

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И.
ГЕОРГИЕВСКОГО

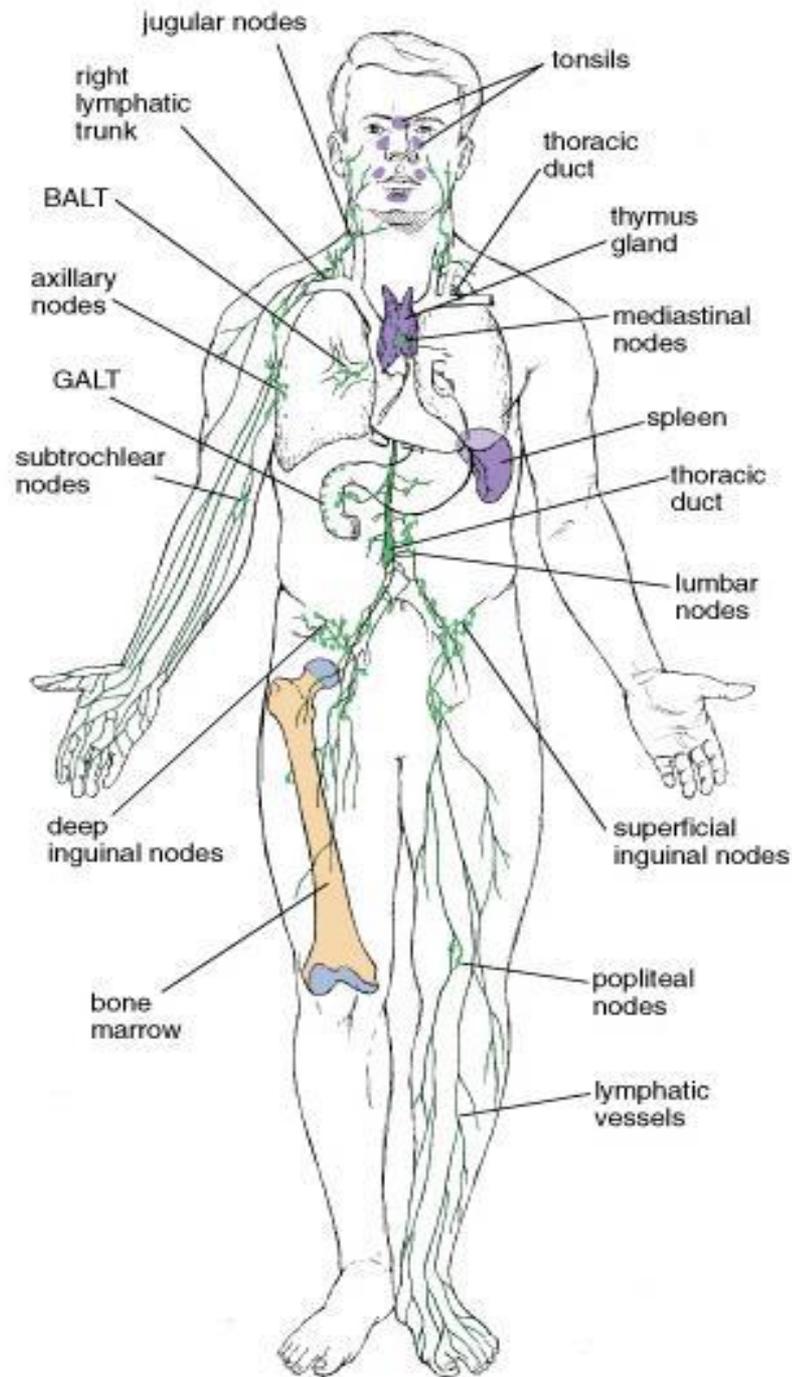
(структурное подразделение)

ГЕМОПОЭЗ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

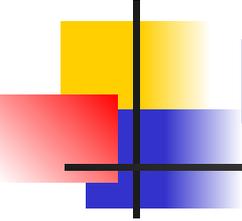
Автор доцент кафедры гистологии
и эмбриологии Лугин И.А.

N₃

N



- **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ТИМУС + ККМ**
- **ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ СЕЛЕЗЁНКА + ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ + ГЕМОЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ +**
- **ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ СЛИЗИСТЫХ Кишечника, бронхов**
- **MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)**
- **GALT (Gut...) КАЛТ**
- **BALT (Bronchus) БАЛТ**

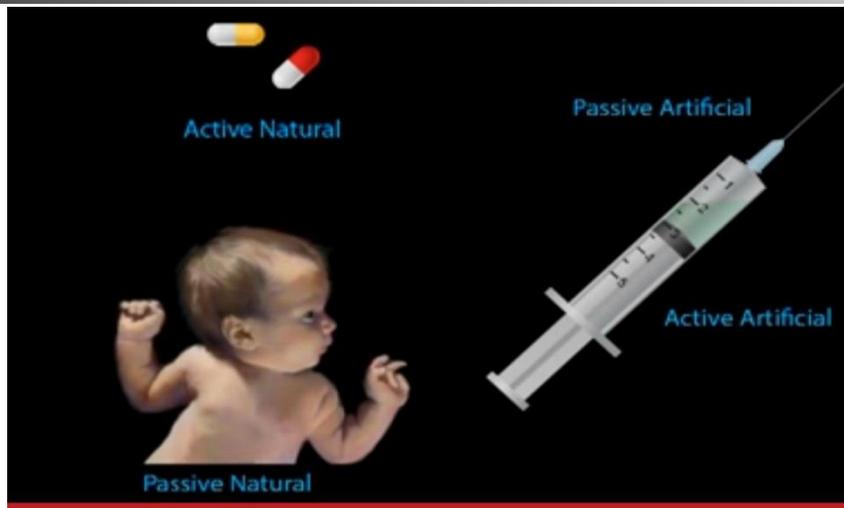


ИММУННАЯ СИСТЕМА

- **Иммунитет** (от лат. **immunitas** — освобождение, избавление от чего-либо) - **невосприимчивость организма к инфекционным агентам и чужеродным веществам антигенной природы, несущим чужеродную генетическую информацию**

ИММУНИТЕТ

ВРОЖДЁННЫЙ



ПРИБРЕТЁННЫЙ

- приобретённый иммунитет может быть **естественным**, если **иммунизация** произошла в результате непреднамеренного контакта с возбудителем в естественных условиях, и **искусственным**.
- Искусственно приобретённый иммунитет может быть **активным** и **пассивным**.



Центральные клетки Иммунной системы – ЛИМФОЦИТЫ

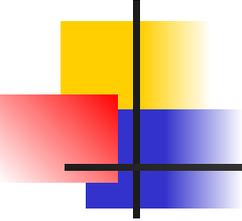
- В тканях – 1300г. лимфоцитов
- Красный костный мозг – 100г.
- Лимфоидные органы – 100г.
- Кровь – 3г.



Механизмы неспецифической защиты

- **мукоцилиарного транспорта** в слизистой воздухоносных путей, **десквамации** рогового слоя **эпидермиса** кожи или **активности форменных элементов крови** (нейтрофильные или эозинофильные гранулоциты).

Механизм специфической защиты

- 
- **ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ** включают взаимодействие значительного числа иммунокомпетентных клеток во всех органах и тканях организма человека, контролируются **паракринно** (между соседними клетками) и **аутокринно** (когда клетка специальными веществами активирует саму себя для перехода к **пролиферации** или **трансформации**), **цитокинами**, а также **эндокринно** **гормонами тимуса, гемопоэтинами** и влиянием других кроветворных органов.

ПОЛИКЛОНАЛЬНАЯ СЕЛЕКЦИОННАЯ ТЕОРИЯ



- **КЛЕТОЧНЫЙ КЛОН**
- **КЛОНАЛЬНАЯ СЕЛЕКЦИЯ
ЛИМФОЦИТОВ**
- **КЛОНАЛЬНАЯ ЭКСПАНСИЯ**
- **РЕЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПУЛ
ЛИМФОЦИТОВ**



ИММУНОЦИТЫ

- **КЛЕТКИ ЭФФЕКТОРЫ**
- **КЛЕТКИ РЕГУЛЯТОРЫ**
- **АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ (АПК) – дендритные клетки и макрофаги**
- **ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ПАМЯТИ**

ЭТАПЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

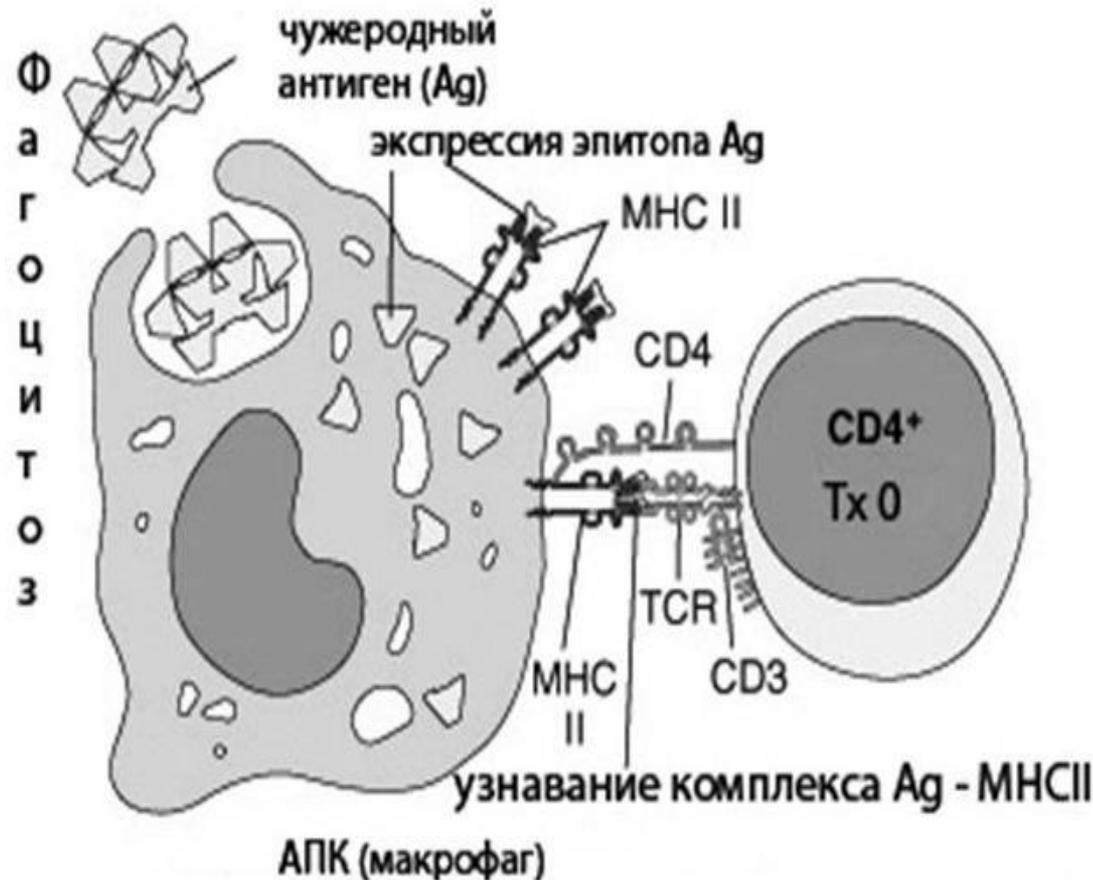
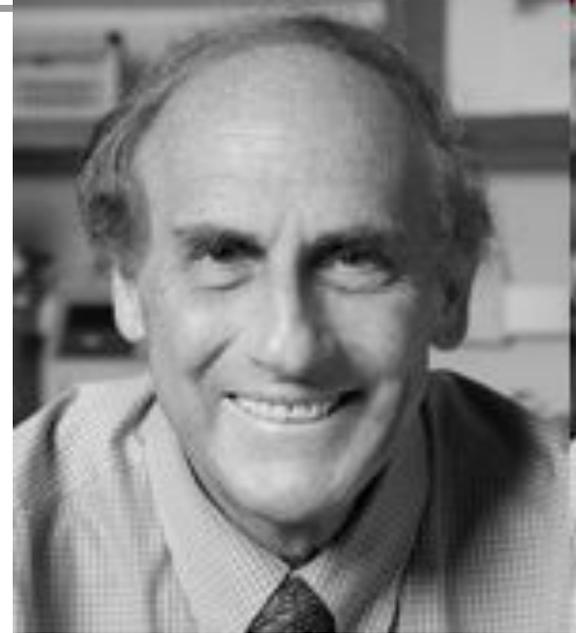


Рис.9.5. Схема взаимодействия АПК (макрофаг или дендритная клетка) с лимфоцитом Tх₀ при начальной фазе активации во время первичного представления антигена и узнавании экспрессированного эпитопа. Начало иммунной реакции. (По М.Н. Ross et al, 2007).

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ И ИММУНИТЕТ



Ральф Штейнман "за открытие дендритных клеток и их роли в адаптивном (приобретенном) иммунитете".

2011

КЛОНАЛЬНАЯ ЭКСПАНСИЯ

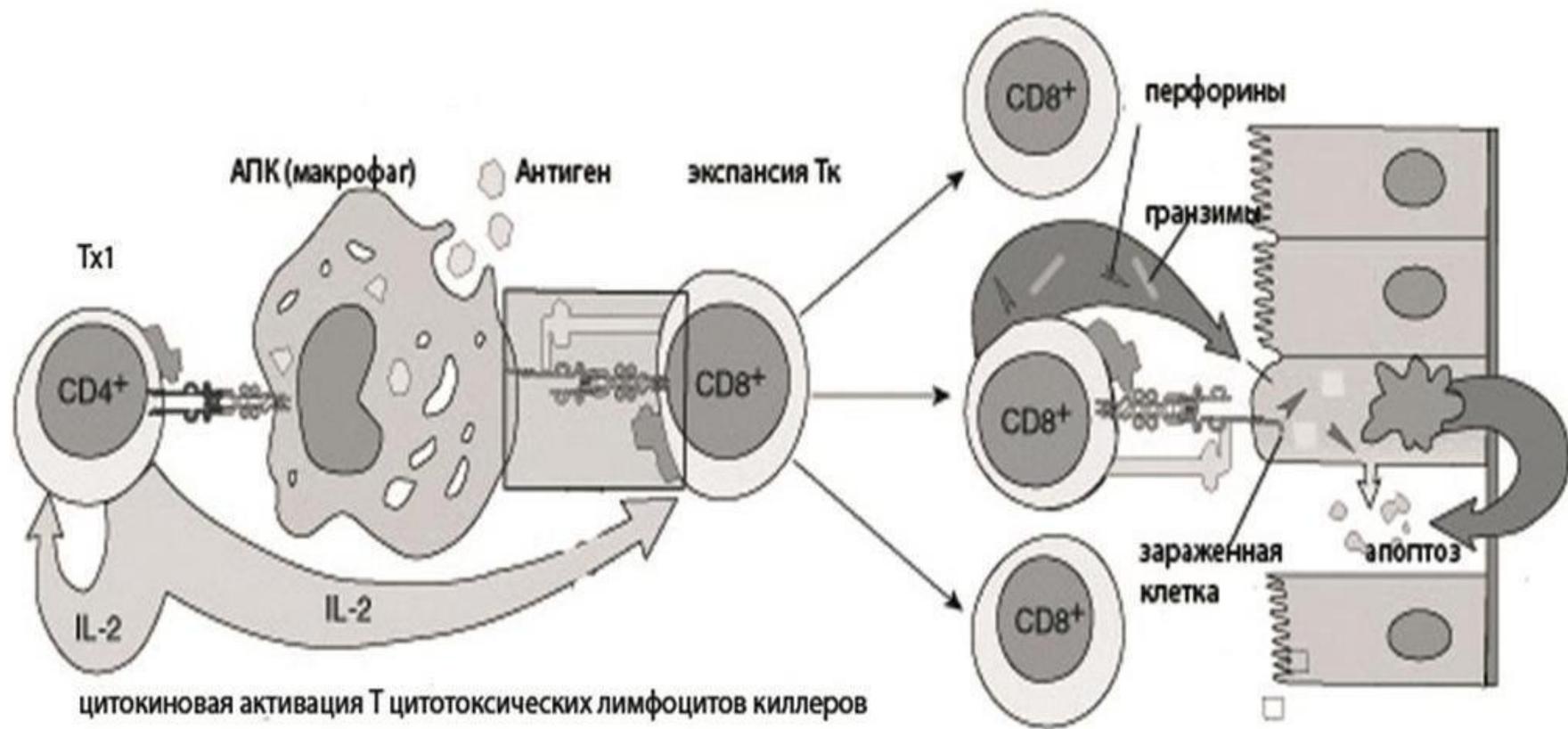


Рис.9.8. Схема активации цитолитического действия Т- цитотоксического лимфоцита и элиминации вирус – инфицированной клетки при клеточном типе иммунной реакции. (По М.Н. Ross et al, 2007).

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И КЛОНАЛЬНАЯ СЕЛЕКЦИЯ

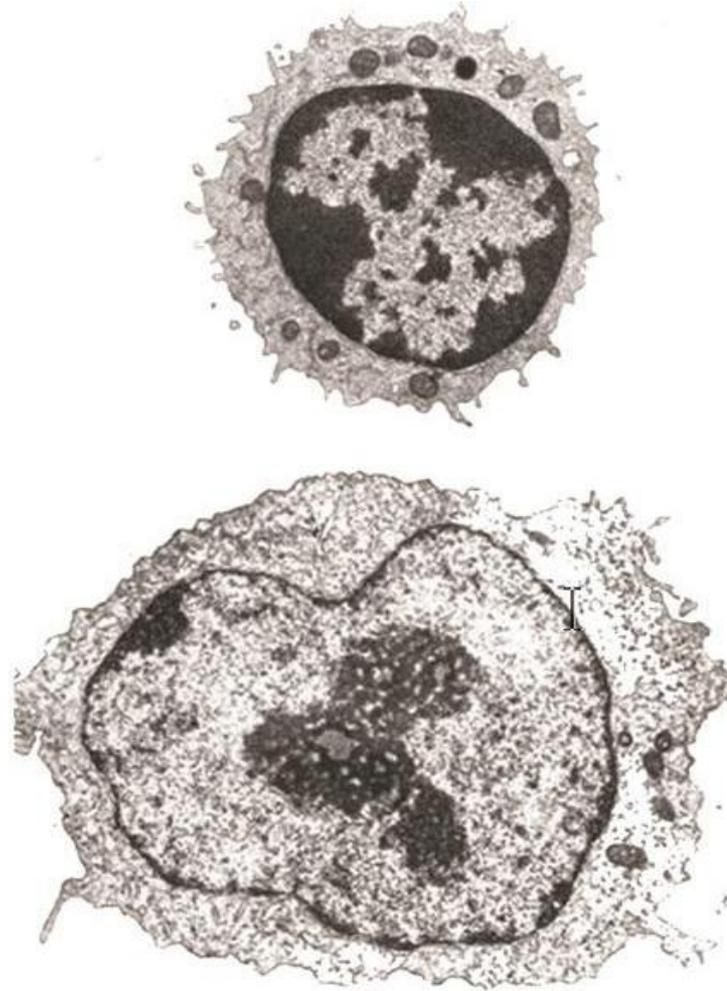


Рис.9.6. Сравнительные ультрамикроскопические микрофотографии лимфоцита (верхняя клетка) и лимфобласта (нижняя клетка). (По М.Н. Ross et al, 2007).

