

*Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ивановская государственная
медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации*

Доклад
на тему “Лейкоциты”

Выполнили: студентки 1 курса
лечебного факультета
Лакомкина Анастасия Максимовна (11 группа) и
Шебек Мария Валерьевна (3 группа)
Проверил: кандидат ветеринарных наук, доцент
Козлов Алексей Борисович

Иваново 2020 г.

1.Нейтрофилы.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофильные лейкоциты, или нейтрофилы) - самая многочисленная группа лейкоцитов, составляющая $2,0-5,5 \times 10^9$ /л крови (48-78 % общего числа лейкоцитов). Их диаметр в мазке крови 10-12 мкм, а в капле свежей крови 7-9 мкм. В зрелом сегментоядерном нейтрофиле ядро имеет 3-5 сегментов, соединенных тонкими перемычками. В ядре гетерохроматин занимает широкую зону по периферии ядра, а эухроматин расположен в центре. Для женщин характерно наличие в ряде нейтрофилов *полового хроматина* (X-хромосома) в виде барабанной палочки - тельце Барра (*corpusculum chromatini sexualis*), которое имеет форму висячей капли и соединено с ядром тонкой перемычкой. В популяции нейтрофилов крови могут находиться клетки различной степени зрелости - *юные, палочкоядерные и сегментоядерные*. Первые два вида - молодые клетки. Доля юных клеток в норме не превышает 0,5 % или они вообще отсутствуют. Эти клетки характеризуются бобовидным ядром. Палочкоядерные составляют 1-6 %, имеют несегментированное ядро в форме буквы S, изогнутой палочки или подковы. Увеличение содержания в крови юных и палочкоядерных нейтрофилов свидетельствует о наличии кровопотери или воспалительного процесса, сопровождающихся усилением гемопоэза в костном мозге и выходом молодых форм. Цитоплазма нейтрофилов при окраске по Романовскому-Гимзе окрашивается слабооксифильно, в ней видна очень мелкая зернистость розово-фиолетового цвета (окрашивается кислыми и основными красками), поэтому называется *нейтрофильной*, или гетерофильной. В поверхностном слое цитоплазмы зернистость и органеллы отсутствуют. Здесь расположены гранулы гликогена, актиновые филаменты и микротрубочки, обеспечивающие образование псевдоподий для движения клетки. Сокращение актиновых филаментов обеспечивает передвижение клетки по соединительной ткани. Во внутренней части цитоплазмы расположены органеллы (комплекс Гольджи, гранулярная эндоплазматическая сеть, единичные митохондрии), видна зернистость. Число зерен в каждом нейтрофиле варьирует и составляет 50-200.

В нейтрофилах можно различить два типа гранул: *специфические* и *азурофильные*, окруженные одинарной мембраной. Специфические гранулы, более светлые, мелкие и многочисленные, составляют 80-90 % всех гранул. Их размер около 0,2 мкм, они электронно-прозрачны, но могут содержать кристаллоид. В них обнаружены щелочная фосфатаза, бактерицидные ферменты (лизоцим, лактоферрин), белок, связывающий витамин B₁₂, коллагеназа. Азурофильные гранулы (лизосомоподобные) более крупные (~0,4 мкм), окрашиваются в фиолетово-красный цвет, имеют электронно-плотную сердцевину; их количество

составляет 10-20 % всей популяции гранул. В них содержатся миелопероксидаза, набор разнообразных гидролитических ферментов, катионные белки, лизоцим, гликозаминогликаны. Азурофильные гранулы в процессе дифференцировки нейтрофилов в костном мозге появляются раньше, поэтому называются первичными в отличие от вторичных - специфических. Основная функция нейтрофилов - фагоцитоз микроорганизмов, поэтому их называют микрофагами. В процессе фагоцитоза бактерий сначала (в течение 0,5-1 мин) с образующейся фагосомой (захваченная бактерия) сливаются специфические гранулы, ферменты которой убивают бактерию, при этом образуется комплекс, состоящий из фагосомы и специфической гранулы. Позднее с этим комплексом сливается лизосома, гидролитические ферменты которой переваривают микроорганизмы. При распаде нейтрофилов и бактериальных токсинов выделяются вещества, которые названы *пирогенами*. Последние с током крови попадают к центрам регуляции температуры тела, вызывают ее повышение. Кроме того, стимулируют образование нейтрофилов в костном мозге. В популяции нейтрофилов у здоровых людей в возрасте 18-45 лет фагоцитирующие клетки составляют 69-99 %. Этот показатель называют фагоцитарной активностью. Фагоцитарный индекс - другой показатель, которым оценивается число частиц, поглощенных одной клеткой. Для нейтрофилов он равен 12-23. Нейтрофилы циркулируют в крови 8-12 ч, в тканях находятся 5-7 сут.

