

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

М. А. ШАБАЛЕВА,
Н. Ю. БОНДАРЕНКО

КРОВЬ. КРОВЕТВОРЕНИЕ. ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

**Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве учебно-методического пособия для студентов
учреждений высшего образования, обучающихся
по специальностям 1 – 79 01 01 «Лечебное дело»,
1 – 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»**

**Гомель
ГомГМУ
2021**

УДК 611.018.5+612.119+612.017.1(075.8)

ББК 52.527.1+52.7я73

Ш 12

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии
Витебского государственного медицинского университета

О. Д. Мяделец;

**кафедра гистологии, цитологии, эмбриологии
Белорусского государственного медицинского университета**

Шабалева, М. А.

Ш 12 Кровь. Кроветворение. Органы кроветворения и иммунной защиты: учеб.-метод. пособие / М. А. Шабалева, Н. Ю. Бондаренко. — Гомель: ГомГМУ, 2021. — 84 с.
ISBN 978-985-588-242-9

В основу учебно-методического пособия положены курсы лекций, читаемые для студентов лечебного, медико-диагностического факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран. Представлены современные сведения по гистофизиологии крови, кроветворения, даются краткие представления о клеточных основах иммунных реакций. Отличается использованием новейших достижений. Иллюстрированный материал делает процесс обучения интересным и способствует прочному усвоению материала.

Предназначено для студентов 1 и 2 курсов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело».

УДК 611.018.5+612.119+612.017.1(075.8)

ББК 52.527.1+52.7я73

ISBN 978-985-588-242-9

© Учреждения образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
I. КРОВЬ. КОМПОНЕНТЫ КРОВИ	6
Эритроциты.....	7
Тромбоциты.....	10
Лейкоциты.....	12
Нейтрофильные лейкоциты.....	15
Базофильные лейкоциты	16
Эозинофильные лейкоциты.....	18
Моноциты.....	19
Лимфоциты	21
Общий клинический анализ крови.....	24
Лимфа	24
II. КРОВЕТВОРЕНИЕ	25
Эритропоэз.....	28
Тромбоцитопоэз.....	30
Моноцитопоэз.....	30
Гранулоцитопоэз	32
Лифоцитопоэз	33
III. КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ	35
Врожденная реакция	35
Адаптивная приобретенная реакция	36
Антигены	37
Имунокомпетентные клетки, участвующие в реакциях специфического иммунитета.....	37
Главный комплекс гистосовместимости (МНС)	37

Взаимодействие иммуноцитов в реакциях специфического клеточного и гуморального иммунитета	38
Антитела.....	43
Воспаление	44
IV. ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ. ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ	46
Органы кроветворения и иммунной защиты	47
Первичные органы лимфоидной системы. Красный костный мозг	48
Тимус.....	52
Вторичные органы лимфоидной системы.....	56
Лимфоидный фолликул (узелок)	56
Нёбная миндалина	58
Лимфатический узел	58
Селезенка	62
Тестовые задания	67
Ответы к тестовым заданиям.....	75
Ситуационные задачи.....	76
Литература	79

ВВЕДЕНИЕ

Учебно-методическое пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов к практическим занятиям по темам «Кровь», «Кроветворение», «Органы кроветворения и иммунной защиты». Целью настоящего пособия было максимально упрощенное, краткое и доступное изложение достаточно сложной для усвоения тематики в сопровождении яркого и разнообразного иллюстративного материала. В основу пособия положены лекции кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Рекомендуется поиск необходимого материала начинать с оглавления, затем приступать к ознакомлению с темой, уделяя особое внимание выделенным **жирным** шрифтом или *курсивом* терминам и разделам текста. Материал, отмеченный мелким шрифтом, предназначен для изучения и освоения наиболее успевающими и мотивированными студентами.

После ознакомления с теоретическим материалом необходимым этапом подготовки является решение тестовых заданий. На завершающем этапе подготовки к занятию для наиболее полного усвоения темы применительно к возможному практическому его использованию рекомендуется самостоятельное решение ситуационных задач.

I. КРОВЬ. КОМПОНЕНТЫ КРОВИ

Кровь — жидкая ткань организма. Составляет 6–8 % массы тела (4–6 л). Известно, что потеря более 70 % крови смертельна для человека. Кровь выполняет разнообразные функции.

■ **Транспортная:**

- перенос CO_2 и O_2 (дыхательная);
- перенос питательных веществ (трофическая);
- перенос продуктов обмена (экскреторная);
- перенос биологически активных веществ (БАВ): гормонов, факторов роста и т. д.;
- распределение тепла в организме (регуляторная).

■ **Гомеостатическая.**

■ **Защитная (нейтрализация антигенов и свертывание).**

■ **Участие в реакциях водно-солевого обмена [24].**

Компоненты крови — это плазма и форменные элементы (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) (рисунок 1).

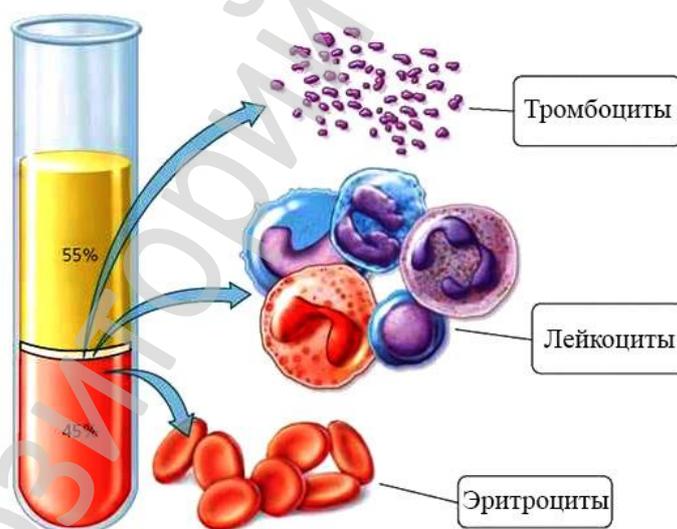


Рисунок 1 — Компоненты крови [4]

Плазма — жидкое межклеточное вещество крови. В ее составе 90 % воды, 9 % органических и 1 % неорганических веществ. Основные компоненты плазмы:

- белки системы свертывания и фибринолиза (протромбин, фибриноген, фибринолизин),
- транспортные белки (альбумины, трансферрин),
- белки иммунных и воспалительных реакций: γ -глобулины, компоненты комплемента;
- углеводы, липиды, гормоны, продукты катаболизма;
- минеральные вещества (железо, хлор, кальций и др.) [54].

Сыворотка крови — жидкость, остающаяся после свертывания, это плазма, лишенная фибриногена и факторов свертывания.

Форменные элементы — постклеточные структуры, утратившие во многом свойства клеток [24, 33, 35, 55].

Гемограмма — это схематическая запись результатов количественного и качественного исследования крови (таблица 1).

Таблица 1 — Гемограмма

Эритроциты (в 1 л)	Гемоглобин (г/л)	Ретикулоциты (%)	СОЭ (мм/час)	Тромбоциты (в 1 л)	Лейкоциты (в 1 л)	Гематокрит (%, в 1 л)
М. $4,0-5,5 \times 10^{12}$ Ж. $3,7-4,7 \times 10^{12}$	130-160 120-140	0,2-1	1-10 2-15	$150-450 \times 10^9$	$4-9 \times 10^9$	35-50

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — показатель, характеризующий оседание эритроцитов крови при добавлении антикоагулянта (например, цитрата натрия).

Определение СОЭ производят, измеряя высоту столбика плазмы над эритроцитами, осевшими в вертикально расположенном специальном капилляре за 1 ч. Механизм этого процесса определяется функциональным состоянием эритроцита, его зарядом, белковым составом плазмы и другими факторами. Например, чем больше альбуминов в плазме, тем меньше СОЭ, и наоборот [41].