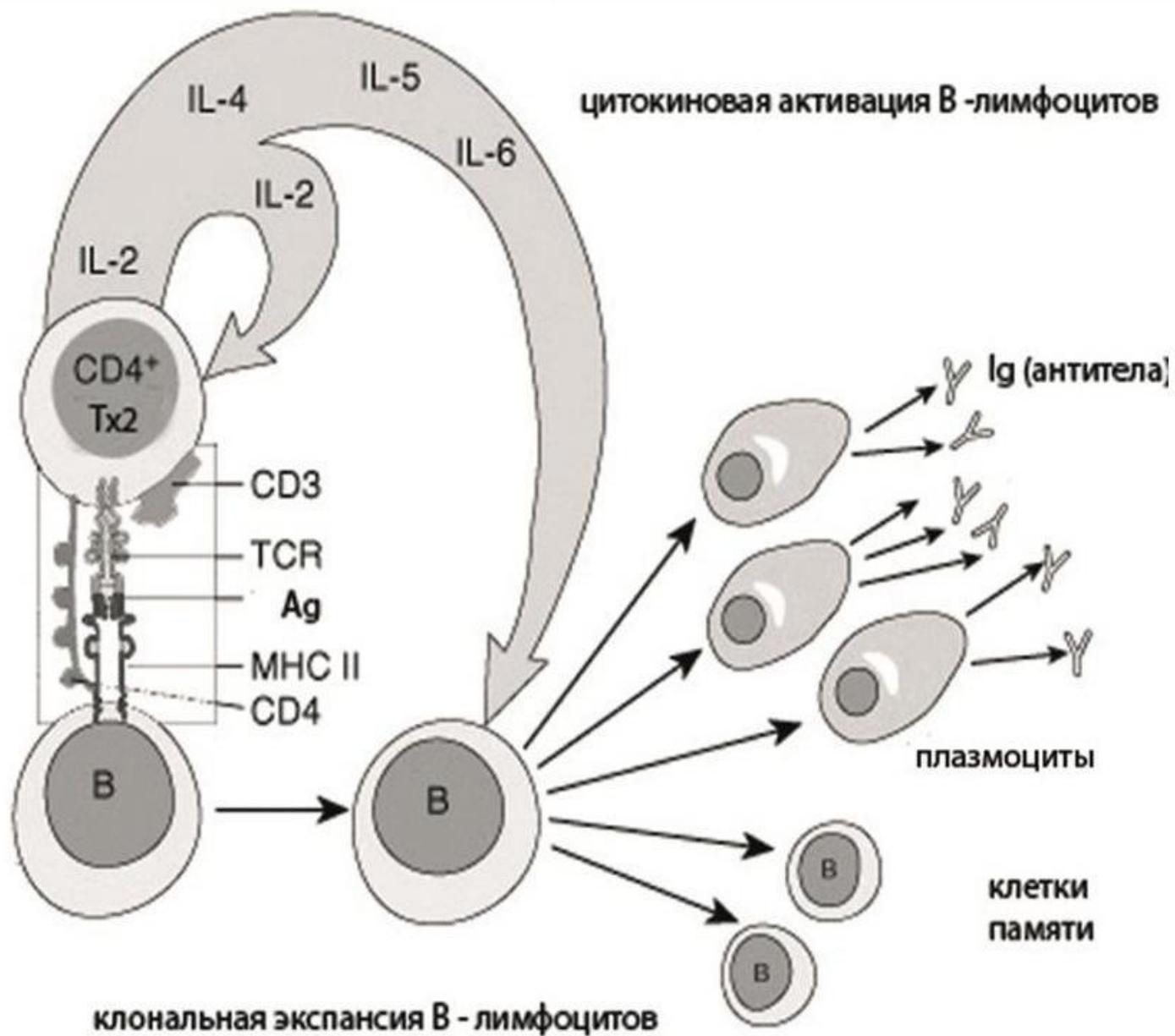
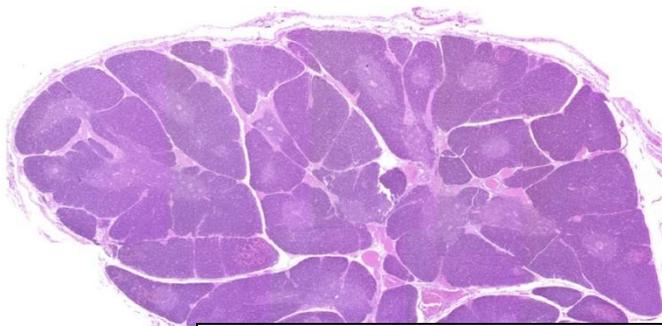


Рис.9.10. Схема активации В-лимфоцитов и плазматических клеток при антиген-зависимой дифференцировке и клональной экспансии В-лимфоцитов при гуморальном типе иммунной

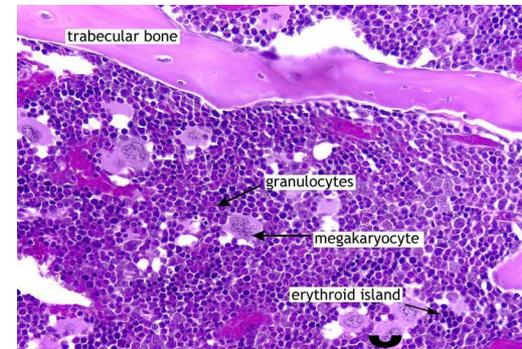
КЛАССИФИКАЦИЯ

- ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ
- ПРОЦЕССЫ АНТИГЕН-НЕЗАВИСИМОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ (ИЗ ККМ)

Т и В
лимфоцит
ОВ



ТИМУС

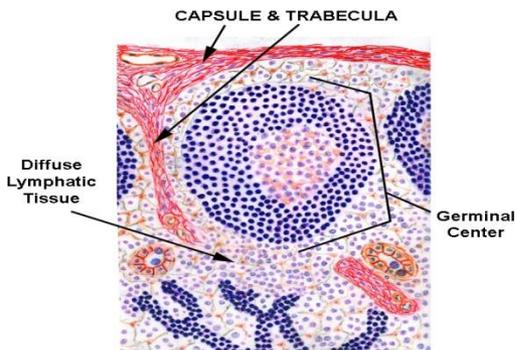


**КРАСНЫЙ
КОСТНЫЙ
МОЗГ**

КЛАССИФИКАЦИЯ

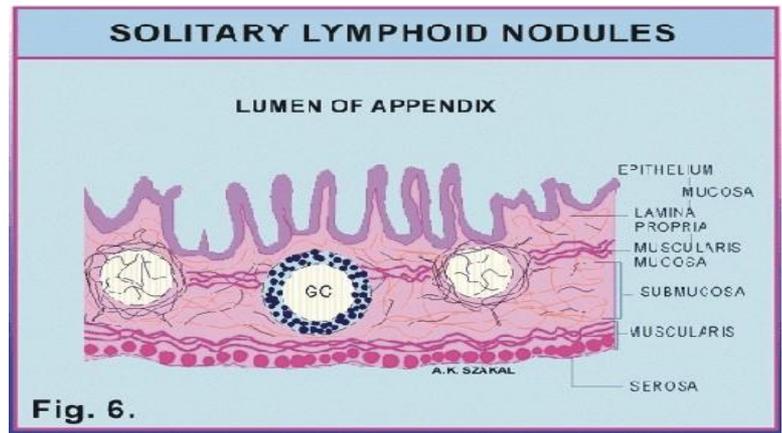
- ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ ОБЕСПЕЧИВАЮТ
- ПРОЦЕССЫ АНТИГЕН-ЗАВИСИМОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК МИГРИРУЮЩИХ ИЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ ГДЕ ОНИ ПРИОБРЕЛИ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ К АНТИГЕНУ

Т и В
лимфоцит
ов



В-зависимые
зоны

Т-зависимые зоны





СТРОМАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

- **ВЫПОЛНЯЮТ ОПОРНУЮ, ТРОФИЧЕСКУЮ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФУНКЦИИ**
- **СОЗДАЮТ УСЛОВИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА**
- **РЕТИКУЛЯРНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ, МАКРОФАГИ, ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ, АДВЕНТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, АДИПОЦИТЫ (ККМ), ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ СОСУДОВ, ЭПИТЕЛИОРЕТИКУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ (ТИМУС)**



ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ

- **МИЕЛОИДНАЯ ТКАНЬ (ККМ)**
- **ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ**

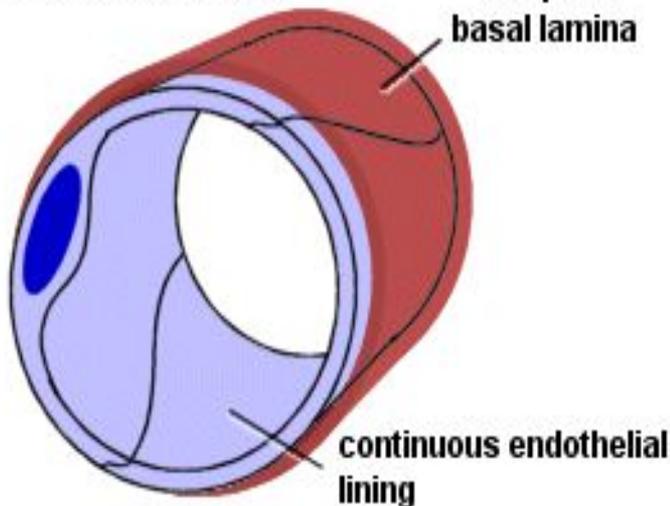
- **ОСОБЕННОСТИ КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ**
 - **Во всех кроветворных органах происходит размножение кроветворных клеток и временное депонирование крови или лимфы**
 - **Благодаря наличию в них специальных фагоцитирующих и иммунокомпетентных клеток КРОВЕТВОРНЫЕ ОРГАНЫ осуществляют также защитную функцию и способны очищать кровь или лимфу от инородных частиц, бактерий и остатков погибших клеток.**

СОСУДИСТЫЙ КОМПОНЕНТ

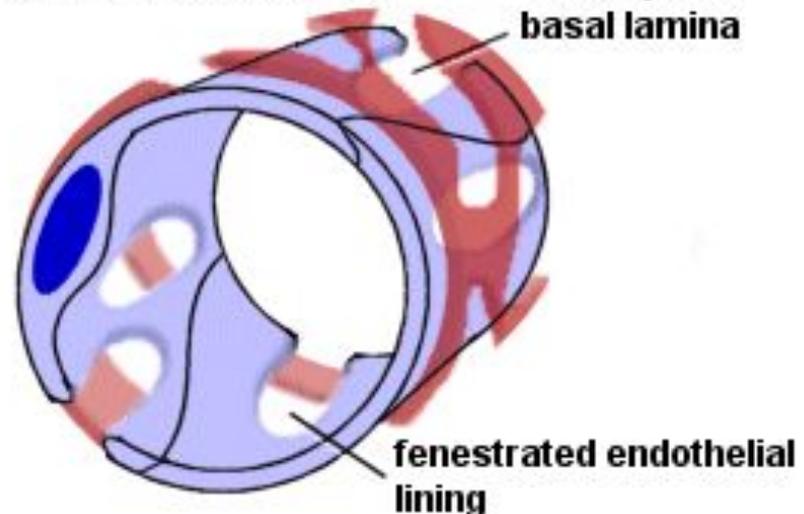
**ИСКЛЮЧЕНИЕ
ТИМУС –
Капилляры
Соматического типа**

