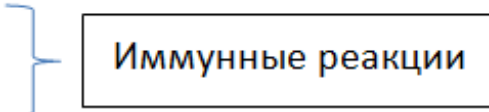
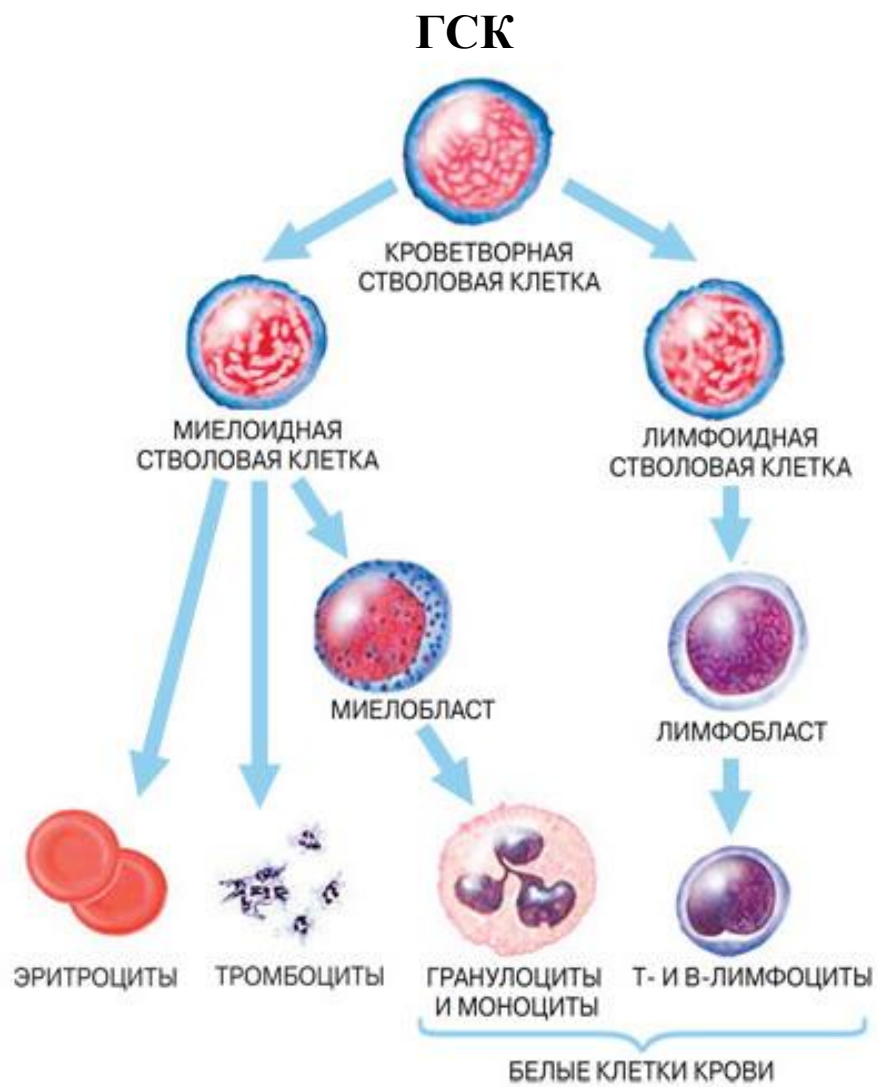


ВРОЖДЁННЫЙ ИММУНИТЕТ

Условно факторы неспецифической защиты можно разбить на **четыре типа**:

- физические (анатомические) барьеры;
 - физиологические особенности;
 - клеточные реакции;
 - гуморальные факторы.
- 
- Иммунные реакции

Общая схема гемопоэза



ГСК = гемопоэтические стволовые клетки образуют четырех главных ряда дифференцировки:

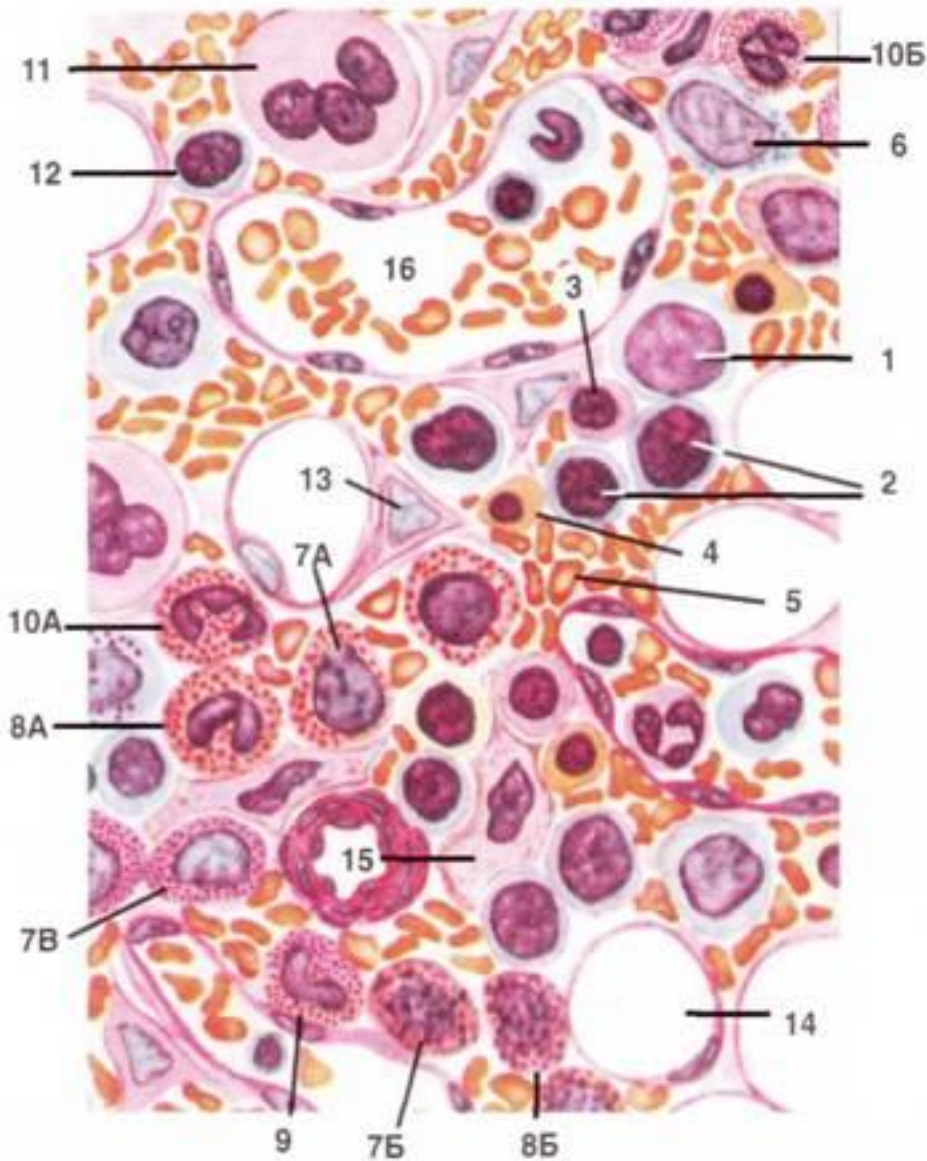
- эритроидный (эритроциты),
- мегакариоцитарный (тромбоциты),
- миелоидный (гранулоциты и моноядерные фагоциты)
- лимфоидный (лимфоциты).

Также в иммунном ответе участвуют:

- антигенпрезентирующие клетки: дендритные, клетки Лангерганса и др.

- клетки эпителиев

Строение красного костного мозга



2-4 — эритробласты
6 — промиелоцит,
7А-7В — миелоциты
10А-10Б — сегментоядерные
гранулоциты
11 — мегакариоцит;
13 — ретикулярные клетки (образуют
stromu);
14 — адипоциты,
15 — макрофаги;
16 — синусоидные капилляры
перфорированного типа.