СОЭ повышается при многих инфекционных, воспалительных, онкологических заболеваниях [24].

Гематокрит — показатель, оценивающий долю объема крови, приходящуюся на форменные элементы (преимущественно эритроциты, т. к. остальные форменные элементы составляют не более 1 %).

Морфологические особенности и относительное содержание форменных элементов часто изучают на мазках крови. Форменные элементы при этом распластываются и имеют больший, чем на срезах, размер [41].

Эритроциты

Эритроциты — это постклеточные структуры, утратившие в процессе развития ядро и практически все органеллы.

Продолжительность жизни — 120 суток. Образуются в красном костном мозге, гибнут в селезенке, печени, красном костном мозге или в результате внутрисосудистого гемолиза. Гемоглобин разрушается в печени [24, 27].

Размер. Примерно 75 % эритроцитов имеет размер 7–8 мкм ($\approx 7,5$ мкм). Их называют *нормоцитами*.

Макроциты имеют размер $> 7,5$ мкм (их $\approx 12,5$ %), *микроциты* $< 7,5$ мкм (их также $\approx 12,5$ %).

Увеличение количества микро- и макроцитов называется *анизоцитоз*.

Форма и строение. Большинство имеет форму двояковогнутого диска — *дискоциты*. Другие формы: *платоциты* (плоские); *эхиноциты* (с шипами); *стоматоциты* (куполообразные); *сфероциты* (шаровидные) (рисунок 2).

Увеличение количества в крови эритроцитов необычной формы — *пойкилоцитоз* [33–36, 47].



Рисунок 2 — Формы эритроцитов [63, 69]

В **цитоплазме** эритроцита содержится **66 %** воды и **33 %** сухого остатка, **95 %** от которого составляет пигмент **гемоглобин**, который содержит белковую часть (4 цепи белка глобина) и небелковую, железосодержащую (гем).

Большая часть гемоглобина у взрослых состоит из двух альфа- и двух бета-цепей глобина (по 141 и 146 аминокислот соответственно). В каждую цепь глобина встроена молекула гема; содержащийся в ней атом железа связывает кислород [62].

Различают следующие типы гемоглобина:

- эмбриональный — Нв (**Э**) — присутствует с 19 дней до 3–6 месяцев эмбриогенеза;
- фетальный — Нв (**F**) — у плода он составляет 90–95 % гемоглобина, однако, к 8 месяцу жизни его остается лишь 1 %;
- дефинитивный — Нв (**A**) — 96–98 % — гемоглобина взрослого человека (2 % приходится на фетальный);
- патологические типы (обнаруживаются при молекулярных болезнях, гемоглобинопатиях).

В цитоплазме эритроцита также содержатся гликолитические ферменты.

Достаточно сложное строение имеет цитоскелет эритроцита (рисунок 3) [21, 33, 47].

Спектрин — периферический белок, служит главным элементом цитоскелета эритроцита. Его молекула состоит из двух димеров (α и β), которые связаны с помощью *актина* и прикреплены к трансмембранному белку *полосы 3* с помощью *анкирина*. Белок *полосы 4.1* связывается с другим трансмембранным белком — *гликофорин*.

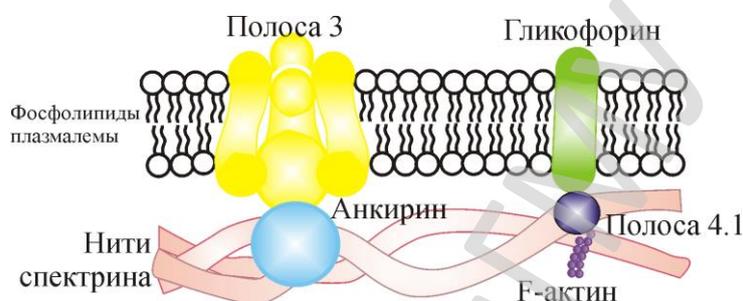


Рисунок 3 — Цитоскелет эритроцита

Плазмалемма эритроцита — самая мощная из биомембран клеток человека (20 нм), имеет рецепторы иммуноглобулинов, компонентов комплемента и т. д. На наружной поверхности она также несет особые вещества *антигены*, или *агглютиногены* — *A* и *B* (в белках плазмы присутствуют *антитела* — *агглютинины* — α и β) (таблица 2).

Таблица 2 — Группы крови (система ABO)

Группа крови	Присутствие белков	
	агглютиногенов	агглютининов
0 (I)	Нет	α и β
A (II)	A	β
B (III)	B	α
AB (IV)	AB	Нет

В крови имеются также и другие агглютиногены, один из наиболее существенных — Rh-фактор. Он содержится у 85 % людей (Rh+), у 15 % этого фактора в крови нет (Rh-).

Функции

Транспортная функция включает в себя следующие составляющие:

- Дыхательная: гемоглобин связывает и переносит кислород (оксигемоглобин) и углекислый газ (карбогемоглобин). При связи с угарным газом (CO) образуется карбоксигемоглобин.

- Регуляторная: переносят на своей поверхности БАВ, иммунные комплексы.

- Участвует в транспорте аминокислот, токсинов, лекарственных средств, адсорбированных на поверхности плазмалеммы [33].

Снижение количества эритроцитов — **эритропения** (причина — кровопотеря, нарушение синтеза гемоглобина, например, из-за недостатка железа, или образования его аномальных форм и т. д.).

Повышенное количество эритроцитов — **эритроцитоз** (причиной может быть адаптация, например, в высокогорных условиях при недостатке кислорода).

Ретикулоциты — незрелые эритроциты сферической формы, более бедные гемоглобином, у которых сохранились остатки митохондрий, комплекса Гольджи, рибосом, центриолей в виде зернисто-сетчатых структур. Эти структуры можно выявить при специфическом окрашивании крезоловой синькой. У ретикулоцита отсутствует двояковогнутая форма [33, 55]. Их количество увеличивается в случае необходимости резкого увеличения эритроцитов, например, при кровопотере, подъеме в гору и т. д.

Тромбоциты

Тромбоциты — это кровяные пластинки — постклеточные безъядерные структуры, фрагменты цитоплазмы мегакариоцита.

Продолжительность жизни — 5–10 дней. Образуются в красном костном мозге, гибнут преимущественно в селезенке, легком или за пределами сосудистого русла.

Размер — 2–4 мкм, гигантские достигают 6–8 мкм.

Форма и строение. Тромбоциты — мелкие тельца двояковогнутой округлой, овальной формы.

Имеют 2 составляющие: светлый прозрачный *гиаломер* по периферии и окрашенный *грануломер* в центре (рисунок 4).

В составе *гиаломера* присутствуют микротрубочки, образующие кольцо для поддержания формы тромбоцита и актиновые микрофиламенты, обеспечивающие образование выпячиваний при движении и сокращение при ретракции тромба.

Открытая система канальцев облегчает экзоцитоз содержимого гранул тромбоцита. *Плотная тубулярная система* образована узкими мембранными трубочками, очевидно, обеспечивает накопление Ca^{2+} и выработку простагландинов, циклоксигеназы [24, 47, 68].