**ДОМИНИРУЮЩИМ ТИПОМ
ГЕМОКАПИЛЛЯРОВ
ЯВЛЯЮТСЯ
ГЕМОКАПИЛЛЯРЫ
СИНУСОИДНОГО ТИПА**

Continuous Capillary



Discontinuous Capillary





Основоположник современной унитарной теории кроветворения
А.А. Максимов (1907)

КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ

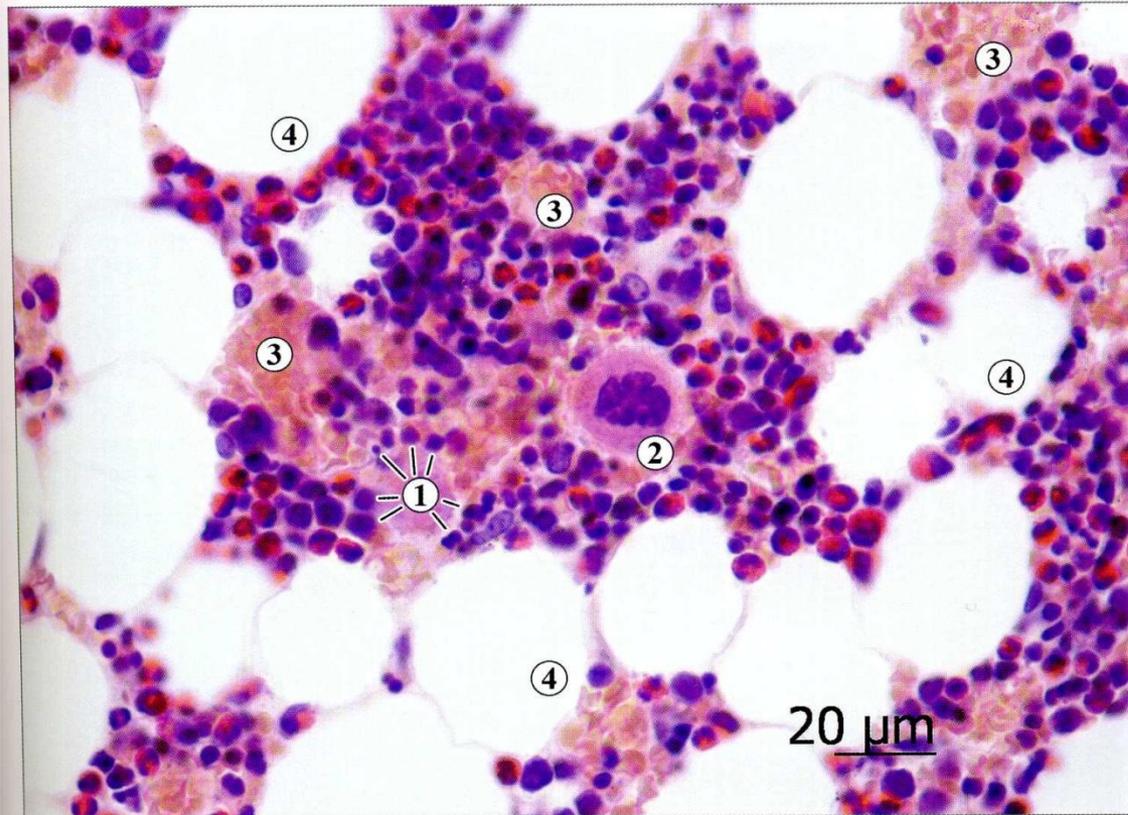
- Костный мозг (*medulla osseum, bone marrow*) — центральный кроветворный орган, в котором находится **самоподдерживающаяся популяция стволовых кроветворных клеток (СКК)** и образуются клетки как миелоидного, так и лимфоидного ряда



Унитарная теории кроветворения

- Основоположником теории является русский гистолог **А.А. Максимов** (работал на кафедре гистологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге). Еще в 1904 г. А.А. Максимов утверждал, что все клетки крови развиваются из единой родоначальной клетки, которую он описал морфологически как малый тёмный лимфоцит
- Однако существовавшие в то время методы не позволили экспериментально доказать верность этой теории. Это было сделано в дальнейшем.
- Русские учёные И.А. Кассирский и Г.А. Алексеев (1932 – 1970) внесли существенный вклад в цитохимические и электронно-микроскопические исследования клеток крови на разных стадиях гемоцитопоза. Канадские исследователи А. McCulloch и J. E. Till (1960 – 2006) при помощи оригинальной серии экспериментов со смертельно облучёнными мышами доказали существование стволовых кроветворных клеток (**СКК**) и **сформулировали теорию стволовых клеток организма человека.**

КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ



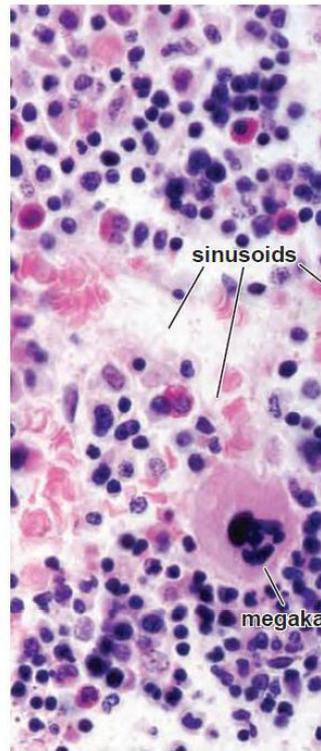
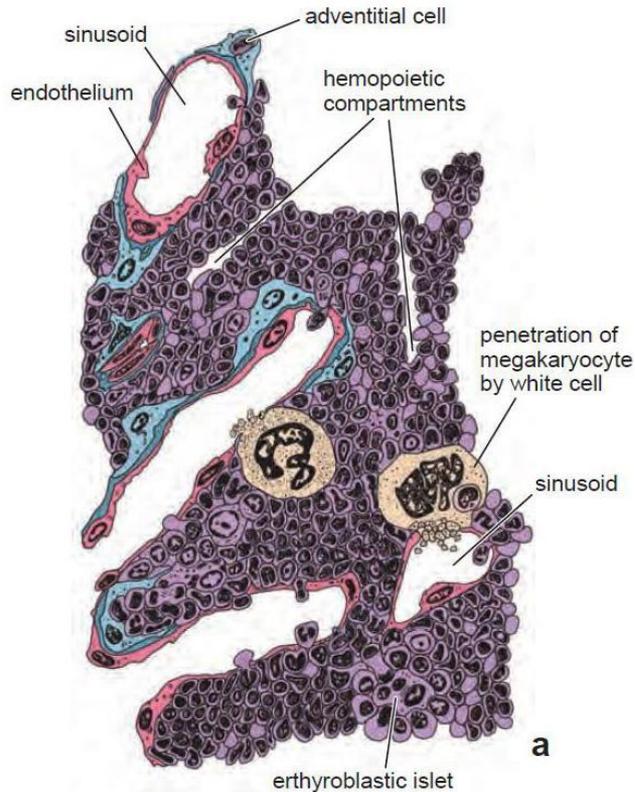
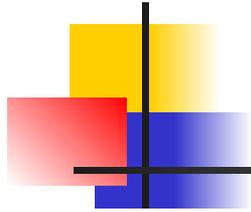
- Красный костный мозг развивается из мезенхимы и локализуется в губчатом веществе костей

РАЗВИТИЕ



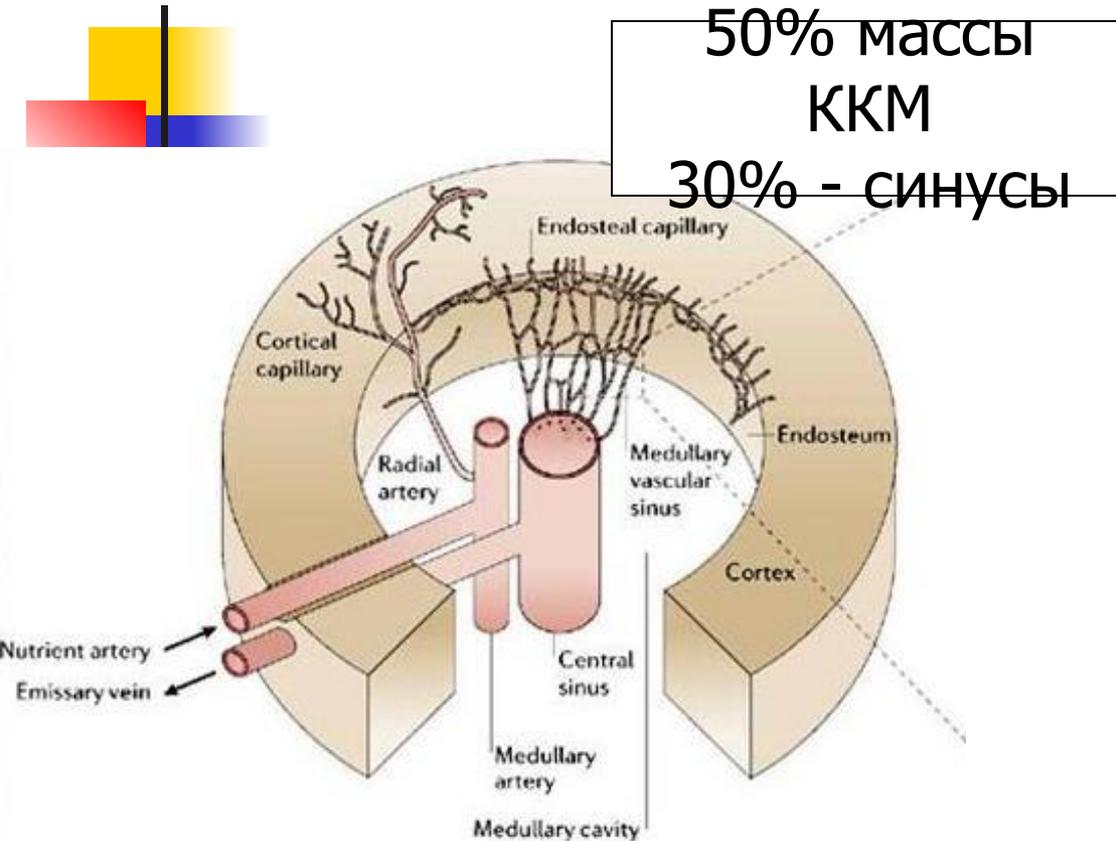
- **КОСТНЫЙ МОЗГ** появляется впервые на 2-м месяце внутриутробного периода в ключице эмбриона
- До 11-й недели это **остеобластический костный мозг**, который выполняет **остеогенную функцию**.
- У 12—14-недельного эмбриона человека происходят развитие и дифференцировка вокруг кровеносных сосудов **гемопоэтических клеток**.
- На 20—28-недели образование **костномозгового канала**. На 36 неделя — **гемопоз в эпифизах костей**

СТРОЕНИЕ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА



- **Стромальный** компонент образован ретикулярной соединительной тканью (ретикулярными клетками и волокнами), макрофагами, адипоцитами, адвентициальными клетками, остеогенными и эндотелиальными клетками. Особую роль играют клетки эндоста контактирующие с СКК

СТРОЕНИЕ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА



СОСУДИСТЫЙ КОМПОНЕНТ

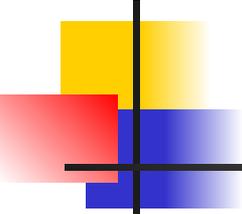
Содержит **посткапиллярные венозные синусы (50-75 мкм)**, которые выстланы тонким эндотелием, способным отличать зрелые клетки крови от незрелых и пропускать их в просвет синуса через поры

При патологии в кровь могут проникать незрелые клетки крови.