Маркеры ГСК

Sca-1 — антиген стволовых клеток (Stem cell antigen)

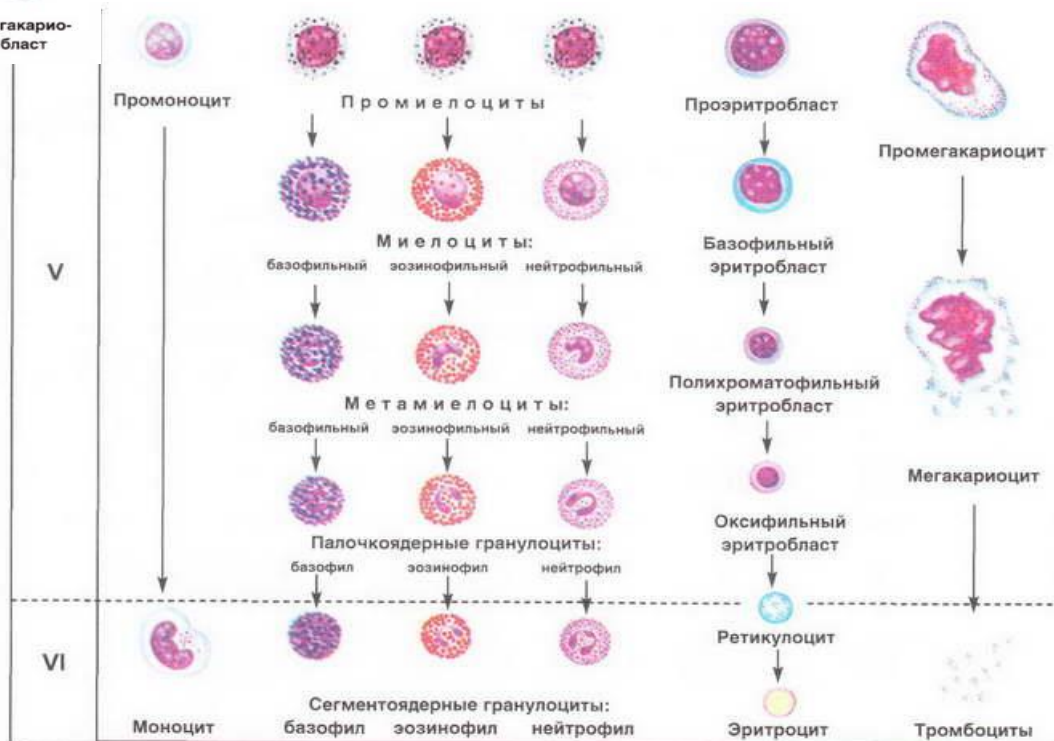
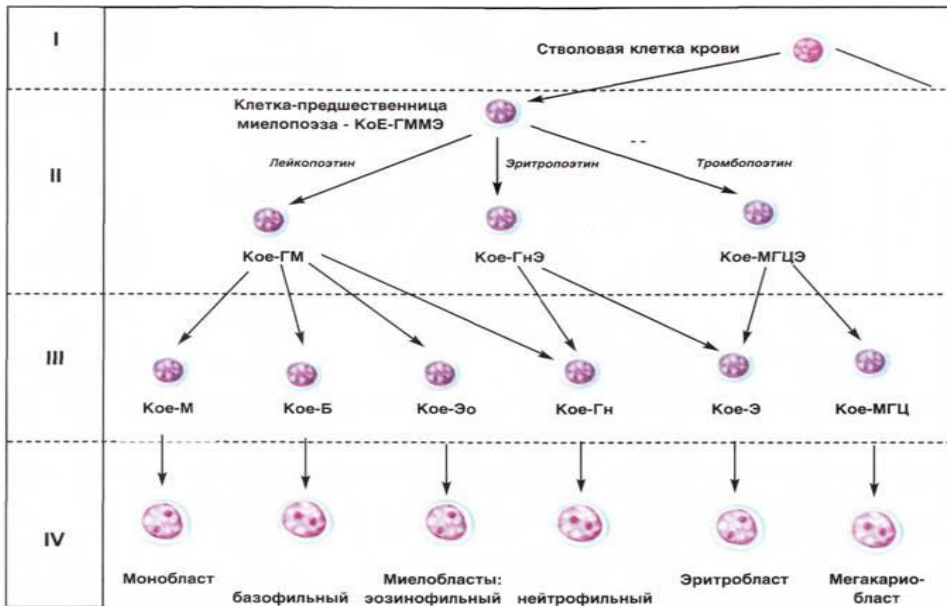
c-Kit — лиганд фактора стволовых клеток SCF (Stem cell factor)

CD34

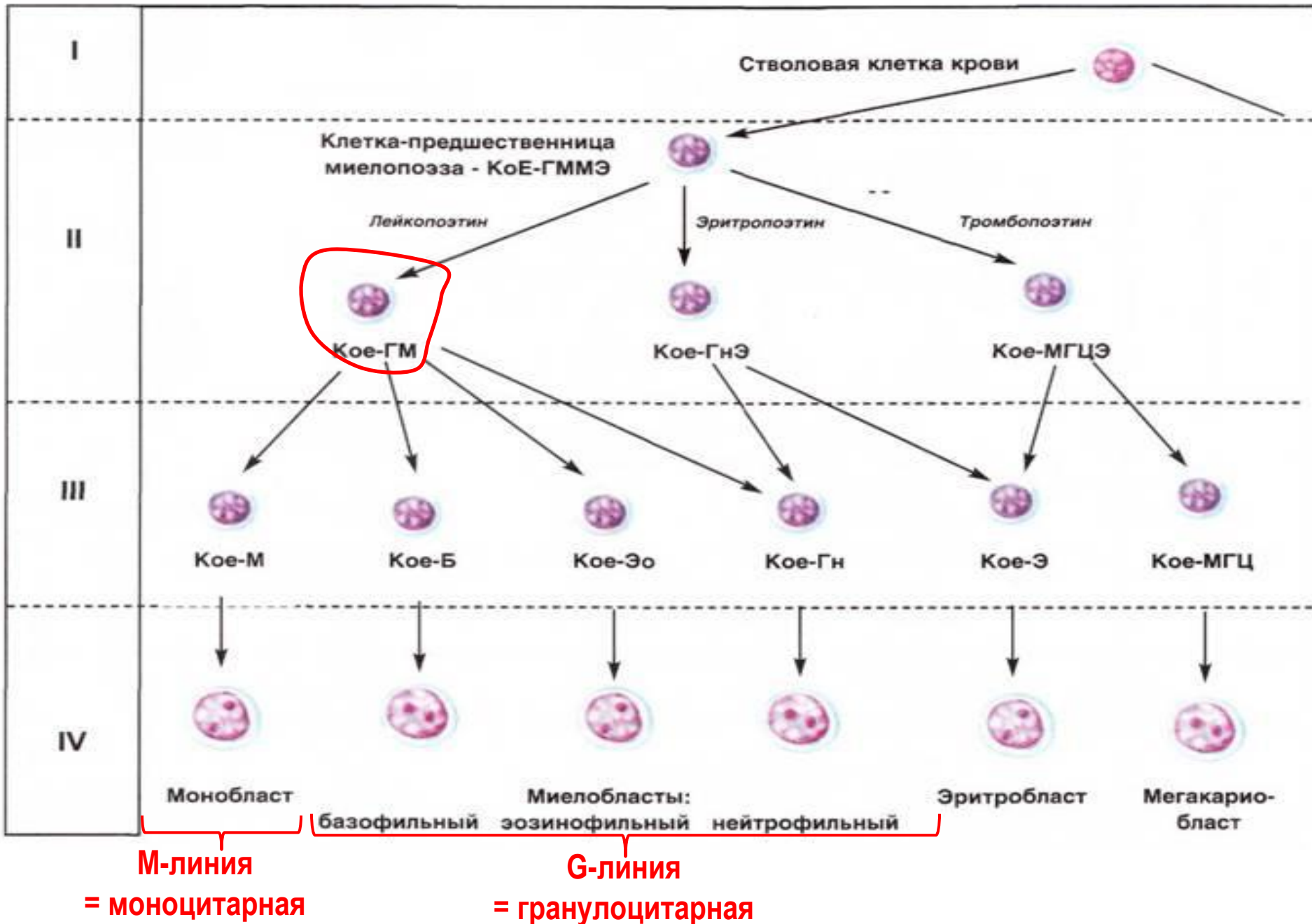
CD38 - у коммитированных предковых клеток лимфоидного и миелоидного предшественников

