток и прекращает их иммунный ответ

Структура В-лимфоцитов: А - в покое; Б - при активации



- **лимфоидные органы:** содержатся В-, Т-лимфоциты, макрофаги, ретикулярные клетки и другие фагоциты. Антигены лимфы и ростовые факторы фагоцитов активируют В-лимфоциты, превращающиеся в плазматические клетки секретирующие иммуноглобулины и В-клетки иммунологической памяти. Они же активируют Т-лимфоциты.
- **лимфоидная ткань кишечника и бронхов:** скопления лимфоцитов в слизистой оболочке на путях проникновения микроорганизмов, секретируют IgA иммуноглобулины и выполняют функцию иммунологической защиты
- **селезенка:** лимфоузлом) в красной пульпе селезенки (подобно крови; активируются В-лимфоциты, превращаясь в плазматические клетки и продуцируя IgM красной пульпе селезенки антигены реализуется фильтрационная функция отбраковывания и фагоцитирования инородных, поврежденных и старых (эритроцитов) клеток крови.

Иммуноглобулины

-
это антитела, продуцируемые активированными В-лимфоцитами для распознавания клетками памяти антигенов

Основные функции иммуноглобулинов

- связывание антигенов с образованием иммунных комплексов, участвующих в активации белков системы комплемента;
- связывание со специфическими клеточными рецепторами, активирующими иммунокомпетентные и фагоцитирующие клетки

иммуноглобулинов **дельных** классов

IgG –

(9-18 наибольшей концентрации в крови против инфекций, токсinov, проникая через плаценту, участвуют в формировании пассивного иммунитета новорожденного;

IgA –

различных секретах организма (1,5-4 г/л) и

IgM –

концентрация в крови 0,8-1,2 г/л;

базофилов и тучных клеток;

IgD – локализованы на мембране плазматических клеток

Неспецифическая резистентность

- **состояние естественной видовой невосприимчивости к возбудителям инфекционных заболеваний, обеспечиваемое многочисленными факторами различной природы:**
 - **анатомические, гистогематические, выделительные, химические барьеры;**
 - **фагоцитирующие клетки, естественные клетки - киллеры и их защитные механизмы;**
 - **система комплемента, цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23, ИЛ-27, ИЛ-33, ИЛ-35, ИЛ-36, ИЛ-37, ИЛ-38, ИЛ-39, ИЛ-40, ИЛ-41, ИЛ-42, ИЛ-43, ИЛ-44, ИЛ-45, ИЛ-46, ИЛ-47, ИЛ-48, ИЛ-49, ИЛ-50, ИЛ-51, ИЛ-52, ИЛ-53, ИЛ-54, ИЛ-55, ИЛ-56, ИЛ-57, ИЛ-58, ИЛ-59, ИЛ-60, ИЛ-61, ИЛ-62, ИЛ-63, ИЛ-64, ИЛ-65, ИЛ-66, ИЛ-67, ИЛ-68, ИЛ-69, ИЛ-70, ИЛ-71, ИЛ-72, ИЛ-73, ИЛ-74, ИЛ-75, ИЛ-76, ИЛ-77, ИЛ-78, ИЛ-79, ИЛ-80, ИЛ-81, ИЛ-82, ИЛ-83, ИЛ-84, ИЛ-85, ИЛ-86, ИЛ-87, ИЛ-88, ИЛ-89, ИЛ-90, ИЛ-91, ИЛ-92, ИЛ-93, ИЛ-94, ИЛ-95, ИЛ-96, ИЛ-97, ИЛ-98, ИЛ-99, ИЛ-100), β -лизины, церуллолизим, естественные антитела и другие молекулы**

Специфическая резистентность

- это состояние (иммунитет) невосприимчивости организма к микроорганизмам и другой генетически чужеродной информации, обеспечиваемое иммунной системой
- ее основой является иммунный ответ - комплексная многостадийная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном и направленная на его удаление

Цитокины подразделяются

- **интерлейкины** – на:
 - (**монокины, лимфокины**
- **ростовые**, (**более 20 типов**)
колоние-стимулирующие факторы
- **интерфероны** (α, β, γ)
- **хемокины** (**медиаторы воспаления**)

Небольшая **часть цитокинов** (КСФ-М, трансформирующий ФБК , ЭЛФ , фактор - ТРФ_β и др.) **находится в крови** оказывают влияние на их клетки мишени подобно гормонам; **большая часть цитокинов** оказывает свои эффекты **аутокринным и паракринным путями**

Провоспалительные цитокины – ФНО_α , ИЛ – 1, ИЛ – 6, ИЛ – 8.