В костном мозге артерии имеют толстую среднюю и адвентициальную оболочки, многочисленные тонкостенные вены, артерии и вены редко идут вместе, чаще врозь. Капилляры бывают двух типов: узкие 6—20 мкм и широкие синусоидные (или синусы)

диаметром 200—500 мкм

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ

- 
- Или **паренхима**, образован миелоидной и лимфоидной тканью
 - содержит стволовые клетки крови - СКК и гемопоэтические клетки эритроцитарного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда
 - и предшественники В- и Т-лимфоцитов
 - СФЕ – эритробластический или гемопоэтический островок

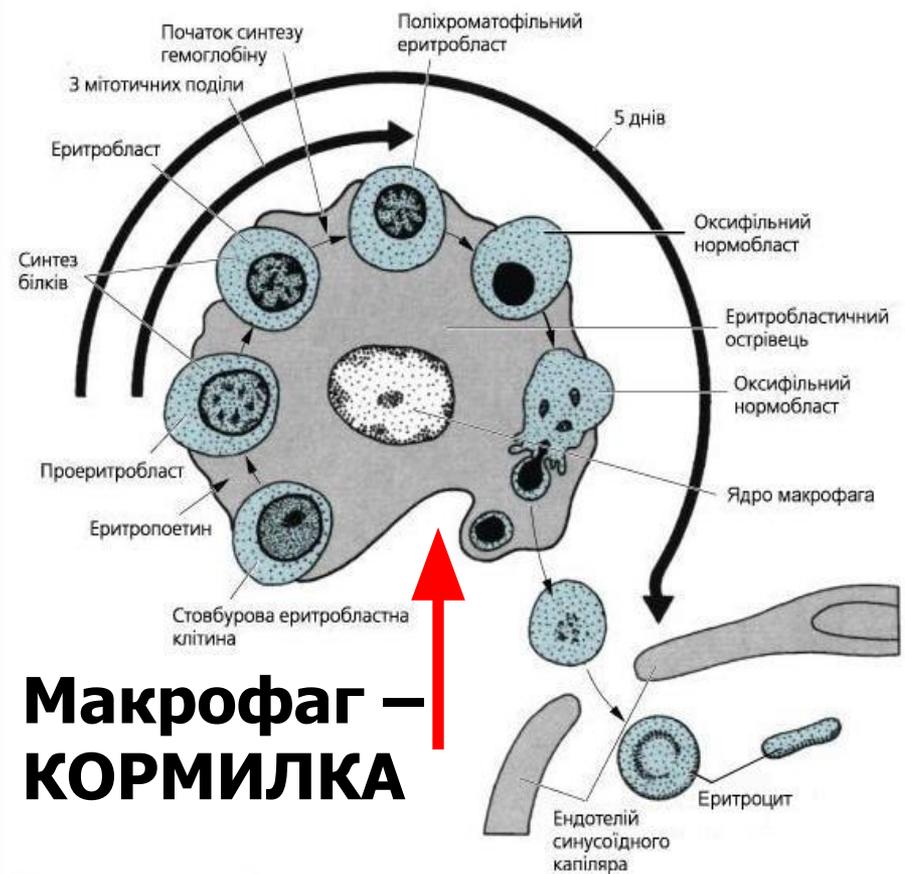
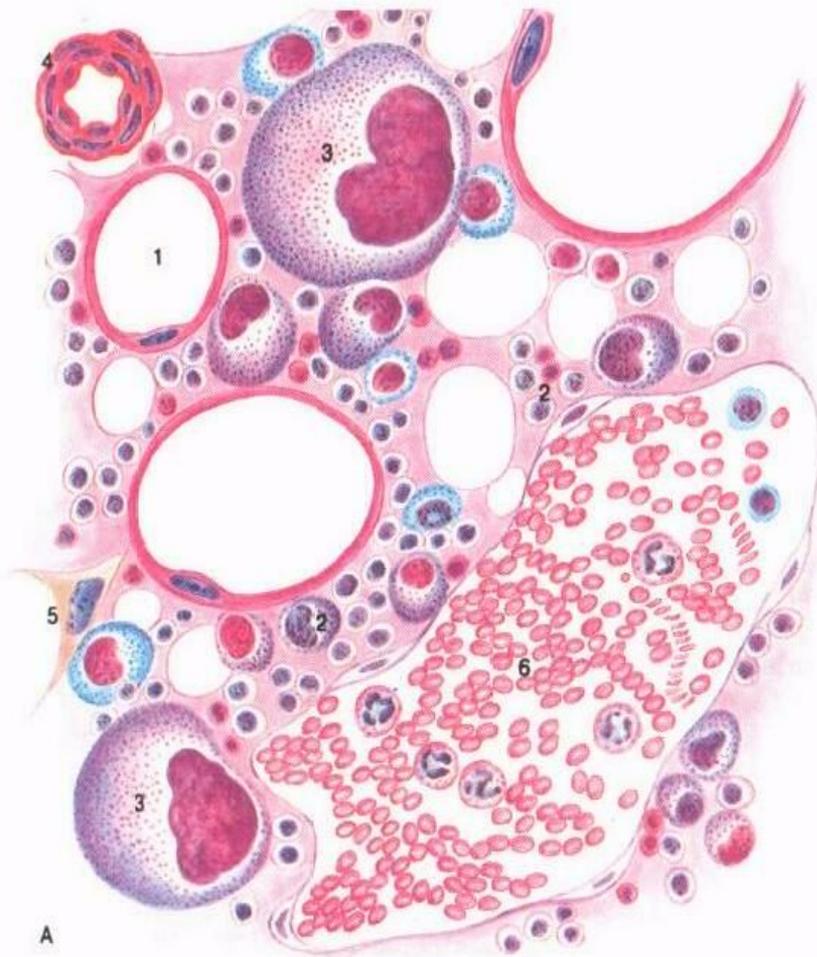
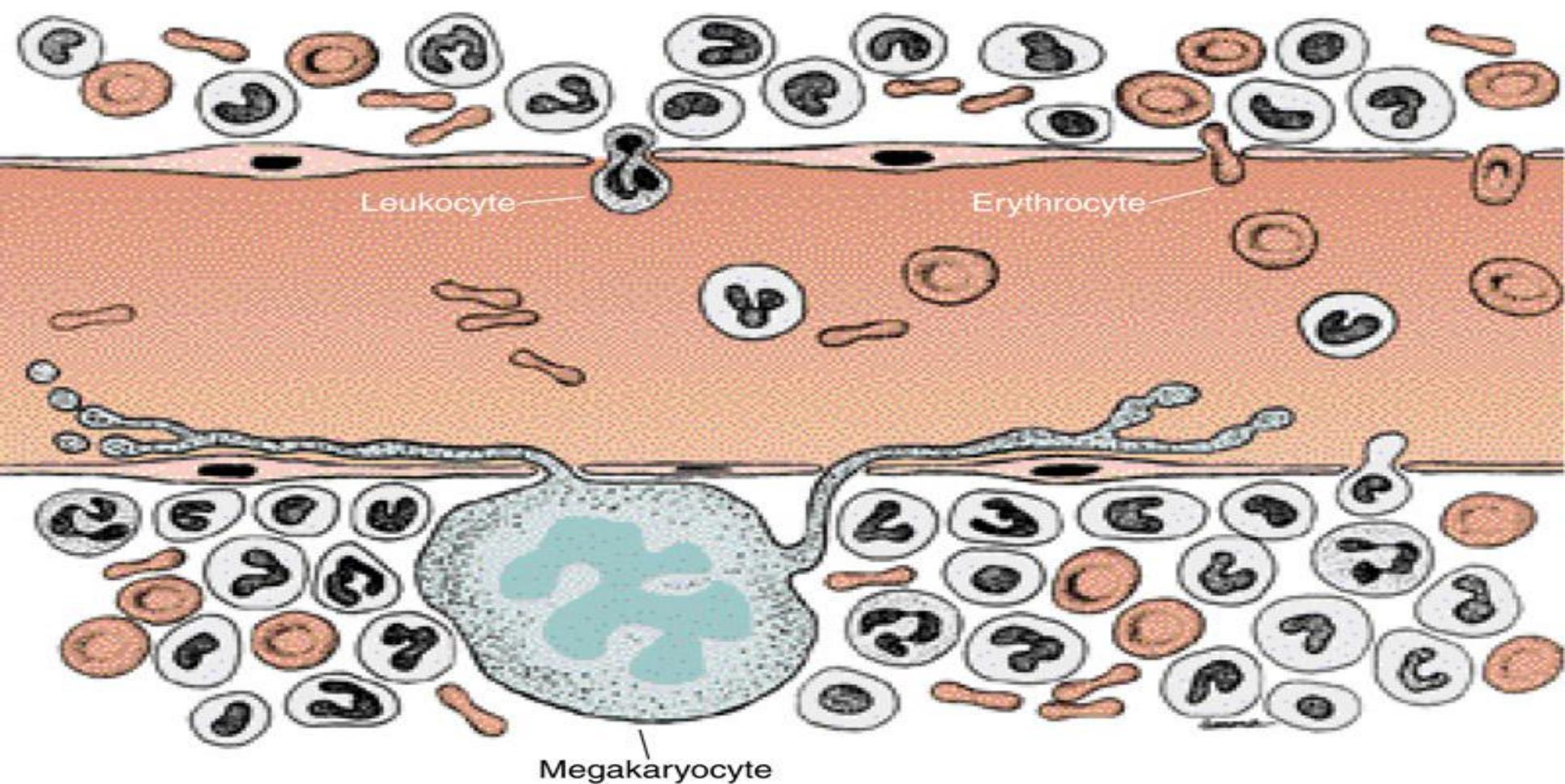
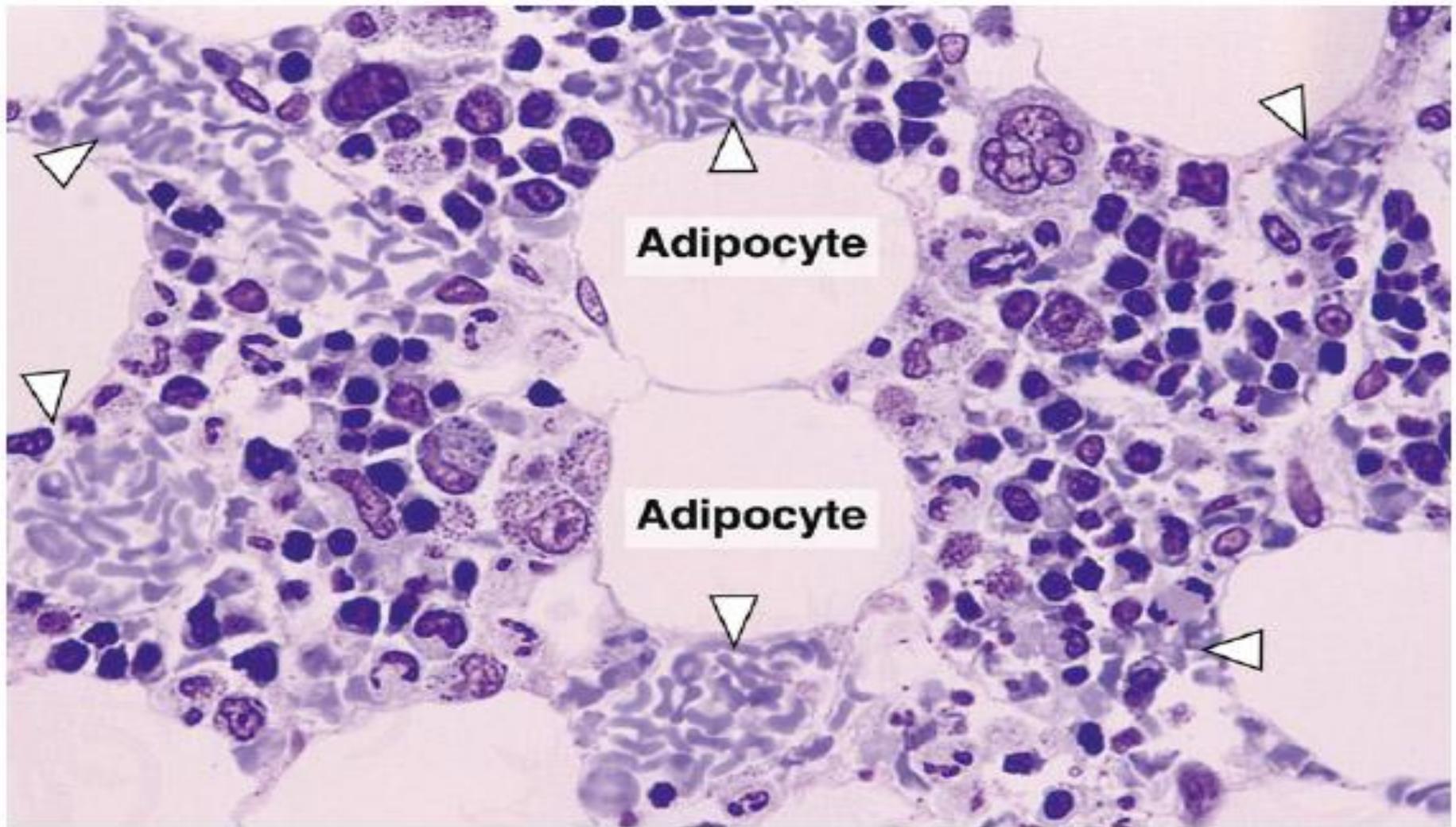