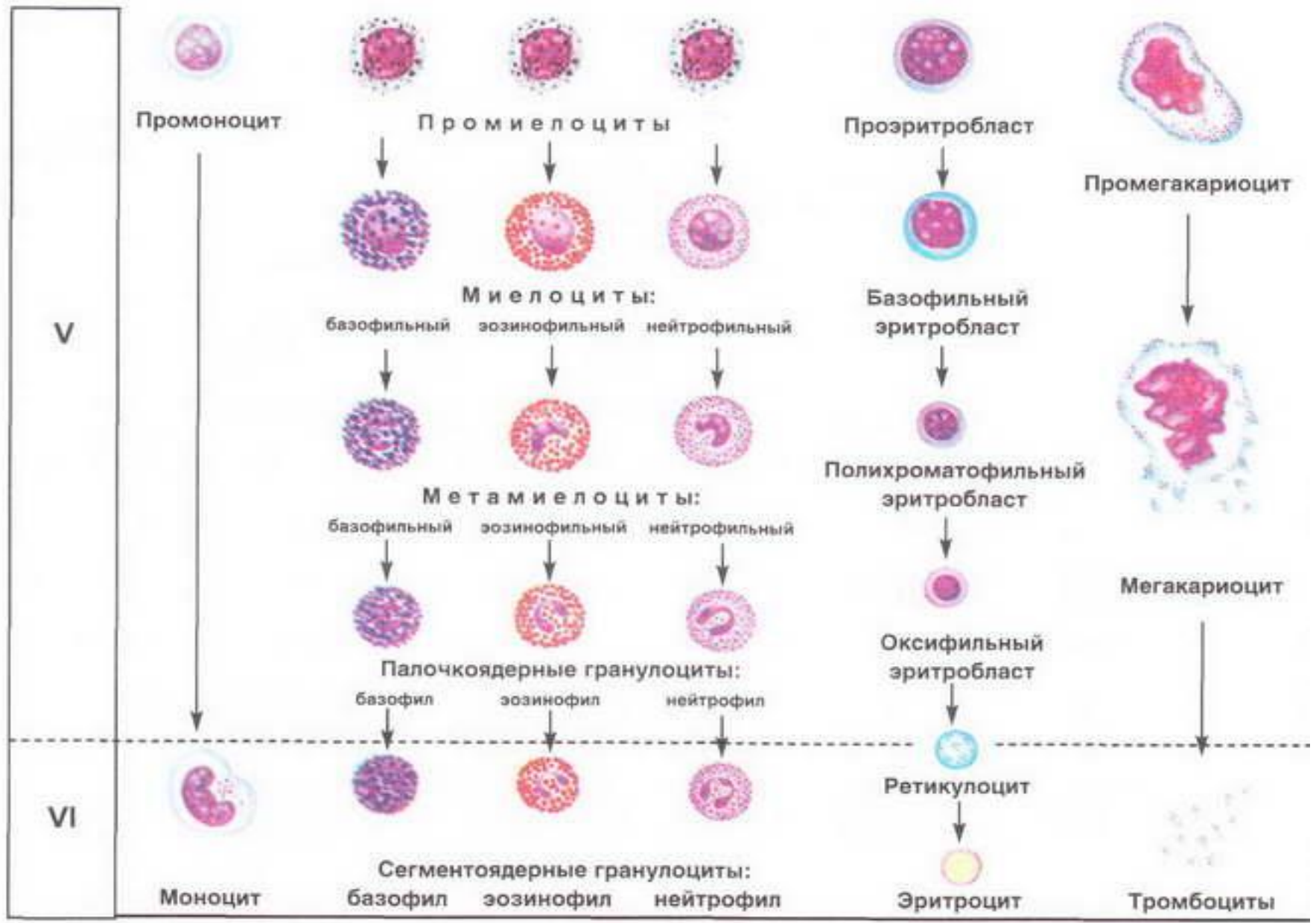


Схема миелопоэза



ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНАЯ ЛИНИЯ (GM)





Регуляция гемопоэза

1. Факторы транскрипции

Ikaros – для лимфоидной линии

PU.1 – для миелоидной линии

2. Цитокины (гемопоэтины)

GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

IL-3 – полипоэтин

M-CSF - моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

IL-5 – является колониестимулирующим фактором для эозинофилов

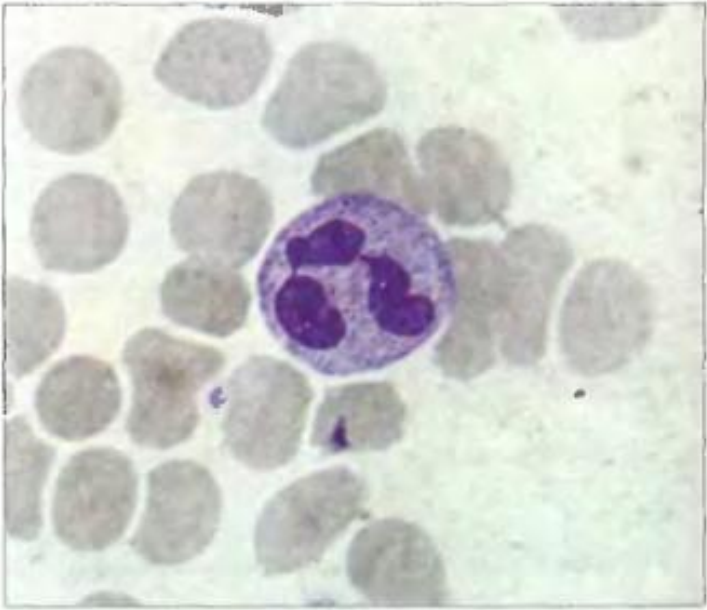
3. Хемокины

SDF-1 (CXCL12) — *Stroma derived factor 1*, фактор стромальных клеток 1 (рецептор *CXCR4*)

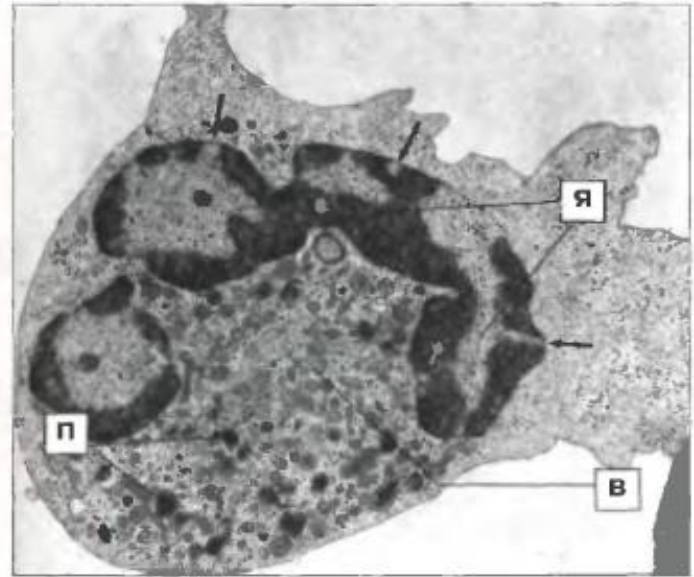
Длительность пребывания основных миелоидных клеток в костном мозгу крови и тканях (Ярилин, 2012)

Клетки	Развитие в КМ	Циркуляция в крови	Пребывание в тканях
Моноциты-Мф	8–9 сут	1–2 сут	20–25 сут – месяцы/годы
Нейтрофилы	18–20 сут	7–10 ч	3–5 сут
Эозинофилы	8–10 сут	5–10 ч	10–12 сут

Нейтрофилы = Нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты = нейтрофильные гранулоциты



Зрелый нейтрофил



Ультраструктура нейтрофила

Развитие нейтрофилов контролируется цитокинами G-CSF, GM-CSF, IL-3 и IL-6.
В условиях воспаления - цитокинами IL-17 и IL-23.

**Нейтрофилы = Нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты =
нейтрофильные гранулоциты**

Поверхностные маркеры:

- CD13 - аминопептидаза N
- CD14 — рецептора для липополисахарида (ЛПС)
- β 2-интегрины (LFA-1, Mac-1 и p155/95)
- Fc-рецепторы [Fc γ RII (CD32) и Fc γ RIII (CD16)]
- рецепторы для компонентов комплемента (CR1, CR3 и CR4)
- рецепторов для хемотаксических факторов (C3aR, C5aR, рецептор для лейкотриена B4).
- молекулы MHC-I
- молекулы MHC-II (при активации)
- рецепторы для G-CSF
- рецепторы для IL-8

Нейтрофилы = Нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты = нейтрофильные гранулоциты

Различают 4 разновидности **гранул (лизосом)** в нейтрофилах :

- Азурофильные = первичные (миелопероксидаза, CD 63)
- Специфические = вторичные (CD 66, лактоферрин)
- Желатиновые = третичные
- Секреторные везикулы (щелочная фосфатаза)

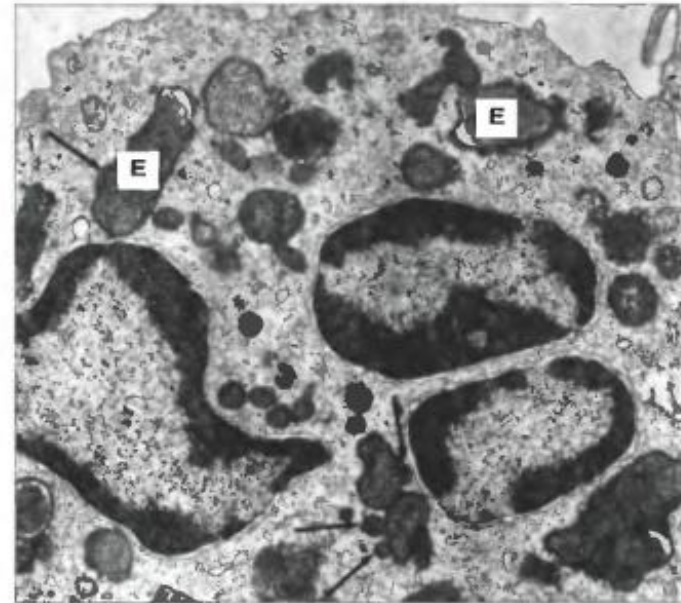


Рис. 2.34

Нейтрофил, фагоцитировавший клетки *Escherichia coli* (E). В фаголизосомах видны многочисленные клетки этой бактерии. Нейтрофил почти полностью дегранулирован, и только отдельные лизосомы (указаны стрелками) еще находятся в процессе слияния с фагосомами. $\times 15\ 000$. По Zucker-Franklin D., Greaves M.F., Grossi C.E. et al. 1988. *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology*. Vol. II. 2nd edn. Milan: E.E. Ermes, Philadelphia: Lea and Febiger.