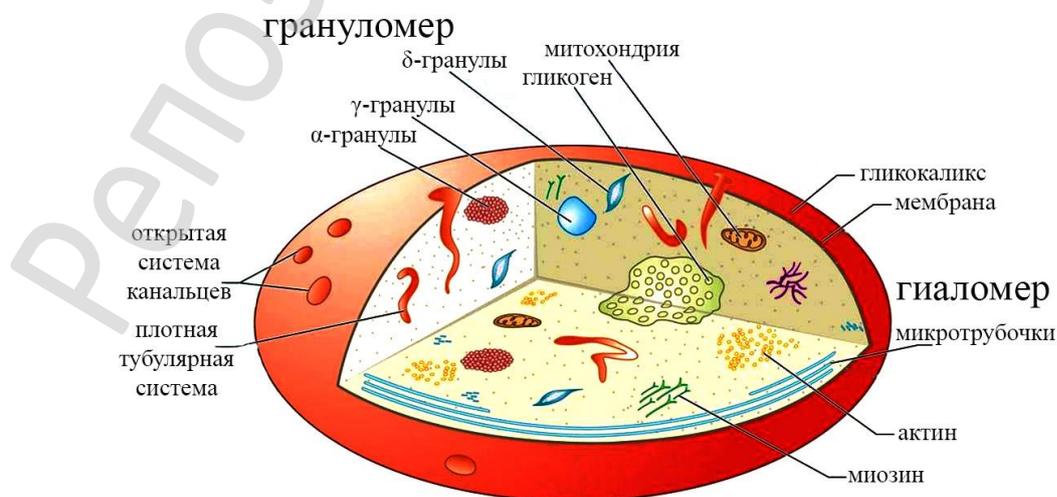


Рисунок 4 — Строение тромбоцита [13]

Грануломер содержит митохондрии, рибосомы, гранулярную эндоплазматическую сеть (грЭПС), гликоген, элементы комплекса Гольджи и гранулы нескольких типов (таблица 2).

Таблица 2 — Гранулы тромбоцита [33]

Гранулы	Содержимое
α-гранулы	Фактор фон Вилебранда, фибриноген, факторы роста, тромбопластин, белки, связывающие гепарин
δ-гранулы (плотные тельца)	Накапливают серотонин, Ca ²⁺ , АДФ, АТФ
γ-гранулы (лизосомы)	Лизосомные ферменты

Плазмолемма тромбоцита содержит рецепторы, которые связывают белки свертывания, адгезии и агрегации. Толстый слой гликокаликса образует отростки при активации.

Тромбоциты дифференцируются на **юные** (окрашиваются базофильно, мало органелл), **зрелые** (оксифильные, развитый грануломер), **старые и дегенеративные** (мало гранул, гиаломер фиолетового или серо-фиолетового цвета) [33, 68].

Функции

■ Остановка кровотечения — первичный гемостаз. Включает адгезию и активацию тромбоцитов, выделение ими физиологически активных веществ. Далее происходит агрегация тромбоцитов и образование белого тромба.

■ Обеспечение свертываемости крови (гемокоагуляция) 3 вторичный гемостаз. Из протромбина образуется тромбин, под влиянием которого из фибриногена образуется фибрин (кровь становится желеобразной, образуется красный тромб). Далее следует ретракция (уменьшение объема тромба) (рисунок 5), в дальнейшем его фибринолиз, т. е. растворение [24].

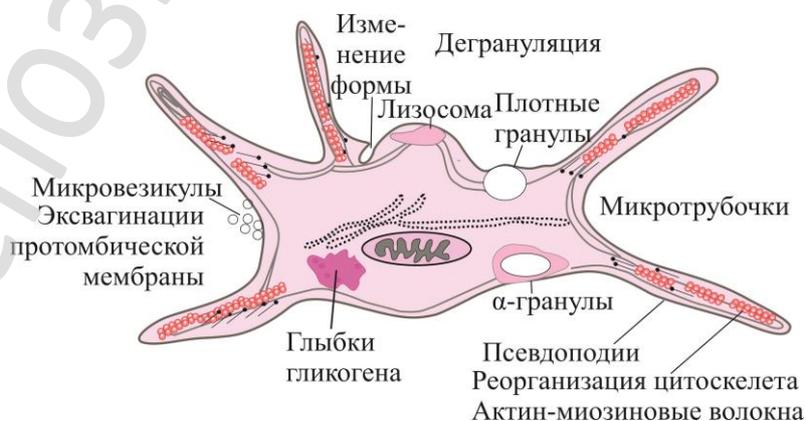


Рисунок 5 — Активированный тромбоцит [67]

- Участие в реакциях заживления ран и воспаления.
- Обеспечение нормальной функции сосудов [24].

На рисунке 6 показаны тромбоциты на препарате мазка крови.

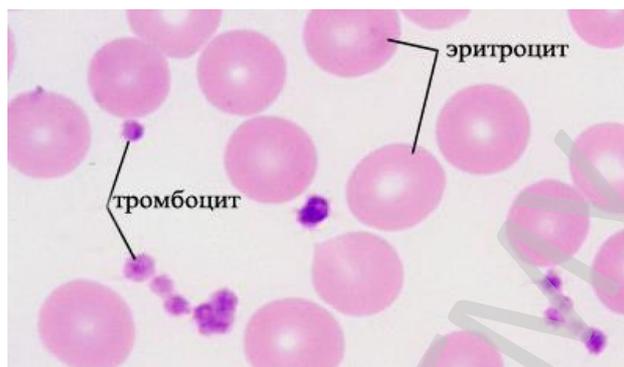


Рисунок 6 — Тромбоцит в мазке крови [5]

Снижение количества тромбоцитов — **тромбоцитопения** (при нарушении деятельности красного костного мозга). Повышенное количество тромбоцитов — **тромбоцитоз** (наблюдается редко, например, после удаления селезенки, в условиях болевого стресса, при подъеме в гору).

Лейкоциты

Лейкоциты — это белые кровяные клетки — подвижные форменные элементы, которые в крови не активны, однако, в отличие от эритроцитов, способны выходить в соединительную ткань, где они являются нормальными клеточными элементами и выполняют *защитную функцию*. Обладают *хемотаксисом*.

Отличительные особенности лейкоцитов: **имеют ядра**; в цитоплазме содержат **большой набор органелл** и гранул; имеют **округлую** (овальную) форму [32, 33].

Увеличение количества лейкоцитов — **лейкоцитоз**.

Уменьшение количества лейкоцитов — **лейкопения**.

Выселение лейкоцитов из кровотока происходит в посткапиллярных венах за счет их взаимодействия с клетками эндотелия (рисунок 7).

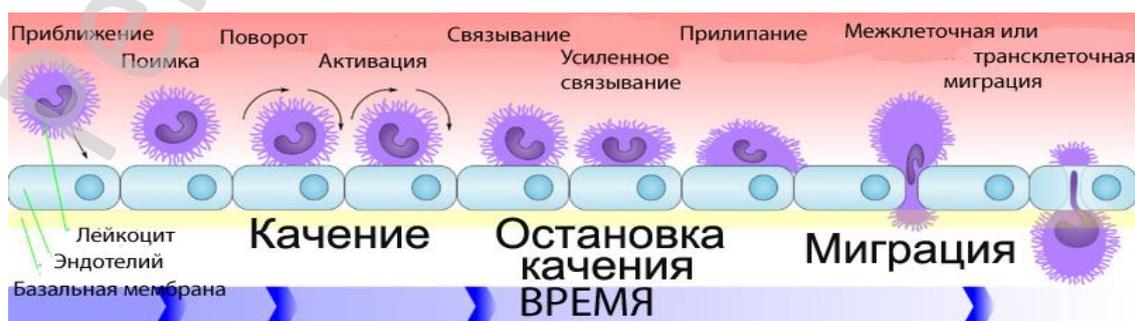


Рисунок 7 — Фазы миграции лейкоцитов [10]

Процесс миграции включает несколько этапов:

- постоянные случайные взаимодействия лейкоцитов с эндотелием, усиливающиеся при замедлении кровотока;
- качение — усиление адгезии, замедление тока, неустойчивое равновесие между адгезией лейкоцита и гемодинамическими силами, отрывающими его от эндотелия;
- остановка качения — необратимое прикрепление распластываемого лейкоцита к эндотелию;
- миграция лейкоцитов через эндотелий — лейкоцит образует псевдоподию, а затем «перетекает», образуя промежуток между клетками эндотелия;
- миграция лейкоцита за пределами сосуда с помощью *хемотаксиса* за счет сокращений элементов цитоскелета лимфоцита и его адгезивных взаимодействий с клетками и межклеточным веществом соединительной ткани [52].