Схема еритробластичного острівця червоного кісткового мозку

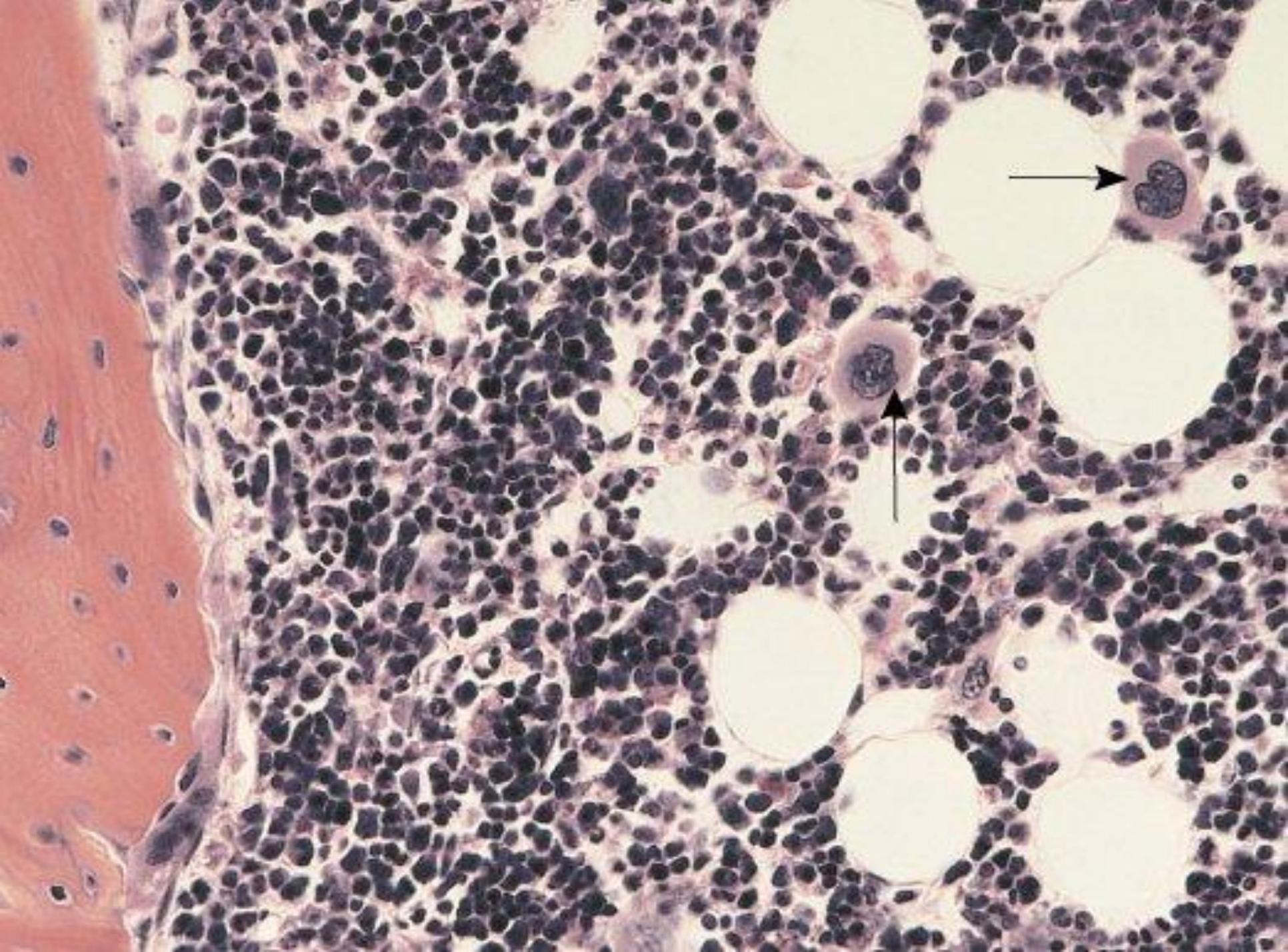
- Схема еритробластического острівка 1 — жировые клетки; 2 — островки кроветворных клеток; 3-мегакариоцит; 4 — артерия; 5 — стромальная клетка; 6 — кровеносный синусоидный капилляр; 7 — макрофаг; 8 — оксифильный нормоцит; 9 — поры.