(Ройт, 2006)

Эозинофилы

Поверхностные маркеры:

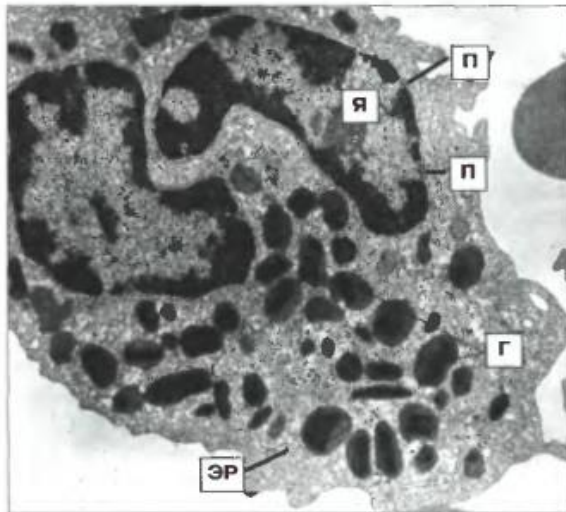
- CD9
- CD35 (рецептор для компонента — CR1)
- рецепторы для антител изотипов IgG и IgE
- рецепторы для цитокинов (для IL-5, GM-CSF, IL-3 и др.)
- рецепторы для хемокинов
- MHC I
- MHC II
- молекулы адгезии (β 2-, β 1- и β 7-интегрины и их рецепторы)

Основные компоненты гранул:

- MBP — major basic protein (главный щелочной белок)
- ECP — eosinophilcationic protein (эозинофильный катионный белок)
- EPO — eosinophilic peroxudase (эозинофильная пероксидаза)
- EDN — eosinophil-derived neurotoxin (нейротоксин, происходящий из эозинофилов)



Морфология эозинофила



Ультраструктура эозинофила

Эозинофилы

Функциональная активность:

1. Регуляция иммунного ответа

- секретируют широкий спектр цитокинов: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TNF α , IFN γ , TGF β , GM-CSF
- секретируют хемокины
- секретируют эйкозаноиды (лейкотриены, фактор агрегации тромбоцитов — PAF)
- секретируют нейропептиды.

2. Регуляция морфогенетического процесса, связанного с беременностью и половым циклом у самок

3. Регуляция развития тучных клеток

4. Основные белки гранул способствуют развитию аллергических реакций

5. Участие в положительной селекции Т-клеток в тимусе

6. Защита от макропаразитов, вирусов,

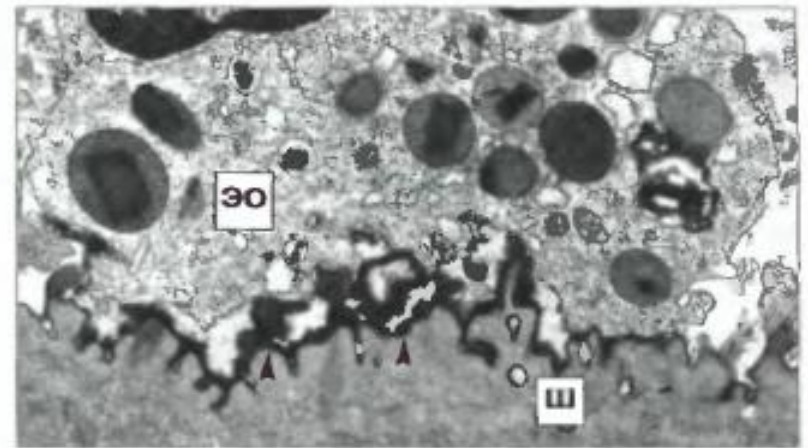


Рис. 2.37

Уничтожение шистосомулы эозинофилом. Эозинофил (ЭО) прикрепился к опсонизированной IgG молодой особи *Schistosoma mansoni* (Ш). В области контактов можно заметить электроноплотный материал (указан стрелками), содержащий главный основной белок и катионный белок эозинофилов. $\times 19\ 000$.

Схема развития тучных клеток и базофилов

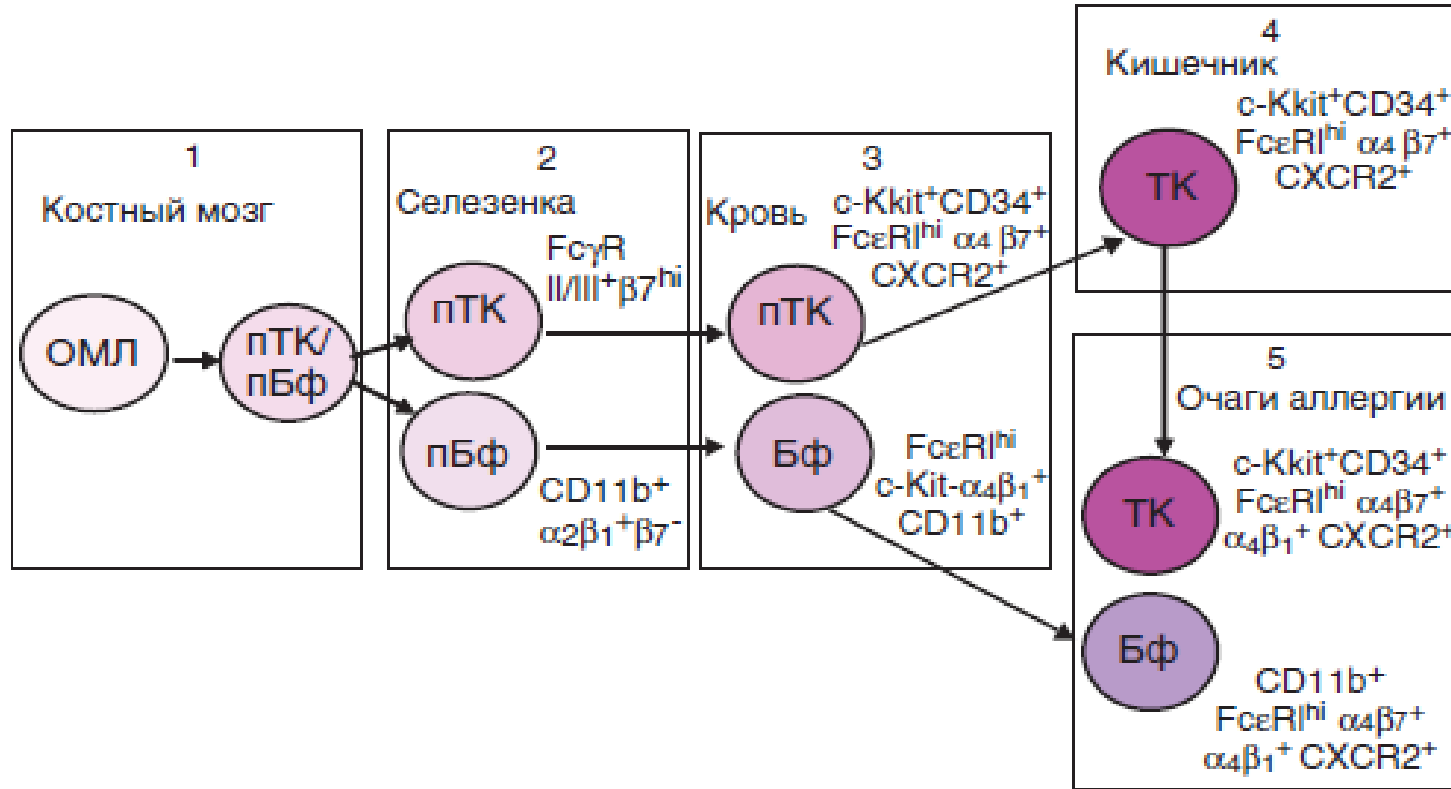


Рис. 2.4. Схема развития и миграции тучных клеток и базофилов. Рядом с кружками, обозначающими клетки, указаны их маркеры. ОМЛ — общий миелоидный предшественник; пТК — предшественник тучной клетки; ТК — тучная клетка; пБф — предшественник базофилов; Бф — базофил