2. Эозинофилы.

Эозинофильные (ацидофильные) гранулоциты (эозинофилы). Количество эозинофилов в крови составляет $0,02-0,3 \times 10^9/\text{л}$, или 0,5-5 % общего числа лейкоцитов. Их диаметр в мазке крови равен 12-14 мкм, в капле свежей крови - 9-10. Ядро эозинофилов имеет, как правило, 2 сегмента, соединенных перемычкой. В цитоплазме расположены органеллы - комплекс Гольджи (около ядра), немногочисленные митохондрии, актиновые филаменты в цитоплазме под плазмолеммой и гранулы числом до 200. Среди гранул различают *азурофильные* (первичные) и *эозинофильные* (вторичные), являющиеся модифицированными лизосомами. Они электронно-плотные, содержат гидролитические ферменты. Специфические эозинофильные гранулы заполняют почти всю цитоплазму, имеют размер 0,6-1 мкм. Характерно наличие в центре гранулы *кристаллоида*, который содержит главный основной белок, богатый аргинином (что обуславливает оксифилию гранул), лизосомные гидролитические ферменты, пероксидазу и другие белки - эозинофильный катионный белок, гистаминазу. Электронно-микроскопически в экваториальной плоскости эозинофильных гранул выявляются единичные или множественные кристаллоидные структуры, имеющие пластинчатое строение, погруженные в тонкозернистый матрикс гранулы. Кристаллоиды эозинофильных гранул содержат *главный основной белок (major basic protein)*, который участвует в обеспечении

антипаразитарной функции эозинофилов. Плазмолемма имеет рецепторы: Fc-рецептор иммуноглобулина E (IgE) (участвует в аллергических реакциях), IgG и IgM, а также C₃- и C₄-рецепторы. Эозинофилы являются подвижными клетками и способны к фагоцитозу, однако их фагоцитарная активность ниже, чем у нейтрофилов. Эозинофилы обладают положительным хемотаксисом к гистамину, выделяемому тучными клетками (особенно при воспалении и аллергических реакциях), к лимфокинам, выделяемым стимулированными Т-лимфоцитами, и иммунным комплексам, состоящим из антигенов и антител. Выявлена роль эозинофилов в реакциях на чужеродный белок, в аллергических и анафилактических реакциях, где они участвуют в метаболизме гистамина, вырабатываемого тучными клетками. Гистамин повышает проницаемость сосудов, вызывает развитие отека тканей; в больших концентрациях может вызвать шок со смертельным исходом. Эозинофилы способствуют снижению содержания гистамина в тканях различными путями. Они разрушают гистамин с помощью фермента гистаминазы, фагоцитируют гистаминсодержащие гранулы тучных клеток, адсорбируют гистамин на плазмолемме, связывая его с помощью рецепторов, и, наконец, вырабатывают фактор, тормозящий дегрануляцию и освобождение гистамина из тучных клеток. Специфической функцией эозинофилов является *антипаразитарная*. При паразитарных заболеваниях (гельминтозы, шистосомоз и др.) наблюдается значительное увеличение числа эозинофилов - до 90 % общего числа лейкоцитов. Эозинофилы убивают личинки паразитов, поступившие в кровь или органы (например, в слизистую оболочку кишки). Они привлекаются в очаги воспаления хемотаксическими факторами и прилипают к паразитам благодаря наличию на них обволакивающих компонентов комплемента крови. При этом происходят дегрануляция эозинофилов и выделение белка, разрушающего кутикулу паразитов. Эозинофилы находятся в периферической крови менее 12 ч и потом переходят в ткани. Их мишенями являются такие органы, как кожа, легкие и пищеварительный тракт, где они выполняют свои функции в течение 8-12 сут. Изменение содержания эозинофилов может наблюдаться под действием медиаторов и гормонов: например, при стресс-реакции отмечается снижение числа эозинофилов в крови, обусловленное увеличением содержания гормонов надпочечников.

3. Лимфоциты.