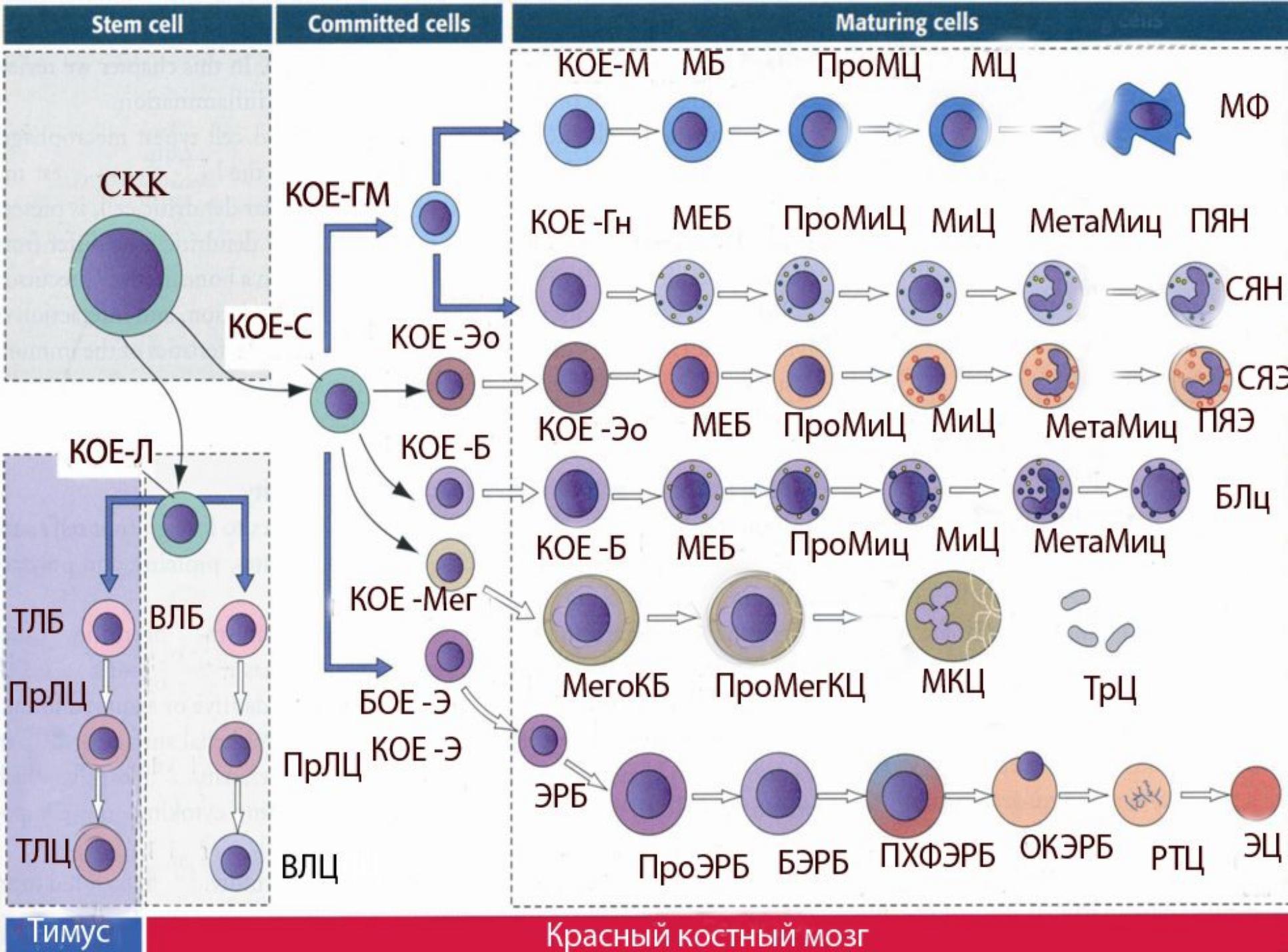
- **Мегакариоциты** всегда лежат вблизи синусов, часть их цитоплазмы проникает в просвет синусов в виде лент, которые распадаются на тромбоциты



- **Гранулоциты** созревают вблизи эндоста и контактируют с адипоцитами и ретикулярными клетками



- **Кроветворные диффероны (гемопоэтические клетки) составляют 6 классов (компартментов):**
 - I. СКК (плюрипотентные клетки),**
 - II. родоначальные мультипотентные клетки (КОЕ-ГЭММ, КОЕ-Л),**
 - III. прогениторные (олигопотентные и унипотентные) клетки (КОЕ-ГМ, КОЕ-Эо, КОЕ-Б, КОЕ–Мег, БОЕ-Э, КОЕ-Э, пре-Т-клетка, пре-В-клетка),**
 - IV. клетки-предшественники (прекурсорные бласты),**
 - V. созревающие клетки,**
 - VI. зрелые клетки.**



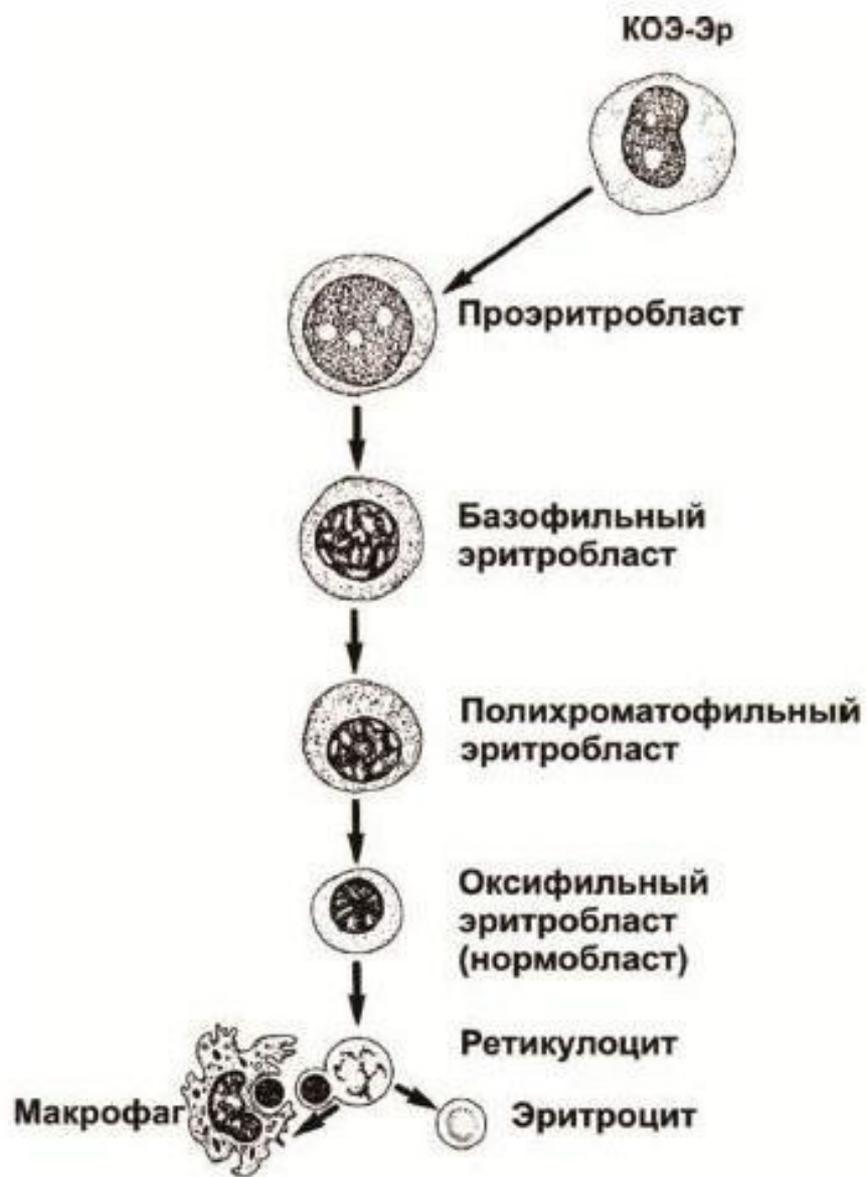


Рис. 4.5. Стадии эритропоэза (по Улумбекову Э.Л. и др., 2009).

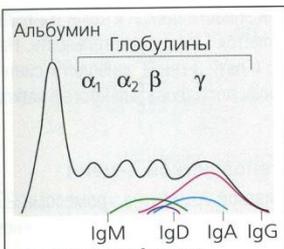
Иммунопоэтическая функция

- Наряду с обеспечением миелоидного кроветворения красный костный мозг служит *центральным органом иммунной системы, аналогом сумки Фабрициуса птиц*
- В нем осуществляется *антиген-независимая дифференцировка В-лимфоцитов* из их предшественников, происходящих из стволовой клетки крови. 20% его клеток составляют лимфоциты, из них 3/4 - В-клетки; встречаются также Т- и Нулевые-клетки.

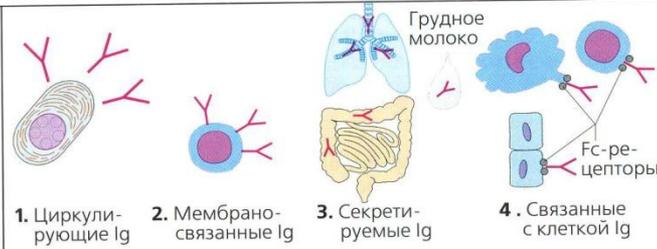
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- В настоящее время известно 5 классов Ig :1) Ig G, 2) Ig M, 3) Ig D, 4) Ig A, 5) Ig E.
- IgG составляют 70% от всех сывороточных Ig. При этом этот тип Ig является основным антителом вторичного иммунного ответа. Максимальный синтез Ig G наблюдается после повторного введения антигена и лишь при обязательном участии Т-лимфоцитов.
- Ig G обладают максимальной специфичностью к конкретному антигену. Наиболее активны против бактерий и бактериальных токсинов. Способны проникать через плацентарный барьер и защищать организм новорожденного от инфекции в первые месяцы жизни. Период полураспада Ig G самый продолжительный и составляет 21 день.

Иммуноглобулины класса G активируют фагоцитоз.