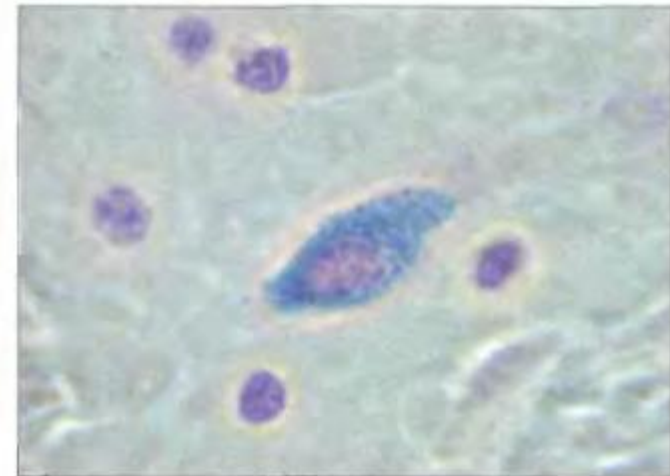
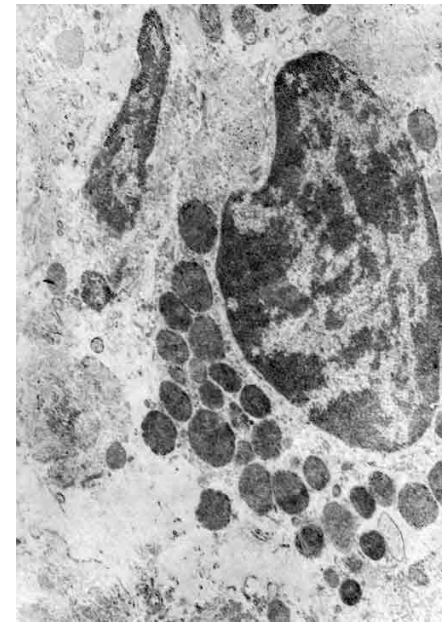
Тучные клетки (мастоциты)

Поверхностные маркеры:

- FcεRI (высокоаффинные рецепторы IgE)
- CD13
- CD29
- CD45
- CD117
- CD123
- патогенраспознающие рецепторы (TLR-2, TLR-3, TLR-4)
- рецепторы для компонентов комплемента C3b и C3d
- MHC I и II

Основные компоненты гранул:

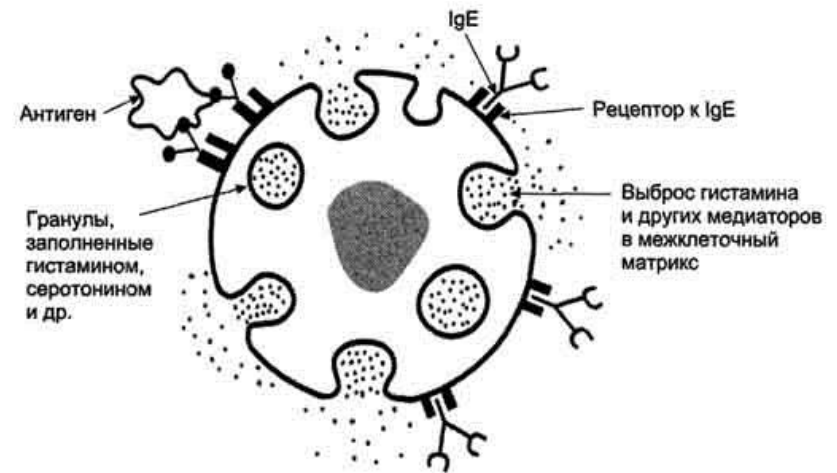
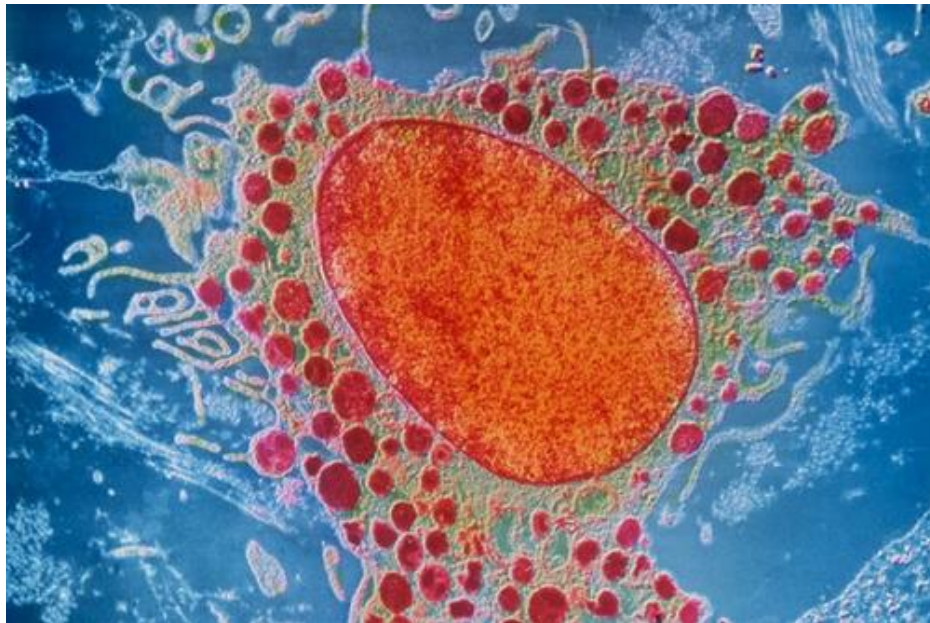
- гистамин
- гепарин
- протеазы (триптазы, химазы, карбоксипептидаза А)
- Дегидрогеназа
- Пероксидаза
- РНКаза
- гистидинкарбоксилаза



Соединительнотканная
тучная клетка человека на
гистологическом срезе

Функциональная активность:

- Основные эффекторы при гиперчувствительности немедленного типа
- Защита от многоклеточных паразитов
- Секретируют эйкозаноиды
- Секретируют цитокины, в т.ч. провоспалительные и (IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, TNF α) гомеостатические (IL-7 и IL-15).
- Секретируют интерфероны
- Продуцируют ряд пептидных ростовых факторов
- Участвуют в индукции дифференцировки Th2-клеток.



Мастоциты содержат много гистамина (зелёный) и гепарина (красный), которые высвобождаются при воспалительном ответе

Разновидности тучных клеток

Таблица 2.4. Разновидности тучных клеток человека

Свойство	Мукозные тучные клетки	Серозные тучные клетки
Локализация	Слизистая оболочка кишечника, <i>lamina propria</i> респираторного тракта	Кожа и подслизистый слой кишечника
Основные протеазы	Триптаза	Триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза
Активация	IgE-зависимая	IgE-зависимая и IgE-независимая
Протеогликаны	Хондроитинсульфат	Гепарин
Эйкозаноиды	LTC ₄ >PGD ₂ (↓)	PGD ₄ >LTC ₄
Секретируемые цитокины	IL-5 > IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , GM-CSF, SCF, TGF β ,	IL-3, IL-4 > IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , SCF
Число Fc ϵ RI на клетке	Около 100 000	Около 10 000
Срок жизни	<40 сут	>40 сут
Зависимость от тимуса	Есть	Нет
Функциональная роль, связь с патологией	Участвуют в развитии реакций на инвазию паразитов и аллергических реакций	Участвуют в развитии процесса склерозирования

тип t

тип ct

Дегрануляция тучной клетки

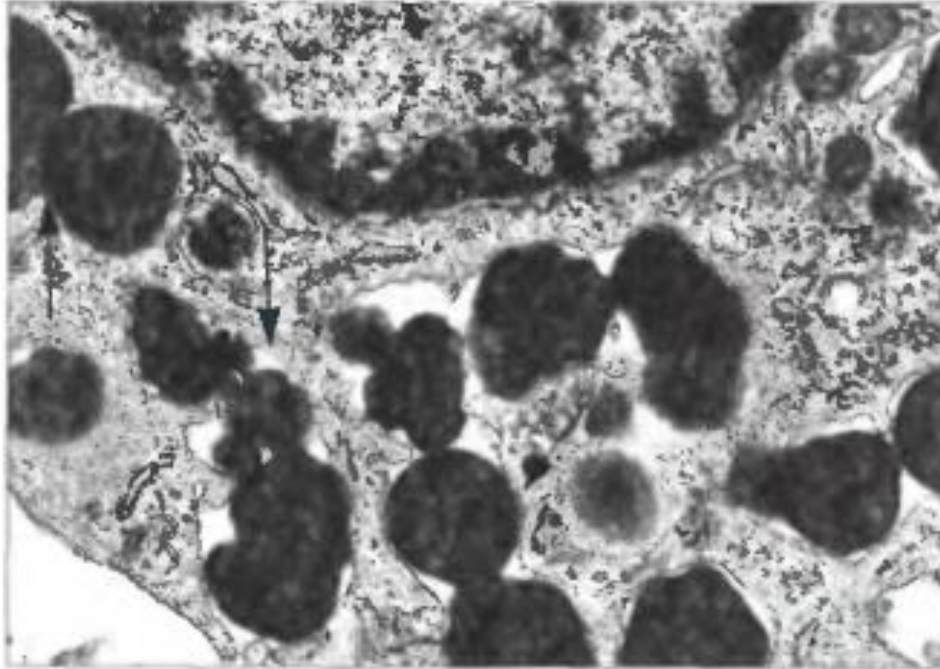


Рис. 2.41

Дегрануляция тучной клетки. Прежде чем произойдет выброс содержимого гранул, они сливаются одна с другой внутри цитоплазмы (указано стрелками).
× 5000. По Zucker-Franklin D., Greaves M.F., Grossi C.E. et al. 1988. *Atlas of Blood Cells: Function and Pathology*. Vol. II. 2nd edn. Milan: E.E. Ermes, Philadelphia: Lea and Febiger.