Лимфоциты (*lymphocytus*). В крови взрослых людей они составляют 20-35 % общего числа лейкоцитов ($1,0-4,0 \times 10^9/\text{л}$). Величина лимфоцитов в мазке крови значительно варьирует - от 4,5 до 10 мкм. Среди них различают малые лимфоциты (диаметром 4,5-6 мкм), средние (диаметром 7-10 мкм) и большие (диаметром 10 мкм и более). Большие лимфоциты встречаются в крови новорожденных и детей, у взрослых они отсутствуют. Для всех видов лимфоцитов характерно наличие интенсивно окрашенного ядра округлой или бобовидной формы, содержащего компактный гетеро-хроматин, и

относительно узкого ободка базофильной цитоплазмы. В цитоплазме некоторых лимфоцитов содержится небольшое количество азуро-фильных гранул (лизосомы). Малые лимфоциты составляют большую часть (85-90 %) всех лимфоцитов крови человека. При электронной микроскопии в их ядрах выявляются небольшие впаивания; гетерохроматин расположен преимущественно по периферии ядра. В цитоплазме обнаруживаются пузырьки, лизосомы, свободные рибосомы, полисомы, митохондрии, комплекс Гольджи, центриоли, небольшое количество элементов гранулярной эндоплазматической сети. Среди малых лимфоцитов различают светлые и темные. Малые темные лимфоциты меньше светлых, имеют более плотное ядро, более узкий ободок базофильной цитоплазмы, обладающей высокой электронной плотностью. В цитоплазме расположено большое количество рибосом. Средние лимфоциты составляют около 10-12 % лимфоцитов крови человека. Ядра этих клеток округлые, иногда бобовидные с пальцевидным впаиванием ядерной оболочки. Хроматин более рыхлый, ядрышко хорошо выражено. В цитоплазме расположены удлиненные канальцы гранулярной эндоплазматической сети, элементы агранулярной сети, свободные рибосомы и полисомы, лизосомы. Центросома и комплекс Гольджи расположены рядом с областью инвагинации ядерной оболочки.

Кроме типичных лимфоцитов, в крови человека в небольшом количестве могут встречаться *лимфоплазмоциты* (около 1-2 %), которые отличаются концентрическим расположением вокруг ядра канальцев гранулярной эндоплазматической сети. Основной функцией лимфоцитов является участие в иммунных реакциях. Однако популяция лимфоцитов разнообразна по характеристике поверхностных рецепторов и роли в реакциях иммунитета.

Среди лимфоцитов различают три основных функциональных класса: В-лимфоциты, Т-лимфоциты и нулевые лимфоциты.

4. Т-лимфоциты.

Т-лимфоциты, или *тимусзависимые лимфоциты*, образуются из стволовых клеток костного мозга, а созревают в тимусе, что и обусловило их название. Они преобладают в популяции лимфоцитов, составляя около 70 % циркулирующих лимфоцитов. Для Т-клеток, в отличие от В-лимфоцитов, характерен низкий уровень рецепторов иммуноглобулина в плазмолемме. Однако Т-клетки имеют специфические рецепторы, способные распознавать и связывать антигены, участвовать в иммунных реакциях. Основными функциями Т-лимфоцитов являются обеспечение реакций клеточного иммунитета и регуляция гуморального иммунитета (стимуляция или подавление дифференцировки В-лимфоцитов). Т-лимфоциты способны к выработке *лимфокинов*, которые регулируют деятельность В-лимфоцитов и других клеток в иммунных реакциях. Среди Т-лимфоцитов выявлено несколько функциональных групп: *Т-хелперы*, *Т-супрессоры*, *Т-киллеры*. В настоящее время оценка иммунного статуса организма в клинике проводится

с помощью иммунологических и иммуноморфологических методов выявления различных видов лимфоцитов. Продолжительность жизни лимфоцитов варьирует от нескольких недель до нескольких лет. Т-лимфоциты являются «долгоживущими» (месяцы и годы) клетками, а В-лимфоциты относятся к «короткоживущим» (недели и месяцы). Для Т-лимфоцитов характерно явление рециркуляции, т. е. выход из крови в ткани и возвращение по лимфатическим путям снова в кровь. Таким образом, они осуществляют иммунологический надзор за состоянием всех органов, быстро реагируя на внедрение чужеродных агентов. Среди клеток, имеющих строение, характерное для малых лимфоцитов, следует назвать циркулирующие *стволовые клетки крови* (СКК), которые поступают в кровь из костного мозга. Впервые эти клетки были описаны А. А. Максимовым и обозначены как «подвижный мезенхимный резерв». Из СКК, поступающих в кроветворные органы, дифференцируются различные клетки крови, а из СКК, поступающих в соединительную ткань, - тучные клетки, фибробласты и др. СКК составляют 0,1 % общего числа клеток крови. Диаметр клетки 8-10 мкм, ядро содержит 1-2 ядрышка. Цитоплазма без включений, в которой обнаруживаются рибосомы и небольшое количество митохондрий.