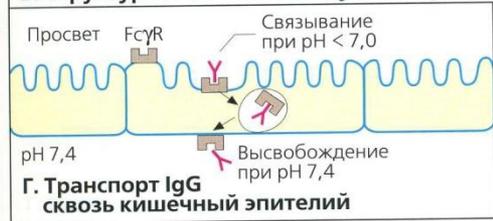
А. Электрофорез иммуноглобулинов



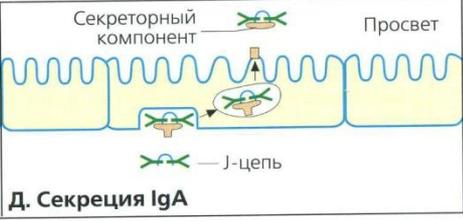
Б. Различные типы иммуноглобулинов

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Структура	Сывороточный мономерный IgG V _L C _L IgG1 65% IgG2 23% Шарнирная область IgG3 8% IgG4 4%	Сывороточный мономерный IgA Секретируемый димер IgA J-цепь	Сывороточный IgM Мембрано-связанный IgM Зрелый В-лимфоцит	Сывороточный IgD Мембрано-связанный IgD Зрелый В-лимфоцит	Сывороточный IgE Базофил
Сывороточные Ig	80%	13%	6%	0.1%	0.002%
Время полураспада	23	6	5	3	2.5 дня

В. Структура и свойства иммуноглобулинов



Г. Транспорт IgG сквозь кишечный эпителий



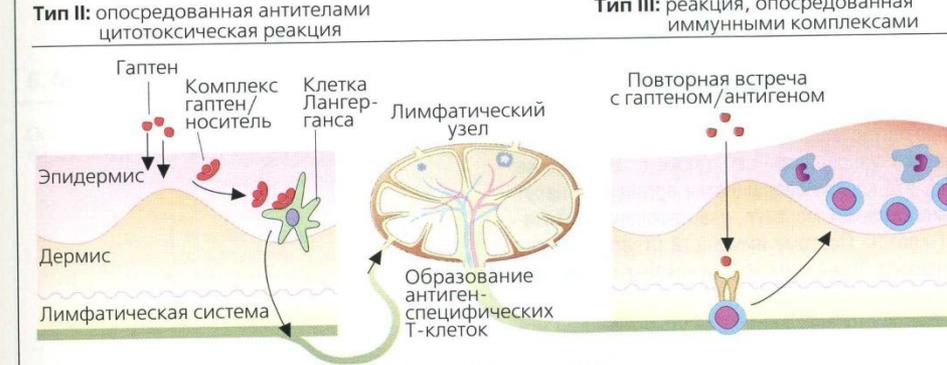
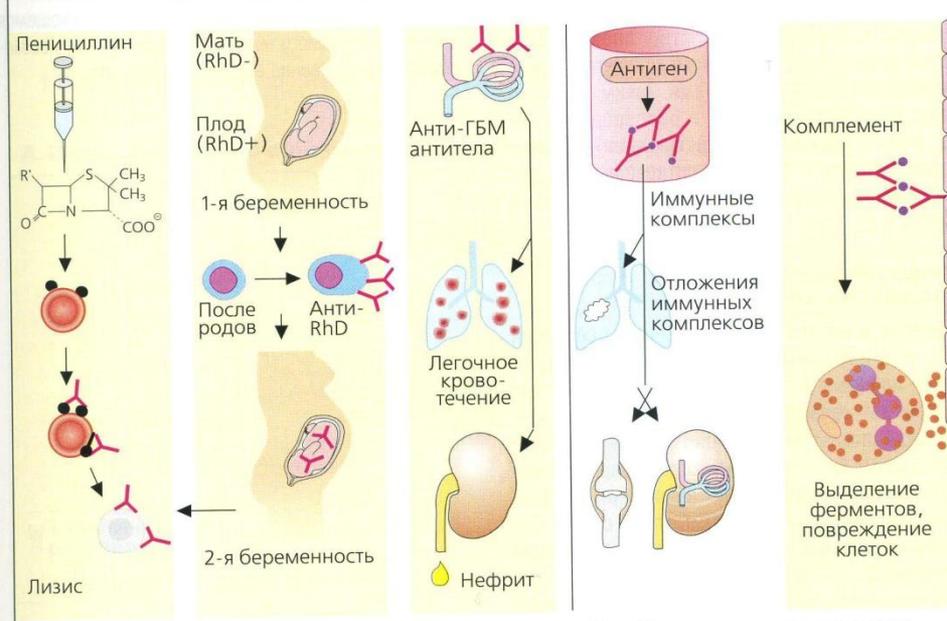
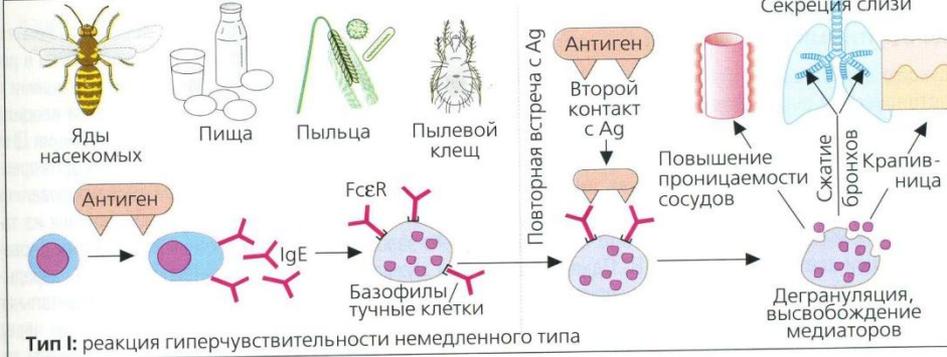
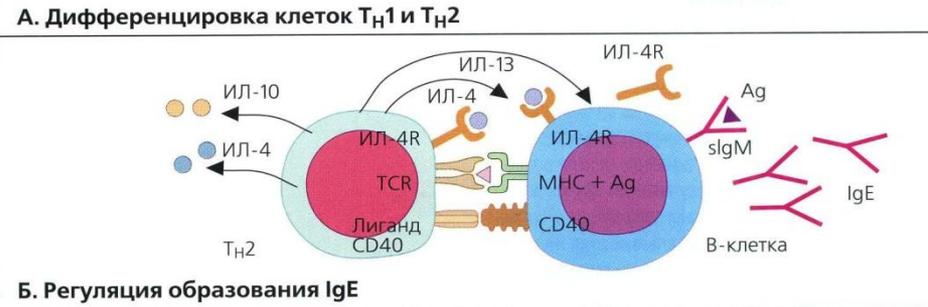
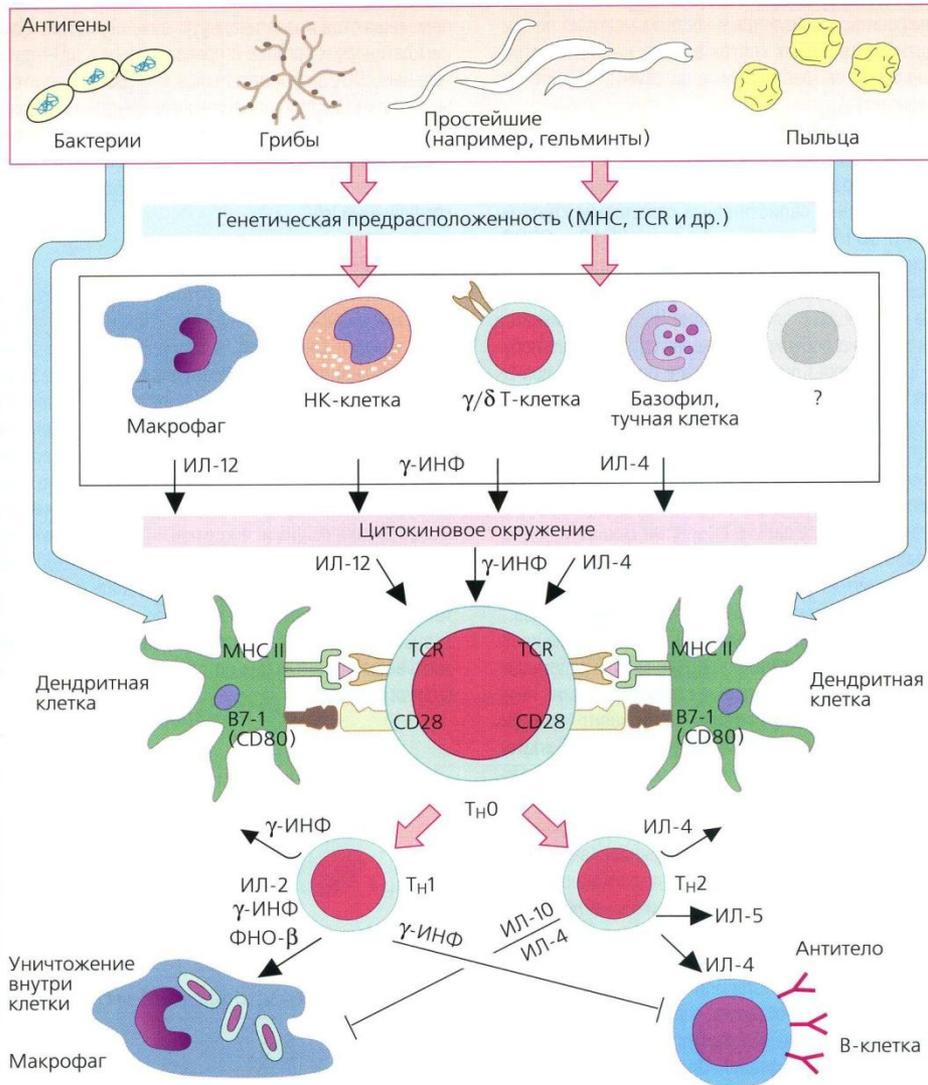
Д. Секреция IgA

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- IgM составляют 5-10% всех сывороточных иммуноглобулинов. Являются наиболее крупномолекулярными и не проходят через плацентарный барьер. Эти антитела являются "ранними" и представляют собой основную массу антител, продуцируемых организмом новорожденных при инфицировании и вакцинации. Они защищают организм от вирусов и бактерий. К 4-6-му дню после иммунизации биосинтез антител "переключается" на Ig G.
- Период полураспада IgM равен 5 дням. Иммуноглобулины класса M активируют фагоцитоз. Циркулируют в крови. Кроме того, выполняют функцию антиген-распознающих рецепторов В-лимфоцитов. В регуляции их синтеза Т-лимфоциты участия не принимают.
- Ig E составляют в пуле антител менее 5%. Быстро связываются с антигенами-аллергенами и с Fc-рецепторами тканевых базофилов. При этом происходит их дегрануляция с выделением гистамина и развитие аллергической и анафилактической реакций. Иммуноглобулины класса E реализуют защиту от паразитов – участвуют в защите против гельминтов. Период полураспада составляет 2-3 дня.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

- **Ig A** составляют 15% всех сывороточных иммуноглобулинов и существуют в двух формах: сывороточной и секреторной. Секреторный Ig A соединяется с секреторным компонентом и выделяется на поверхность слизистых оболочек, где нейтрализует бактериальные токсины и локализует вирусы, а также стимулирует фагоцитоз. Этот тип Ig преобладает в слюне, слезах, желудочном и кишечном соке, влагалищном содержимом, секрете бронхов. Находясь в грудном молоке и молозиве, Ig A обеспечивает выраженную защиту детей первых месяцев жизни при естественном вскармливании.
- **Ig D** составляют менее 1% от всех антител сыворотки крови. Период полураспада 3 дня. Иммуноглобулины класса D не проходят через плаценту и не обладают тропностью к тканям.



А Типы реакций гиперчувствительности

• БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ

N₃

N₂