Базофилы

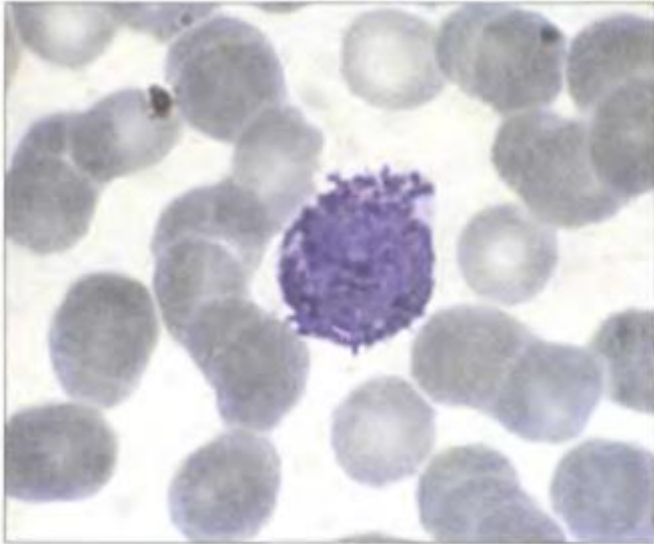
Поверхностные маркеры:

- FcεRI (высокоаффинные рецепторы IgE)
- CD23 = FcεRII (низкоаффинные рецепторы IgE)
- рецепторы для хемотаксических факторов
- H2-рецепторы для гистамина
- патогенраспознающие рецепторы (спектр уже, чем у тучных клеток)
- CD11

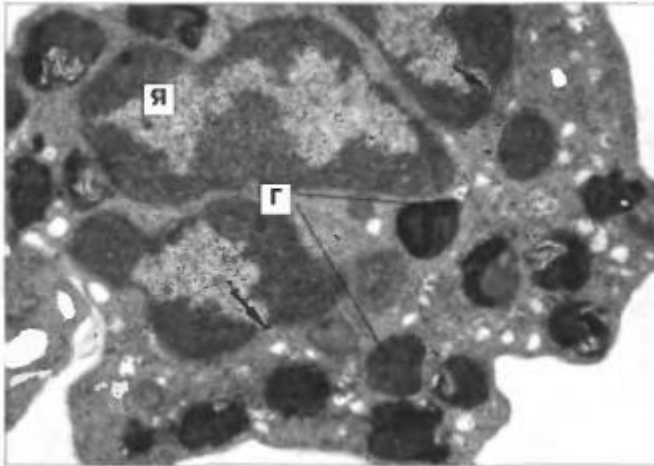
- МНС I и II

Основные компоненты гранул:

- гистамин
- протеазы (триптазы, химазы)
- пептидогликаны
- гликозаминогликаны



Морфология базофила

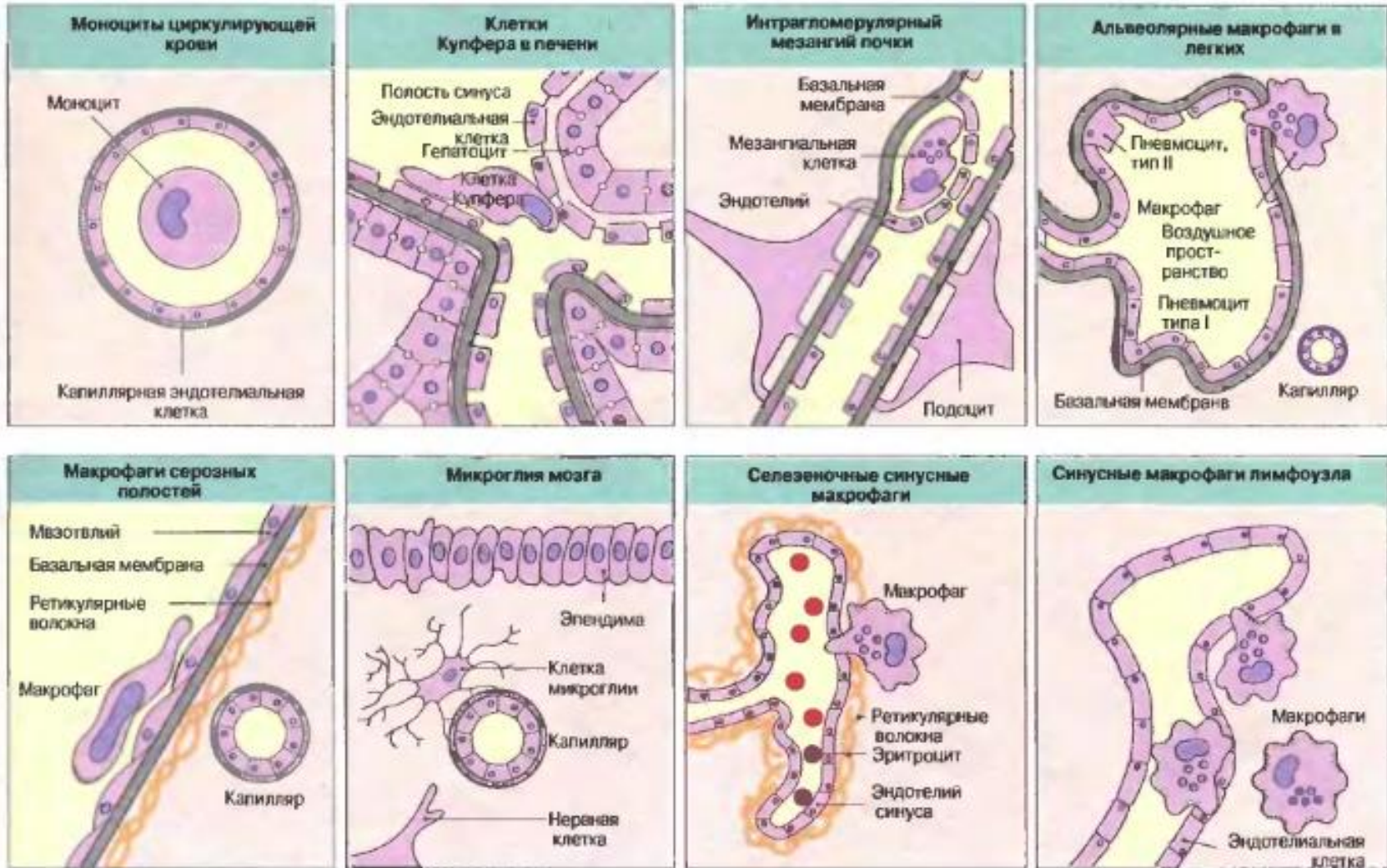


Ультраструктура базофила

Моноциты и макрофаги

Образуют моноклеарную фагоцитирующую систему.

Система моноклеарных фагоцитов



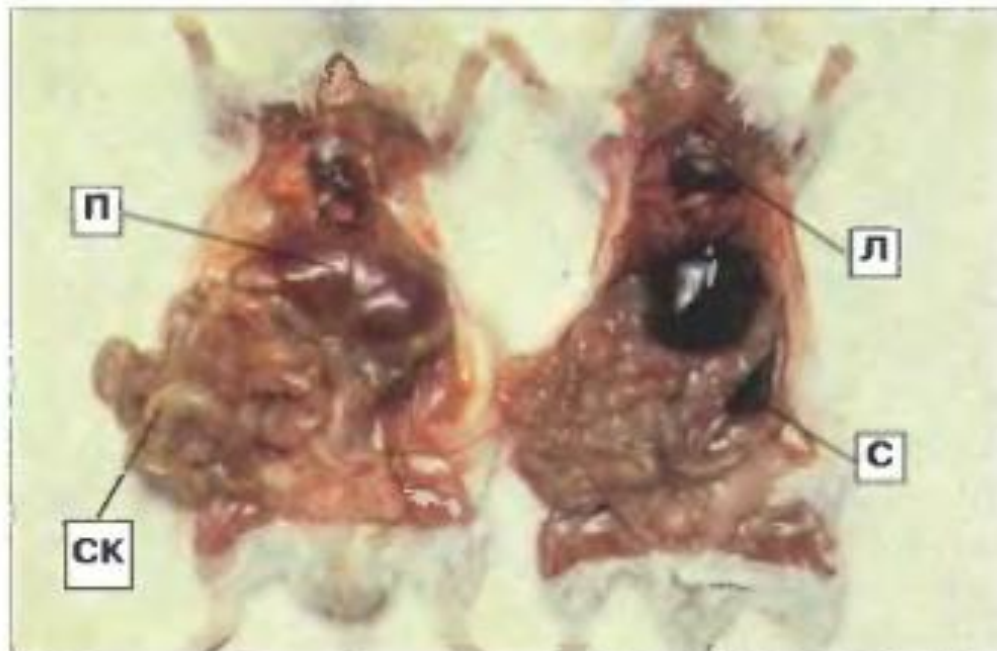


Рис. 2.25

Введенные в вену частицы локализуются в ретикулоэндотелиальной системе. В вену мыши ввели мельчайшие частицы угля и спустя 5 мин животное умертвили. Уголь накопился в органах, богатых мононуклеарными фагоцитами, – в легких (Л), печени (П), селезенке (С) и на стенке кишечника (СК). Слева – контрольная мышь (нормальная окраска внутренних органов).