5. В-лимфоциты.

В-лимфоциты (В-клетки, от *bursa fabricii* птиц, где впервые были обнаружены) - функциональный тип лимфоцитов, играющих важную роль в обеспечении гуморального иммунитета. При контакте с антигеном или стимуляции со стороны Т-клеток некоторые В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, способные к продукции антител. Другие активированные В-лимфоциты превращаются в В-клетки памяти. Помимо продукции антител, В-клетки выполняют множество других функций: выступают в качестве антигенпрезентирующих клеток, продуцируют цитокины и экзосомы. У эмбрионов человека и других млекопитающих В-лимфоциты образуются в печени и костном мозге из стволовых клеток, а у взрослых млекопитающих - только в костном мозге. Дифференцировка В-лимфоцитов проходит в несколько этапов, каждый из которых характеризуется присутствием определённых белковых маркеров и степенью генетической перестройки генов иммуноглобулинов. Аномальная активность В-лимфоцитов может быть причиной аутоиммунных и аллергических заболеваний. В-лимфоциты происходят от плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, дающих также начало всем клеткам крови. Стволовые клетки находятся в определённом микроокружении, которое обеспечивает их выживание, самообновление или, при необходимости, дифференцировку. Микроокружение определяет, по какому пути пойдёт развитие стволовой клетки (эритроидному, миелоидному или лимфоидному).

Дифференцировка В-лимфоцитов условно делится на две стадии — антигеннезависимую (в которую происходит

перестройка генов иммуноглобулинов и их экспрессия) и антигензависимую (при которой происходит активация, пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки). Выделяют следующие промежуточные формы созревающих В-лимфоцитов:

- Ранние предшественники В-клеток — не синтезируют тяжёлых и лёгких цепей иммуноглобулинов, содержат зародышевые гены IgH и IgL, но содержат антигенный маркер, общий со зрелыми пре-В-клетками.
- Ранние про-В-клетки — D-J-перестройки в генах IgH.
- Поздние про-В-клетки — V-DJ-перестройки в генах IgH.
- Большие пре-В-клетки — гены IgH VDJ-перестроены; в цитоплазме есть тяжёлые цепи класса μ , экспрессируется пре-В-клеточный рецептор.
- Малые пре-В-клетки — V-J-перестройки в генах IgL; в цитоплазме есть тяжёлые цепи класса μ .
- Малые незрелые В-клетки — гены IgL VJ-перестроены; синтезируют тяжёлые и лёгкие цепи; на мембране экспрессируются иммуноглобулины (В-клеточный рецептор).
- Зрелые В-клетки — начало синтеза IgD.

В-клетки поступают из костного мозга во вторичные лимфоидные органы (селезёнку и лимфатические узлы), где происходит их дальнейшее созревание, презентация антигена, пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки и В-клетки памяти. Экспрессия всеми В-клетками мембранных иммуноглобулинов позволяет осуществляться клональному отбору под действием антигена. При созревании, стимулировании антигеном и пролиферации существенно меняется набор маркеров В-клеток. По мере созревания В-клетки переключаются от синтеза IgM и IgD на синтез IgG, IgA, IgE (при этом у клеток сохраняется способность синтезировать также IgM и IgD — вплоть до трёх классов одновременно). При переключении синтеза изотипов антигенная специфичность антител сохраняется. Различают следующие типы зрелых В-лимфоцитов:

- Собственно В-клетки (ещё называемые «наивными» В-лимфоцитами) — неактивированные В-лимфоциты, не контактировавшие с антигеном. Не содержат тельца Голла, в цитоплазме рассеяны монорибосомы. Полиспецифичны и имеют слабое сродство к многим антигенам.
- В-клетки памяти — активированные В-лимфоциты, вновь перешедшие в стадию малых лимфоцитов в результате кооперации с Т-клетками. Являются долгоживущим клоном В-клеток, обеспечивают быстрый иммунный ответ и выработку большого количества иммуноглобулинов при повторном введении того же антигена. Названы клетками памяти, так как позволяют иммунной системе «помнить» антиген на протяжении многих лет после прекращения его действия. В-клетки памяти обеспечивают долговременный иммунитет.