Классификация лейкоцитов

Все лейкоциты содержат *неспецифические* или *азурофильные* (окрашиваются азуром) гранулы, которые являются по сути разновидностью лизосом.

Часть лейкоцитов имеет еще и особые *специфические* гранулы. В зависимости от их наличия все лейкоциты делятся на гранулоциты и агранулоциты (рисунок 8).

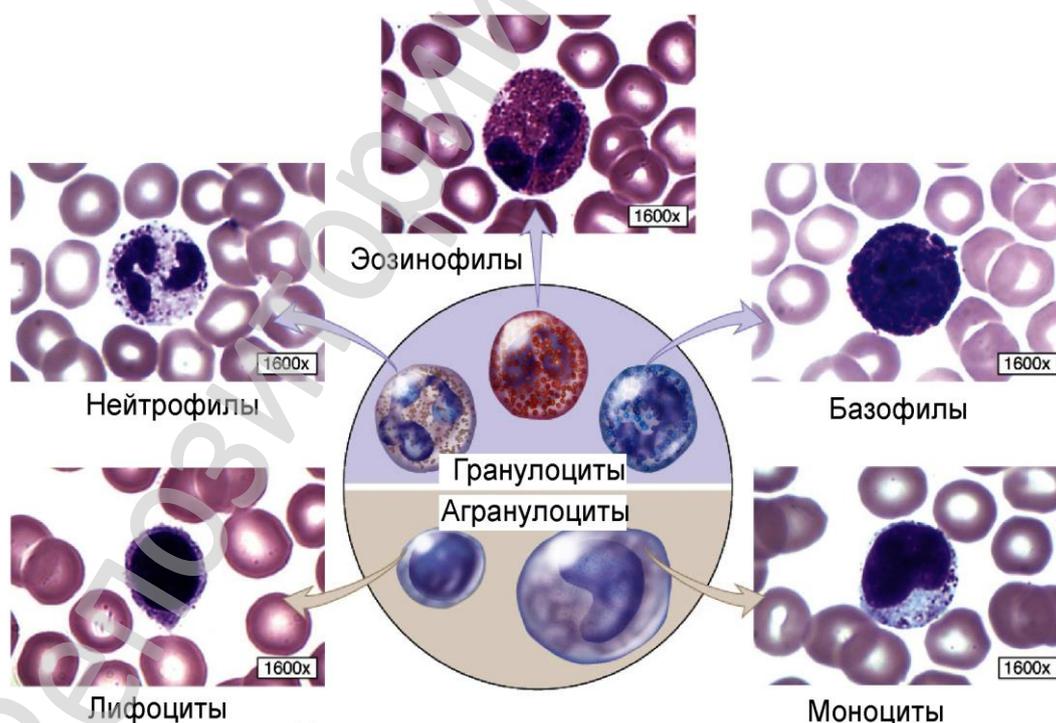


Рисунок 8 — Классификация лейкоцитов [11]

Гранулоциты или зернистые лейкоциты содержат специфические гранулы и имеют *сегментированное ядро* (у зрелых форм) (рисунок 9).

Базофилы — крупные специфические гранулы прокрашиваются азуром в фиолетовый цвет.

Эозинофилы — крупные специфические гранулы прокрашиваются эозином в красный цвет.

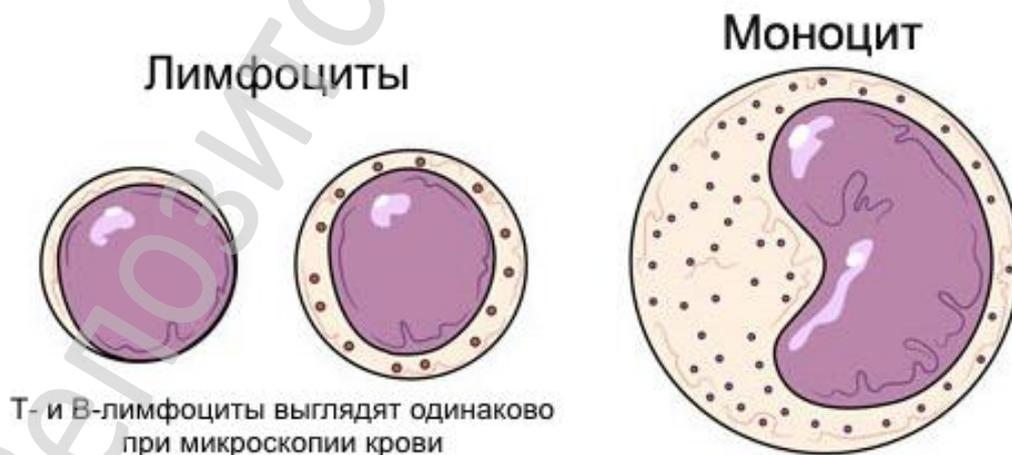
Нейтрофилы — мелкие специфические гранулы окрашиваются обоими красителями и в результате образуется сероватая нейтральная окраска [24, 33, 35].



Рисунок 9 — Гранулоцитарные лейкоциты [38]

Агранулоциты или незернистые лейкоциты имеют лишь неспецифические (азурофильные) гранулы и ядро округлой или бобовидной формы. Их два вида: **лимфоциты** и **моноциты** — крупные клетки с бобовидным ядром и обширной цитоплазмой [29, 33] (рисунок 10).

Лейкоцитарная формула — это процентное содержание отдельных форм лейкоцитов (таблица 3).



Т- и В-лимфоциты выглядят одинаково при микроскопии крови

Рисунок 10 — Агранулоцитарные лейкоциты [38]

Таблица 3 — Лейкоцитарная формула (%)

Нейтрофилы			Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты
юные	палочко-ядерные	сегментоядерные				
0	1-6	45-70	2-5	0,5-1	19-37	2-11

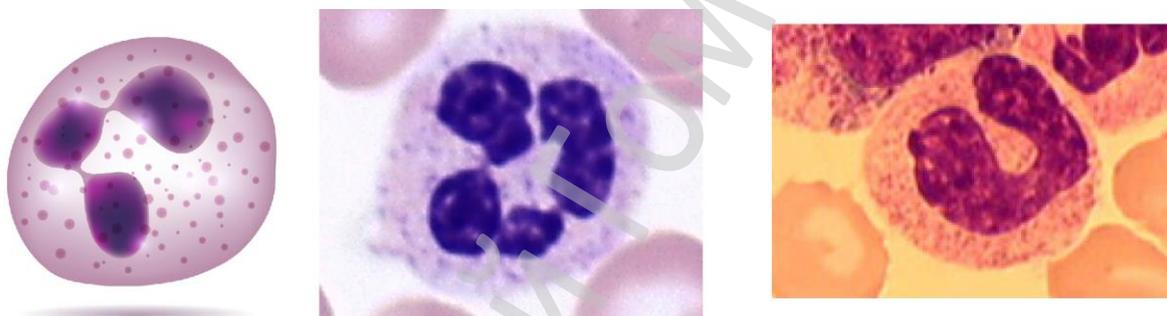
Нейтрофильные лейкоциты

Нейтрофильные лейкоциты — самая многочисленная группа лейкоцитов.