Моноциты

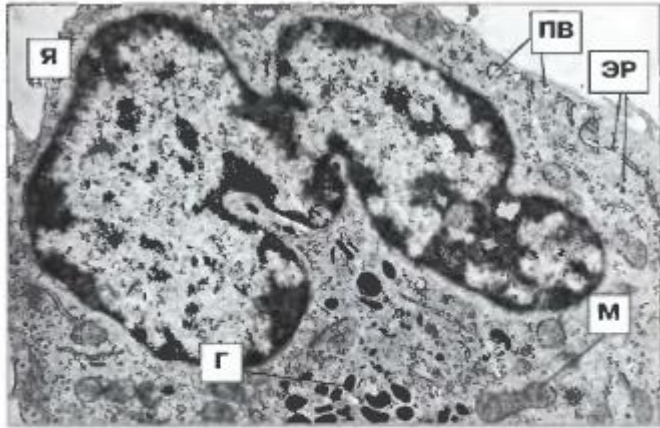
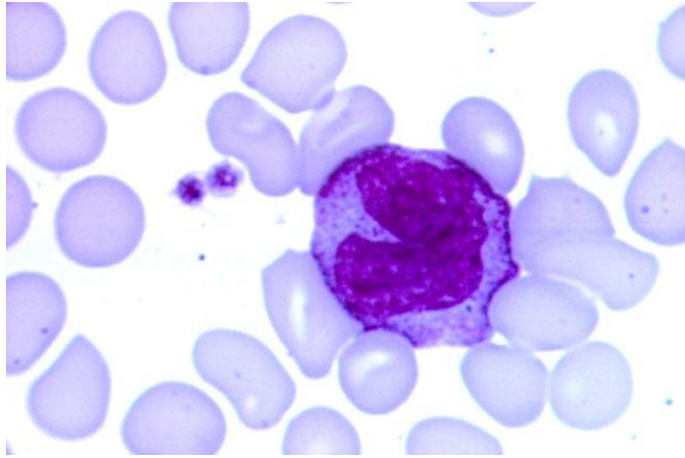
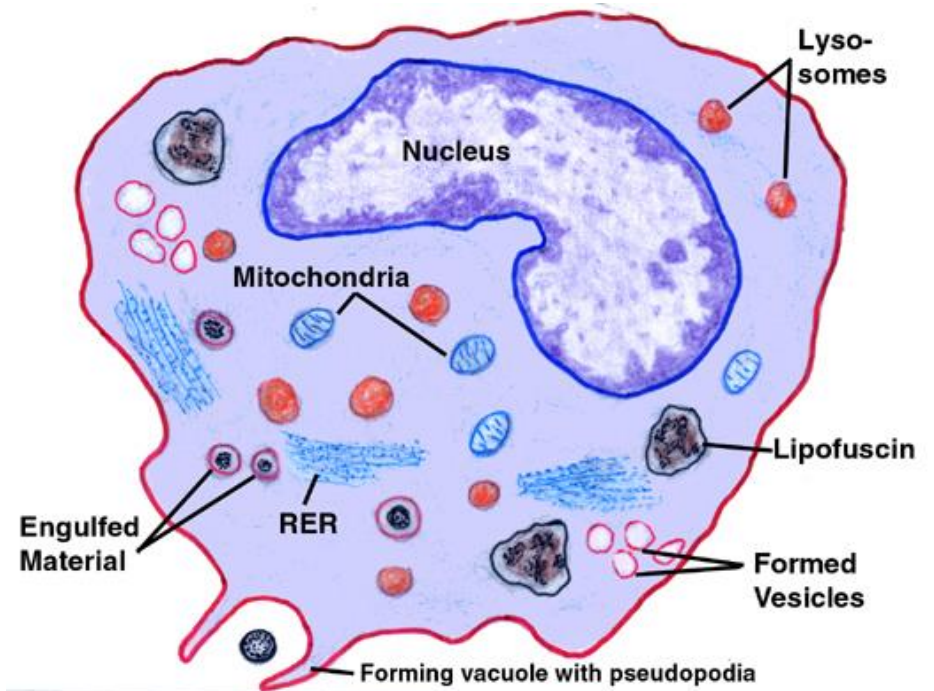
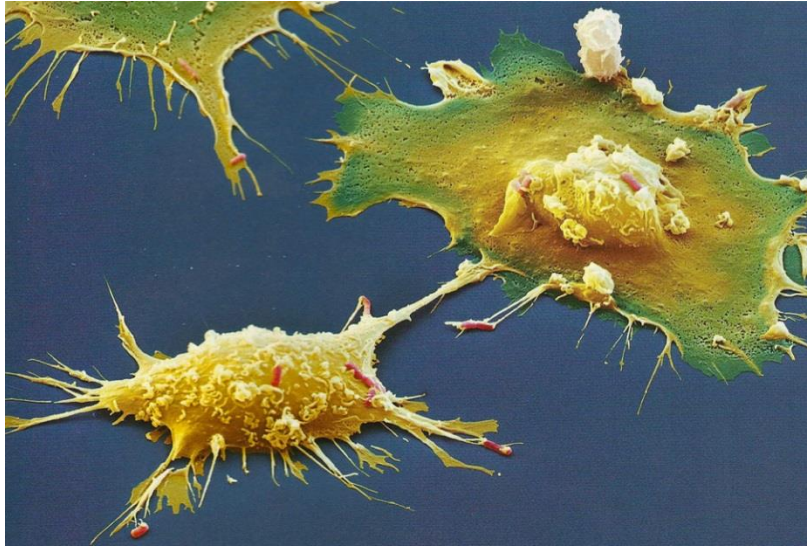


Рис. 2.27
Ультраструктура моноцита – подковообразное ядро (Я), пиноцитарные везикулы (ПВ), лизосомные гранулы (Г), митохондрии (М) и изолированные цистерны эндоплазматического ретикулума (ЭР). $\times 8000$. (Фото любезно предоставлено д-ром В. Nichols; *J. Cell. Biol.* 1971. 50: 498).

Поверхностные маркеры моноцитов и макрофагов:

- все разновидности поверхностных TLR
- CD14
- внутриклеточные TLR (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9)
- **CD13 (аминопептидаза N) (только у моноцитов)**
- лектиновые рецепторы (MR = CD206, DC-SIGN = CD209, дектин-1, MSR = CD36)
- Fc-рецепторы
- **полный набор Fc γ -рецепторов (только у моноцитов)**
- CR
- β 1-интегрины, β 2-интегрины
- PECAM = CD31
- MHC-I
- MHC-II
- **CD4 (на некоторых макрофагах)**
- CD80 (при активации)
- CD86
- рецепторы для цитокинов (Fms = CD115, для интерферона γ , GM-CSF, IL-1)
- рецепторы для хемокинов

Макрофаги



Содержимое гранул моноцитов и макрофагов:

- неспецифическая эстераза
- миелопероксидаза (в моноцитах)
- коллагеназа
- протеиназы
- липазы
- нуклеазы
- NADPH-оксидаза
- каталаза

Моноциты и макрофаги

Секретируют:

- цитокины
- колониестимулирующие факторы (GM-CSF, G-CSF и M-CSF)
- Интерфероны
- гомеостатический цитокин IL-15
- супрессорные цитокины (IL-10 и трансформирующий фактор роста β — TGF β)
- ростовые/ангиогенные факторы (фибробластный — FGF, тромбоцитарный — PDGF и сосудистый эндотелиальный — VEGF)
- провоспалительные хемокины: CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES)
- макрофагальные воспалительные белки (CCL3, CCL4, CCL9, CCL10, CCL15, CCL18, CCL23)
- макрофагальные хемотаксические белки (CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13)

Таблица 2.6. Сравнительная характеристика резидентных и воспалительных макрофагов