- Плазматические клетки являются последним этапом дифференцировки активированных антигеном В-клеток. В отличие от остальных В-клеток, несут мало мембранных антител и способны секретировать растворимые антитела. Являются большими клетками с эксцентрично расположенным ядром и развитым синтетическим аппаратом — шероховатый эндоплазматический ретикулум занимает почти всю цитоплазму, также развит и аппарат Гольджи. Живут недолго (2—3 дня) и быстро элиминируются при отсутствии антигена, вызвавшего иммунный ответ.

6. Естественные киллеры (NK клетки).

Естественные киллеры, натуральные киллеры, NK-клетки (англ. *Natural killer cells (NK cells)*) — большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, заражённых вирусами. В настоящее время NK-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов. NK выполняют цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции. NK являются одним из важнейших компонентов клеточного врождённого иммунитета.

NK формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов). Они не имеют T-клеточных рецепторов, CD3 или поверхностных иммуноглобулинов, но обычно несут на поверхности маркеры CD16 и CD56 у людей или NK1.1/NK1.2 у некоторых линий мышей. Около 80 % NK несут CD8.

Эти клетки были названы естественными киллерами, поскольку, по ранним представлениям, они не требовали активации для уничтожения клеток, не несущих маркеров главного комплекса гистосовместимости I типа.

Основная функция NK — уничтожение клеток организма, не несущих на своей поверхности MHC1 и таким образом недоступных для действия основного компонента противовирусного иммунитета — T-киллеров. Уменьшение количества MHC1 на поверхности клетки может быть следствием трансформации клетки в раковую или действия вирусов, таких как папилломавирус и ВИЧ.

Способность NK распознавать «своё» и «чужое» на клетках определяется поверхностными рецепторами. У NK существует сложная система рецепторов, распознающих молекулы собственных клеток организма. Кроме того, NK имеют множество рецепторов к стресс-индуцированным клеточным лигандам, которые свидетельствуют о повреждении клетки. К таким рецепторам относятся естественные рецепторы цитотоксичности (*natural cytotoxicity receptors (NCRs)*), NKG2D. Они активируют цитотоксические функции NK.

- Цитокиновые рецепторы

Цитокины играют ключевую роль в активации НК. Поскольку эти молекулы секретируются клетками при вирусной инфекции, они служат сигналом для НК о присутствии вирусных патогенов. В активации НК принимают участие цитокины IL-12, IL-15, IL-18, IL-2 и CCL5.

- Fc-рецепторы

НК, как и макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, несут Fc-рецепторы, которые активируют клетку при связывании с Fc-фрагментами антител. Это позволяет НК атаковать инфицированные клетки одновременно с гуморальным ответом и лизировать клетки с помощью антител-зависимого цитотоксического действия.

- Активирующие и ингибирующие рецепторы

Для предотвращения атаки на неповрежденные клетки на поверхности НК имеется система регуляторных рецепторов (inhibitory NK cell receptors). Эти рецепторы можно разделить на 2 больших семейства:

- killer lectin-like receptors (KLRs) — гомологи рецепторов-лектинов C типа.
- killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) — рецепторы, содержащие иммуноглобулин-подобные домены.

Регуляторные рецепторы, связываясь с неповрежденными молекулами МНС I, индуцируют ингибиторный сигнал, подавляя активацию НК. Связывание активирующих рецепторов НК со своими лигандами (присутствующими только на поврежденных клетках) активирует цитотоксическую функцию НК. НК являются цитотоксичными; в их цитоплазме находятся маленькие гранулы, содержащие перфорин и протеазы. Перфорин выделяется непосредственно возле инфицированной клетки и образует поры в её клеточной мембране, через которые заходят протеазы и другие молекулы, приводя к апоптозу или осмотическому лизису клетки. Выбор между апоптозом и лизисом имеет большое значение, поскольку при лизисе зараженной вирусом клетки произойдет освобождение вирионов, а апоптоз приведет к разрушению вирусов вместе с клеткой.

В предварительных экспериментах южнокорейскими учеными было обнаружено, что экзосомы, полученные из естественных клеток-убийц, оказывают терапевтический эффект на клетки меланомы, поскольку они переносят два функциональных белка клеток-убийц, а именно перфорин и FasL (Fas ligand).

Литература:

- ❖ http://www.studmedlib.ru/ru/doc/ISBN9785970436639-0009.html?SSr=1601343b11194dded50b506kruglikova_ms
- ❖ https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%95%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BA%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D1%8B