Продолжительность жизни. В крови — 6–8 ч. В тканях — 7–8 сут.

Размер. В капле крови — 7–9 мкм. На мазке — 10–15 мкм.

Форма и строение. Юные нейтрофилы (в норме отсутствуют или присутствуют в малом количестве, но увеличиваются при кровопотере или воспалении) имеют бобовидное ядро, палочкоядерные — ядро в виде изогнутой палочки. Сегментоядерные нейтрофилы имеют ядро из 3–5 сегментов, связанных перетяжкой (рисунок 11).



Сегментоядерные нейтрофилы в мазке крови

Палочкоядерные нейтрофилы имеют ядро в виде подковы

Рисунок 11 — Нейтрофильные лейкоциты [19]

Хорошо развит цитоскелет из микротрубочек, микрофиламентов, виментиновых филаментов (для движения и осуществления фагоцитоза). Органелл мало. Имеются включения гликогена и ферменты гликолиза для функционирования в бескислородной среде. Содержимое специфических и неспецифических гранул отражено в таблице 4 [24, 29–31, 33, 55].

Таблица 4 — Содержимое гранул нейтрофила

Специфические гранулы (80–90 %), мелкие (0,1–0,3 мкм), розово-фиолетовые	Неспецифические гранулы, крупные (0,4–0,8 мкм), азурофильные
Лактоферрин (связывает железо бактерий), лизоцим, щелочная фосфатаза	Кислая гидролаза, лизоцим, миелопероксидаза

Имеют на **плазмолемме** рецепторы (Fc и C₃), рецепторы к цитокинам, медиаторам, бактериям, другим лейкоцитам.

Функции

■ Уничтожение микроорганизмов, поврежденных клеток и тканей путем фагоцитоза (микрофаги), а также внеклеточно и путем нетоза.

■ Участвуют в процессах воспаления.

Нейтрофилы первыми прибывают в очаг повреждения. Вначале с фагоцитированным микробом (фагосомой) связываются специфические гранулы, содержимое которых убивает его. Затем связываются неспецифические гранулы (лизосомы), с помощью их содержимого микроб переваривается. Этот процесс сопровождается резким повышением метаболической активности, усиленным потреблением глюкозы и кислорода, резким усилением окислительных процессов с образованием активных форм кислорода, обладающих высокой бактерицидностью («респираторный взрыв»).

Быстро погибают после одной вспышки активности, формируя основной компонент гноя. Выживают в анаэробной среде в местах воспаления и некроза [24, 55].

Фагоцитарная активность — доля фагоцитирующих клеток (69–99 %). *Фагоцитарный индекс* — число частиц, поглощенных одной клеткой (12–23) [33].

■ **Регуляторная.** Выработка цитокинов, которые регулируют деятельность других клеток защитной системы организма. Выделяют бактерицидные и пирогенные факторы. Обеспечивают секрецию факторов активации.

Снижение количества нейтрофилов — **нейтропения** (при поражениях красного костного мозга).

Повышенное количество нейтрофилов — **нейтрофилия** (при воспалительном процессе, стрессе).

Увеличение количества юных и палочкоядерных форм нейтрофилов — *сдвиг лейкоцитарной формулы влево*.

Базофильные лейкоциты

Базофильные лейкоциты — самая малочисленная группа лейкоцитов.

Продолжительность жизни. В крови — 1–2 дня. В тканях — до 2-х недель.

Размер. В капле крови — 9 мкм. На мазке — 11–12 мкм.

Форма и строение. Ядро слабодольчатое, S-образное, плохо различимо среди обилия базофильных гранул (рисунок 12). В цитоплазме митохондрии, элементы цитоскелета, слабо развитый синтетический аппарат, липидные капли.

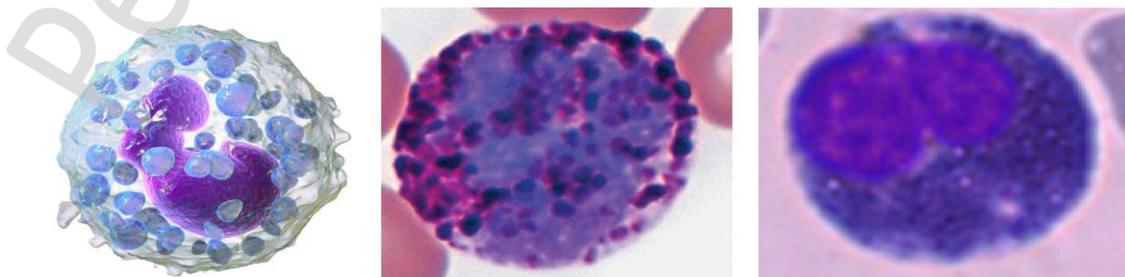


Рисунок 12 — Базофильные лейкоциты [3]

Специфические гранулы *метахроматические* (т. е. меняют окраску красителя), окрашиваются синим азуром в *фиолетовый* цвет.

Содержимое специфических гранул

Гепарин (снижает свертываемость крови), гистамин (увеличивает проницаемость сосудов, расширяет сосуды и усиливает сокращение гладких миоцитов, секрецию желез), медиаторы воспаления.

Имеют на **плазмолемме** рецепторы к IgE, комплексу антиген + антитело, аллергенам. При контакте с ними плазмолемма разрушается, происходит дегрануляция.

Функции

■ Защитная и иммунная — участие в воспалительных реакциях (слабый фагоцит), секреция медиаторов воспаления, хемотаксических факторов.

■ Регуляторная, гомеостатическая функция выражается в регуляции микроциркуляции, проницаемости сосудов и свертываемости крови (синтез прямого антикоагулянта гепарина).

■ Располагаясь вблизи сосудистой стенки, участвуют в физиологической регуляции обменных процессов, тканевом гомеостазе. Это происходит путем *медленной дегрануляции*.

■ Участие в аллергических реакциях. Реакция гиперчувствительности немедленного типа с включением *быстрой дегрануляции* [24].

При первичном воздействии аллергена стимулируется выработка молекул IgE, которые связываются с многочисленными рецепторами к IgE на поверхности базофилов (рисунок 13). При повторном воздействии аллергена его молекулы связываются с IgE, что вызывает активацию и анафилактическую дегрануляцию базофилов.

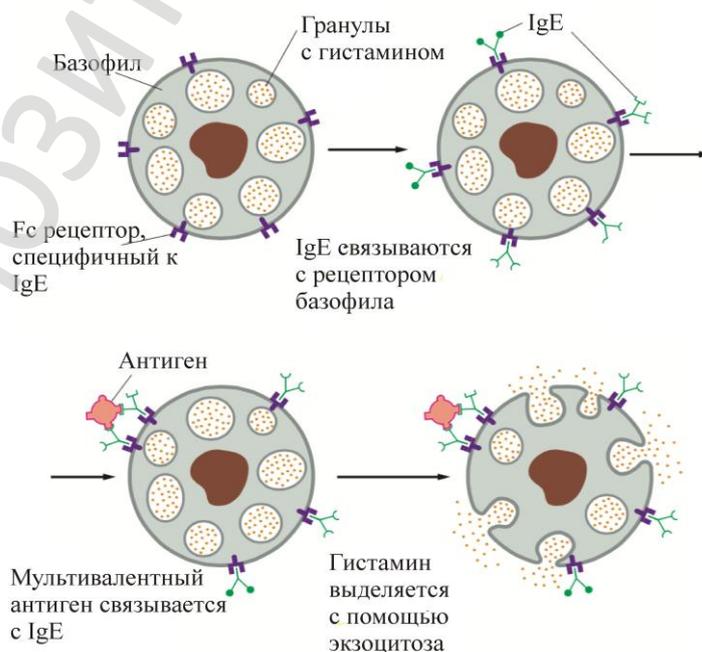


Рисунок 13 — Участие базофила в аллергической реакции [2]

При *массивной дегрануляции* возрастает проницаемость сосудов, в ткани развивается отек, в ткань выходят лейкоциты. Выделяющиеся вещества вызывают также сокращение гладких мышц (бронхоспазм) и повреждение некоторых эпителиев (зуд). Происходит падение кровяного давления. Клинически это проявляется как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, в тяжелых случаях — анафилактический шок.