Интерлейкины –
продуцируемые группой цитокинов,
лимфоцитами, макрофагами,
нейтрофилами, тучными
клетками, базофилами, эндотелиальными
и др. клетками

Монокины –
продуцируемые макрофагами и
лимфоцитами (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО)

Лимфокины –
цитокинов, продуцируемых лимфоцитами
стимулированными антигенами

Интерфероны (ИНФ) –
низкомолекулярных **группа** пептидных
цитокинов, продуцируемых
стимулированными (антигенами или
вирусами) клетками:

- ИНФ-альфа (лейкоцитарный);
- ИНФ-бета (фибробластный);
- ИНФ-гамма (иммунный)

Факторы дифференцировочные – цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и др.) группа ускоряющих рост, дифференцировку и созревание клеток

Факторы колониестимулирующие (группа гемопоэтических цитокинов, КСФ) – образуемых стромальными клетками кроветворных тканей и стимулирующих образование колоний миелоидных и моноцитарных клеток:

КСФ-ГМ – гранулоцитов, макрофагов;
КСФ-Г – гранулоцитов; КСФ-М – моноцитов, макрофагов; ФСК – стволовых клеток; ЭПО – эритроцитов;
ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-11

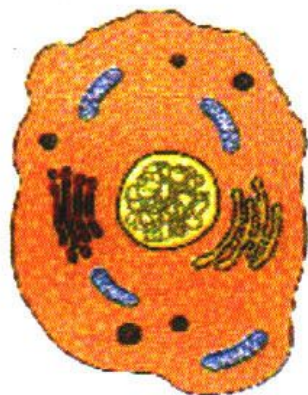
Апоптоз клеток

- это программируемая гибель клеток, реализуемая за счет активации внутриклеточных механизмов на уровне генов и проявляющаяся конденсацией ядра, фрагментацией хроматина, формированием множества фрагментов клетки, окруженных мембраной – апоптозных телец, подвергающихся фагоцитозу;
- одним из основных стимуляторов апоптоза является белок p53, ингибиторов – белок гена bcl-2; одним из
- препятствуют апоптозу гемопоетических клеток: ФСК, ТПО, ЭПО, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6;
- вероятность апоптоза возрастает неполноценных, поврежденных зрелых, экспрессирующих специфические мем-рецепторы FAS-R, которые ведет к апоптозу стимуляция

Некроз



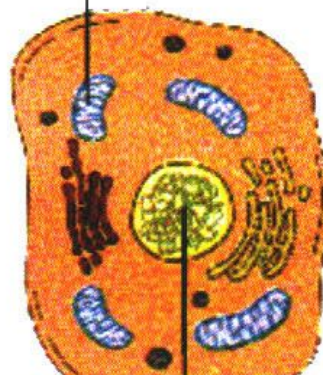
Норма



Обратимое набухание



митохондрии увеличены в объеме



хроматин не изменен

Необратимое набухание



разрыв мембраны



Дезинтеграция

АПОПТОЗ



Норма

фрагменты ДНК

митохондрии не изменены



изменения в ядре

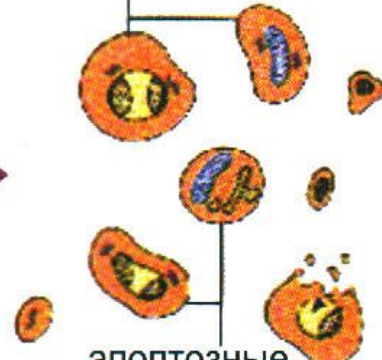
Конденсация



Фрагментация



интактные мембраны



апоптозные тельца

Вторичный некроз

Последовательность ультраструктурных изменений в процессе апоптоза и некроза