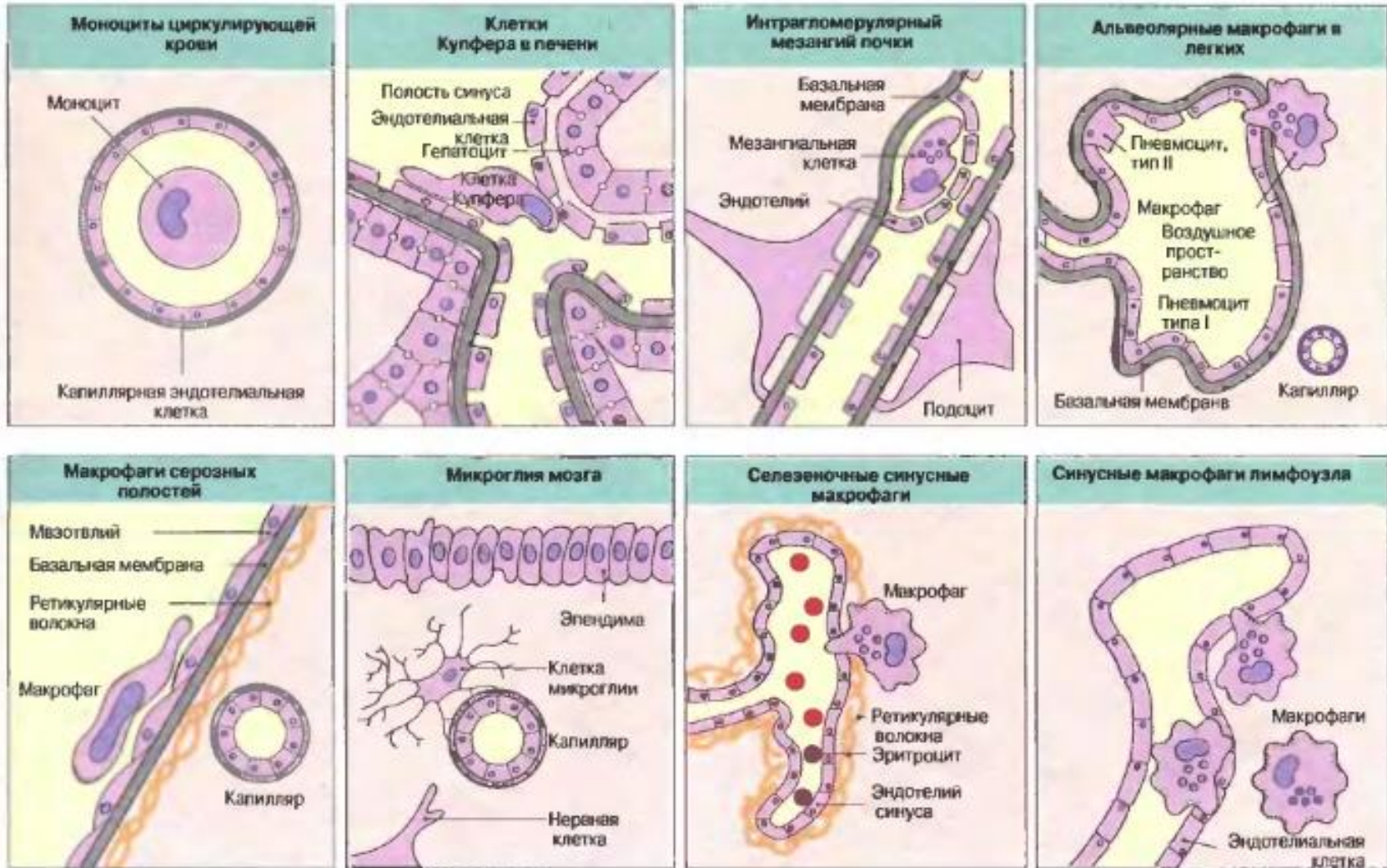
Показатель	Резидентные макрофаги	Воспалительные макрофаги
Направление миграции	В нормальные ткани	В воспалительные ткани
Хемокиновые рецепторы	CCR5, CXCR4, CX ₃ CR1	CCR1, CCR2, CCR4, CCR7, CXCR1, CXCR2, CXCR4, CX ₃ CR1
Fcγ-рецепторы	CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD64 [±]	CD16 ⁻ CD32 ⁺⁺ CD64 ⁺
Экспрессия CD14	CD14 ⁺	CD14 ⁺⁺⁺
Экспрессия CD62L	CD62L ⁻	CD62L ⁺⁺
Срок жизни	Годы	Недели
Функция	Тканевой гомеостаз, клиренс апоптотических клеток	Развитие воспаления, защита от патогенов, заживление ран

Примечание. ⁻ — нет экспрессии; ⁺ — слабая экспрессия; ⁺⁺ — сильная экспрессия; ⁺⁺⁺ — очень сильная экспрессия

Моноциты и макрофаги

Образуют мононуклеарную фагоцитирующую систему.

Система мононуклеарных фагоцитов



Дендритные клетки

ОСОБЕННОСТИ:

- отростчатая, древовидная морфология в тканях и наличие псевдоподий и ворсинок (вуалевые клетки) в циркуляции и культуре клеток;
- высокая экспрессия зрелыми клетками молекул МНС не только I, но и II класса в сочетании с костимулирующими молекулами (CD80, CD86);
- способность захватывать (путем пиноцитоза и, в меньшей степени, фагоцитоза) и обрабатывать антиген с последующим его представлением Т-лимфоцитам, что вызывает активацию последних;
- Происходят как из миелоидных, так и лимфоидных предшественников

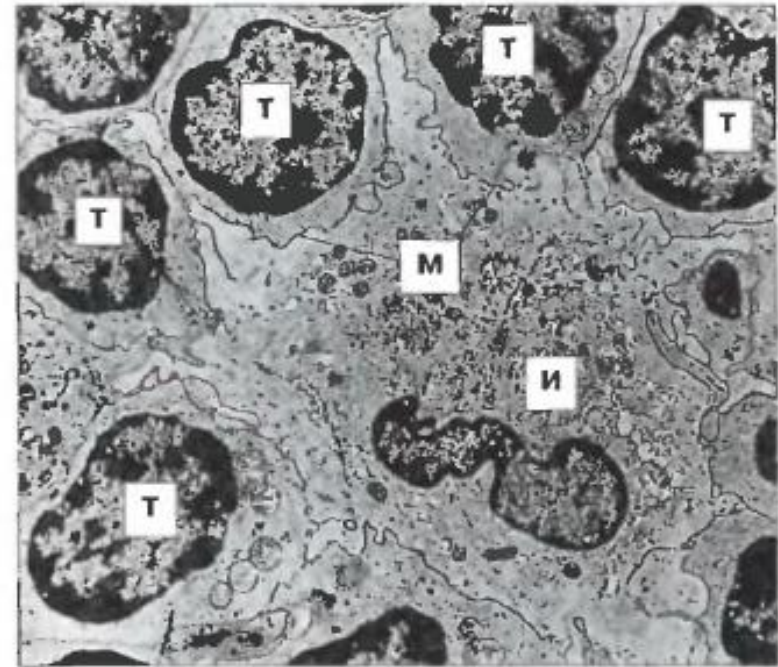


Рис. 2.30
Ультраструктура интердигитатной дендритной клетки (ИДК) в Т-зависимой области лимфоузла крысы. Характерные особенности: плотный контакт с плазматической мембраной окружающих Т-клеток, хорошо развитая эндосомная система в цитоплазме при отсутствии характерных для кожных клеток Лангерганса бербековых гранул. Т – ядро Т-клетки; И – ядро ИДК; М – мембрана ИДК. × 2000. (Фото любезно предоставлено д-ром В. Balfour.)

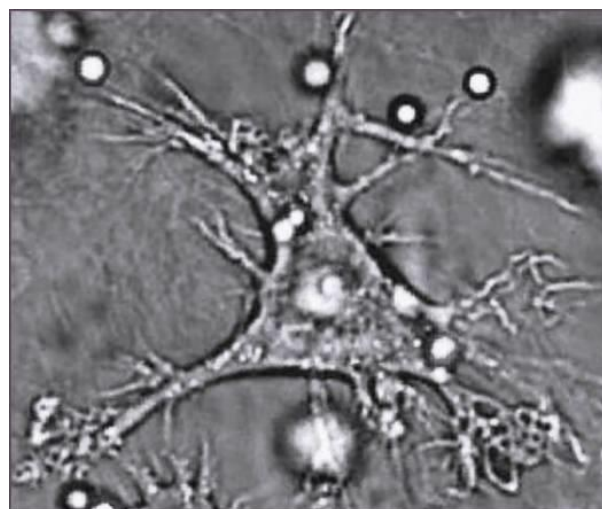
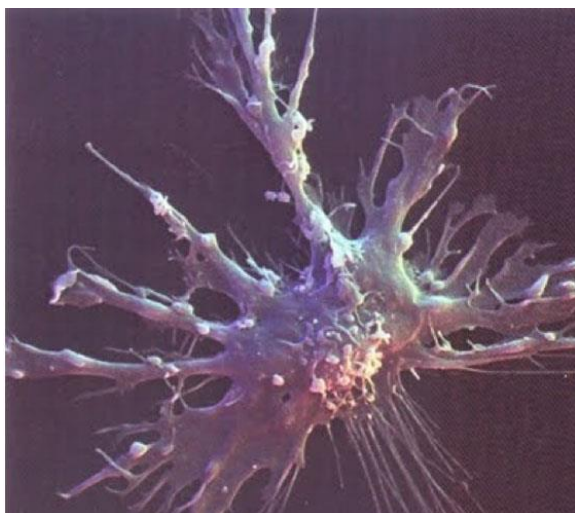


Таблица 2.7. Свойства дендритных клеток типов DC1 и DC2

Характеристика	DC1	DC2
Гистогенез	Миелоидные	Лимфоидные
Индукцирующие цитокины	IL-12, IFN γ	IL-10
Фенотип	CD11c ^{hi} CD123 ^{lo}	CD11c ⁺ CD123 ^{hi}
Продуцируемые цитокины	IL-12	IFN γ
Влияние на Т-клетки	Активация	Индукция анергии