Снижение количества базофилов — **базопения** (при инфекциях, воспалительных заболеваниях и т. д.).

Повышенное количество базофилов — **базофилия** (при иммунных реакциях гиперчувствительности).

Эозинофильные лейкоциты

Продолжительность жизни. В крови — 3–10 ч. В тканях — до 2-х недель.

Размер. В капле крови — 9–10 мкм. На мазке — 12–17 мкм.

Форма и строение. Ядро из 2–3-х сегментов. В цитоплазме эозинофильных лейкоцитов присутствует эндоплазматическая сеть (ЭПС), комплекс Гольджи, свободные рибосомы, митохондрии, много гликогена (рисунок 14).

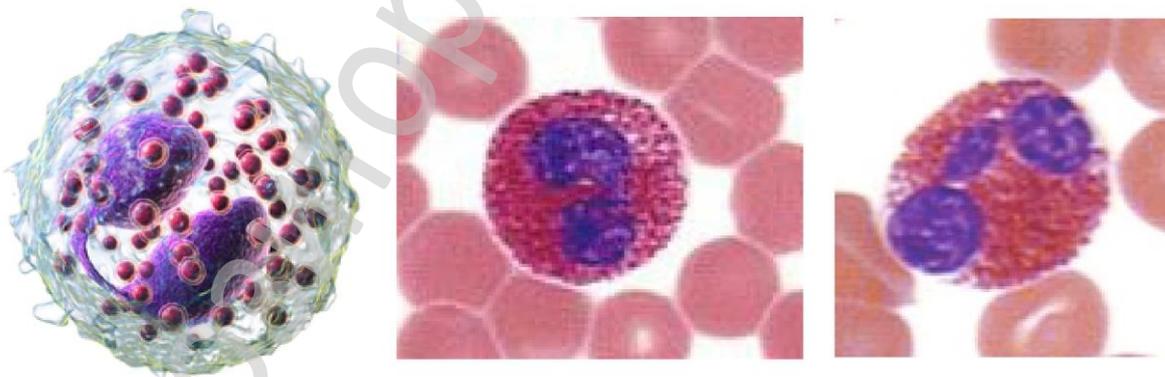


Рисунок 14 — Эозинофильные лейкоциты [3]

Содержимое специфических гранул

Кристаллоид, в котором содержится главный основной белок (major basic protein), обладающий антигельминтным и антибактериальным действием), гистаминаза (разрушает гистамин), эозинофильная пероксидаза, гидролитические ферменты (рисунок 15) [33].

Плазмолемма имеет рецепторы к иммуноглобулинам, компонентам комплемента, гистамину, лимфокинам. После активации плазмолемма разрушается, содержимое гранул повреждает паразитов, чужеродные белки, нейтрализует гистамин [30, 37].

Функции

■ Антипаразитарная — основной белок может разрушать оболочку паразита.

■ Фагоцитоз бактерий (выражен слабее, чем у нейтрофилов).

■ Антигистаминная. Расщепляют гистамин, фагоцитируя его, либо выделяя вещества, стабилизирующие мембрану базофила.

■ Связывают комплексы антиген – антитело.

■ Выработка медиаторов воспаления и иммунной защиты.

Секретируемые эозинофилами вещества могут повреждать нормальные ткани. Продукты секреции повреждают бронхиальный эпителий, активируют комплемент и систему свертывания крови [24].

Снижение количества эозинофилов — **эозинопения** (при аллергических состояниях, паразитарных заболеваниях).

Повышенное количество эозинофилов — **эозинофилия** (при острых инфекциях, введении глюкокортикоидов).

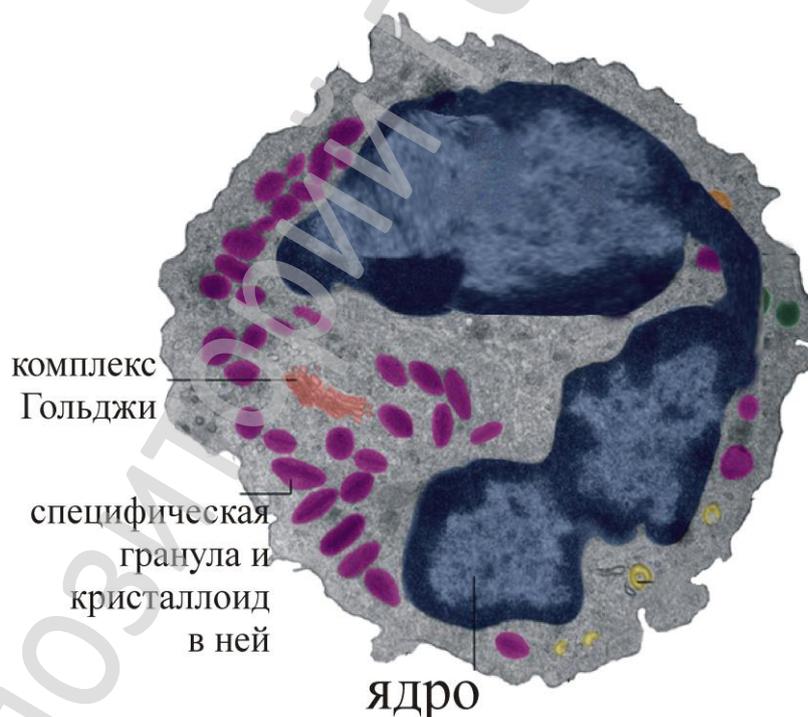


Рисунок 15 — Специфические гранулы эозинофила [8]

Моноциты

Моноциты — относятся к незернистым лейкоцитам (агранулоцитам), самые крупные из лейкоцитов.

Продолжительность жизни. В крови — 36–104 ч. В тканях — несколько месяцев.

Размер. В капле крови — 9–12 мкм. На мазке — 12–20 мкм.

Форма и строение. Ядро крупное, бобовидное, светлое.

Цитоплазма слабобазофильная, хорошо развит цитоскелет (микрофиламенты) (рисунок 16).

Содержимое неспецифических гранул: лизоцим, лактоферрин, кислая фосфатаза и др.

На **плазмалемме** есть рецепторы:

— HLA (Human Leukocytes associated) или МНСII (Major histocompatibility complex II) — главный комплекс гистосовместности, обеспечивают взаимодействие макрофагов с лимфоцитами;

— Fc-рецепторы (для связи с Fc-фрагментами антител);

— рецепторы к C₃ компоненту комплимента.

На плазмалемме имеется множество пальцевидных выростов — псевдоподии для хемотаксиса [33].

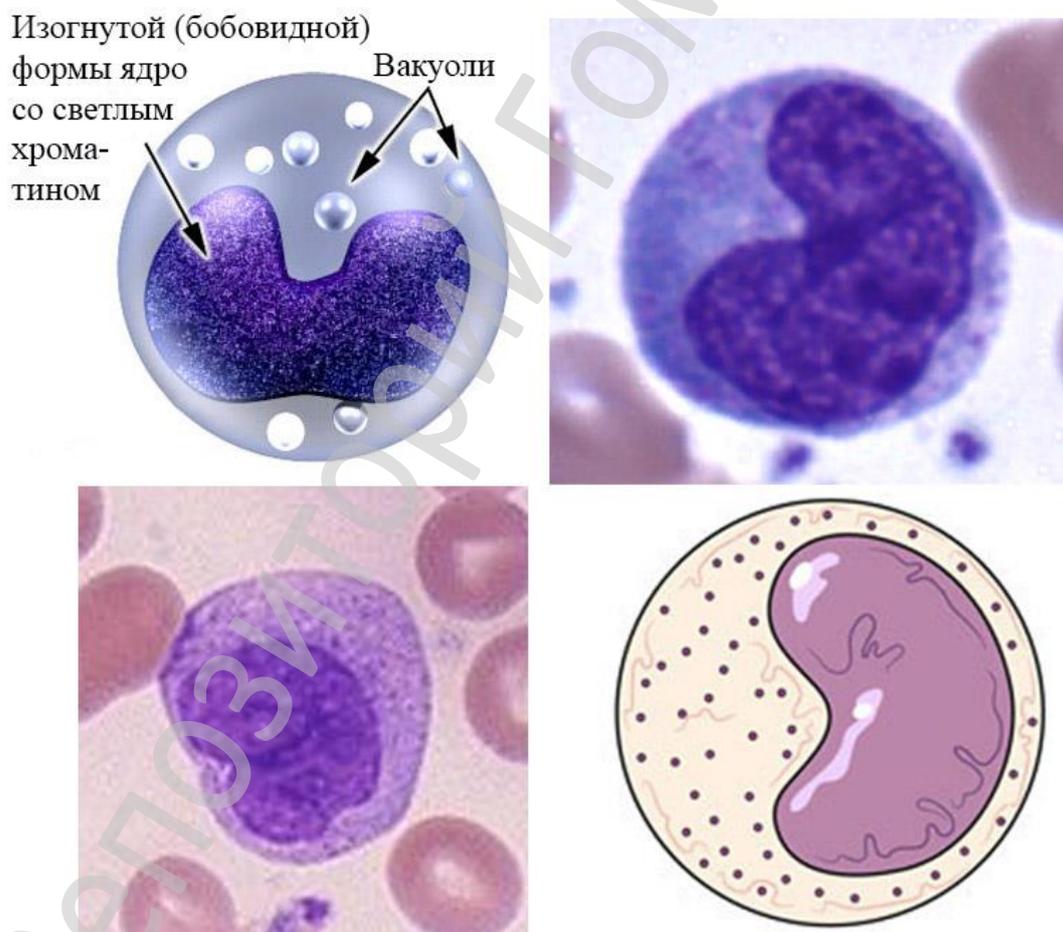


Рисунок 16 — Строение моноцита [14, 38]

Функции

- Фагоцитоз (макрофаг) микробов, стареющих, погибших клеток.
- Представление антигенов (антигенпредставляющие клетки, АПК).
- Регуляторная: выделяют цитокины, интерферон, интерлейкины, пирогены; регулируют состояние межклеточного вещества.

Моноциты относятся к *макрофагической системе организма* или мононуклеарной фагоцитарной системе. В разных тканях и органах свои макрофаги (гистиоциты, клетки микроглии, остеокласты, клетки Купфера, альвеолярные макрофаги, клетки Лангерганса и т. д.) [33].

Снижение количества моноцитов — **моноцитопения** (редко — при некоторых лейкозах, после введения глюкокортикоидов).

Повышенное количество моноцитов — **моноцитоз** (при воспалительном процессе, опухолевых заболеваниях).

Лимфоциты

Лимфоциты занимают второе место по численности среди лейкоцитов после нейтрофилов.

Продолжительность жизни. В крови — несколько часов. В тканях — несколько месяцев и годы.

Размер. По размеру подразделяются на *малые* (4–6 мкм), *средние* (7–10 мкм) и *большие* (более 10 мкм) [33].

Форма и строение. Ядро темное, крупное, округлое. Узкий ободок базофильной цитоплазмы. Хорошо выражен цитоскелет. Мало органелл [33, 68].

Присутствуют митохондрии, ЭПС, рибосомы, лизосомы. Внешне все лимфоциты схожи (рисунок 17).

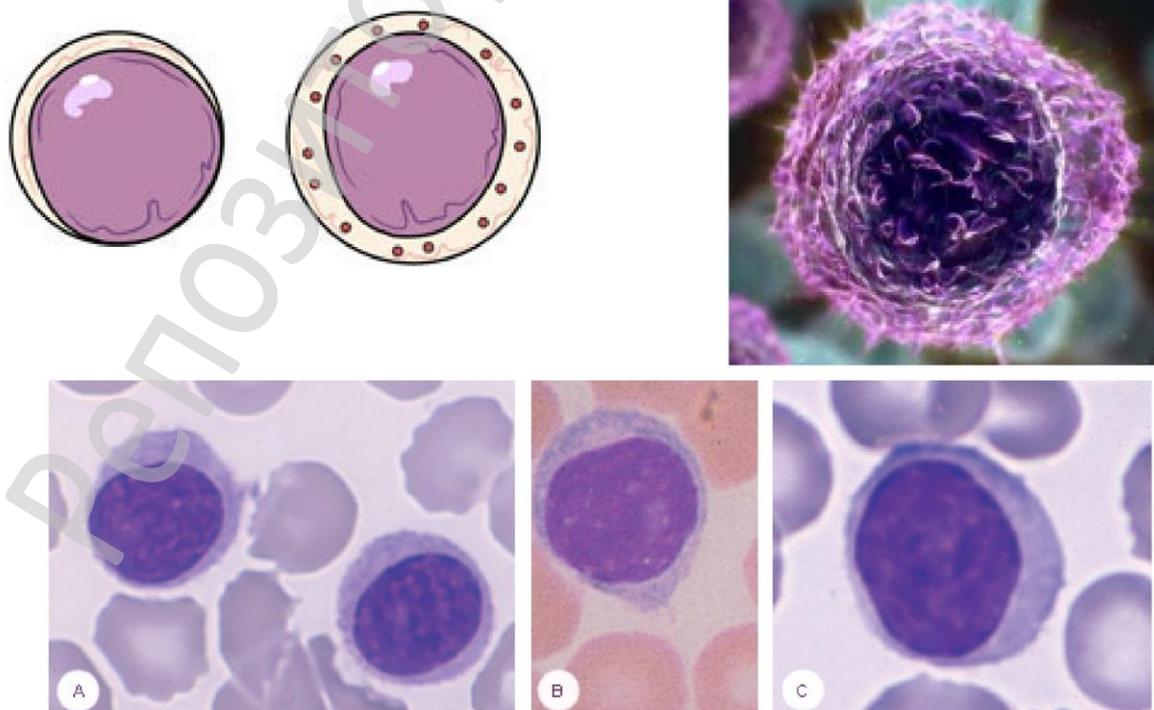


Рисунок 17 — Строение лимфоцита [14, 38]

Лимфоциты классифицируются в зависимости от выполняемых функций и рецепторов **плазмалеммы**, которые делятся на специфические и добавочные (таблица 5).

Специфические рецепторы способны распознавать антигены и комплексы гистосовместимости (МНС) и связываться с ними.

У В-лимфоцитов — это молекулы *иммуноглобулинов*: *IgM* и *D* (антител), встроенные в плазмолемму. У Т-лимфоцитов это семейство *ТКР* (*Т-клеточные рецепторы*).

Добавочные рецепторы: набор CD-рецепторов, который закономерно изменяется. Зрелые Т-клетки относятся к трем функционально разным видам и имеют разные CD-рецепторы.

CD8-рецепторы служат для распознавания МНСI-комплексов.

CD4-рецепторы служат для распознавания МНСII-комплексов.

Добавочные рецепторы, которые приобретает в ходе созревания В-клетка, это **CD-рецепторы** [19–23, 40].

Таблица 5 — Классификация лимфоцитов и их рецепторы

Рецепторы	NK-клетки (натуральные киллеры)	Т-лимфоциты			В-лимфоциты
		Т-киллеры	Т-хелперы	Т-супрессоры	
Добавочные	CD _{16, 56}	CD ₈	CD ₄	CD ₈	CD _{19-23, 40}
Специфические	Отсутствуют	ТКР 3 Т-клеточные рецепторы			IgM, D

Функции

■ Т-киллеры — эффекторные клетки клеточного иммунитета.

■ Т-хелперы ускоряют бласттрансформацию (превращение) Т- и В-лимфоцитов.

Усиливают и клеточный, и гуморальный иммунитет, синтезируя лимфокины — гормоны, вызывающие пролиферацию лимфоцитов. Они являются единственной прямой мишенью вируса СПИДа¹.

■ Т-супрессоры — замедляют бласттрансформацию.

Подавляют гуморальный и клеточный иммунитеты, препятствуя развитию аутоиммунных заболеваний. До сих пор точно не известно происхождение клеток, играющих роль супрессоров.

■ Т-амплифайеры, Т-индукторы, как и хелперы, активизируют оба вида иммунитета, но действуют не через лимфокины (на что уходит 8–14 ч), а через прямые рецепторные контакты, на что достаточно одного часа.

■ В-лимфоциты превращаются в плазмоциты — эффекторные клетки гуморального иммунитета.

■ В- и Т-клетки памяти запоминают информацию об антигене (Ag).

Клетки памяти циркулируют в крови и проходят в лимфоидную ткань. Если здесь они встретятся с антигеном, последует обычная антигензависимая дифференцировка. Поскольку число клеток памяти больше, чем исходных эффекторных клеток, то вторичный иммунный ответ и быстрее, и сильнее. Клетки памяти рециркулируют долгие годы, поддерживая организм в состоянии готовности.

¹ Т-хелперы 1 типа (Тх1) играют также киллерную роль, осуществляя также реакции лизиса в клеточном иммунитете (рецепторноопосредованный апоптоз)

■ **НК-клетки.** Клетками мишенями для них являются опухолевые клетки; клетки, поврежденные вирусами, бактериями, простейшими; стареющие клетки.

Работают независимо от тимуса. Обеспечивают неспецифический противои инфекционный иммунитет, а также являются главным звеном противоопухолевой защиты. Механизм уничтожения сходный с Т-киллерами, но более активный, поскольку не требует распознавания молекул МНС [32, 55].

Снижение количества лимфоцитов — **лимфоцитопения** (при инфекциях, опухолях, врожденном иммунодефиците, ВИЧ, аутоиммунных поражениях).

Повышенное количество лимфоцитов — **лимфоцитоз** (при некоторых инфекциях, опухолях, реакциях гиперчувствительности, лимфопролиферативных заболеваниях).

При изготовлении препарата **мазка крови** используют окрашивание азуром и эозином по Романовскому (1) либо окрашивание по Романовскому — Гимзе (2) (эозин, азур, метиленовый синий, метанол, глицерин) (рисунок 18) [28, 50, 53].

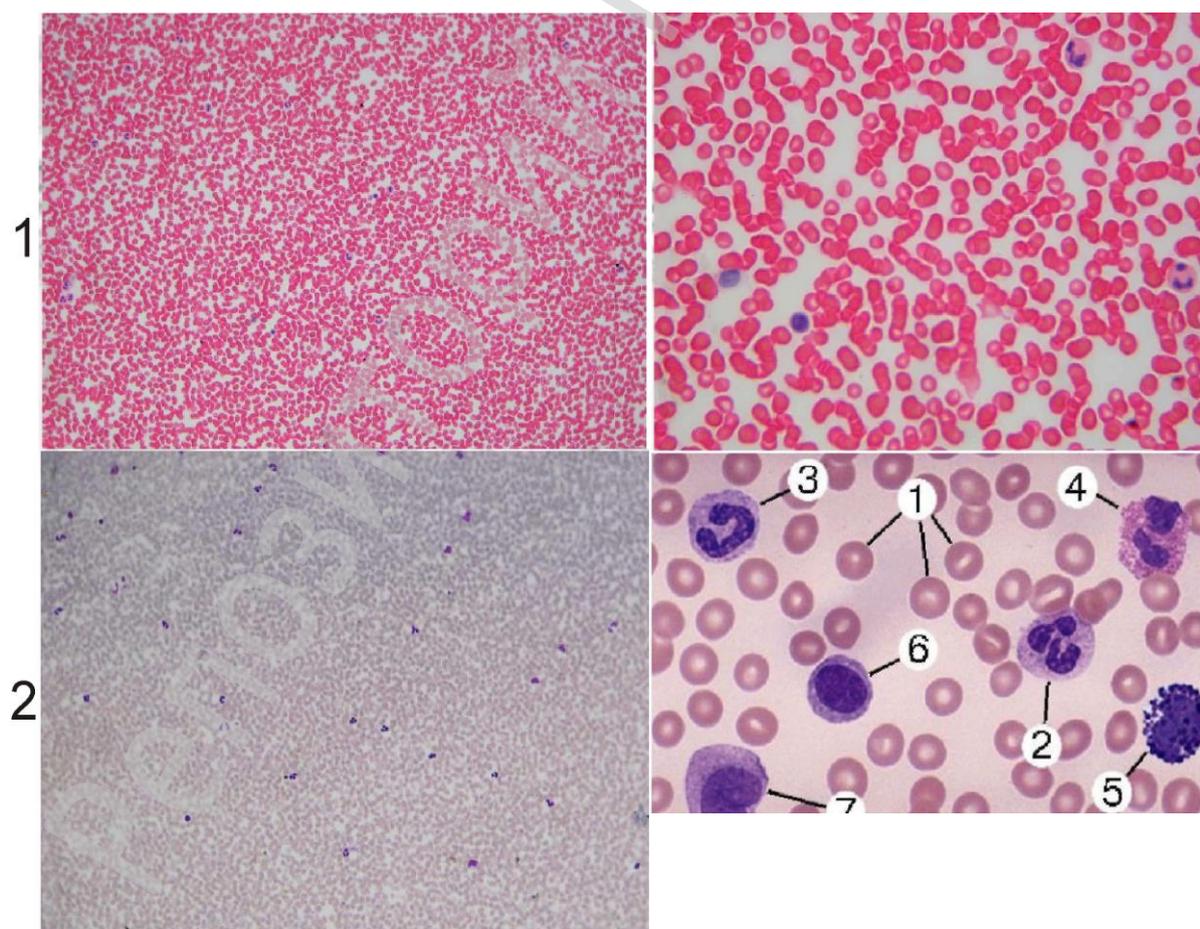


Рисунок 18 — Мазок крови [58]:

- 1 — эритроцит; 2 — сегментоядерный нейтрофил;
3 — палочкоядерный нейтрофил; 4 — эозинофил;
5 — базофил; 6 — лимфоцит; 7 — моноцит**

Общий клинический анализ крови

В современной медицинской практике общий клинический анализ крови — наиболее доступный метод первичной оценки состояния организма — отображается в следующем виде (таблица 6).

Таблица 6 — Форма представления общего клинического анализа крови

08.06.19 Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы на анализаторе, СОЭ

Наименование лабораторного исследования	Результат	Референсные интервалы
Количество эритроцитов (RBC), $10^{12}/л$	4.81	Норма: 3.7 - 4.7;
+ Концентрация гемоглобина (HGB), г/л	150.0	Норма: 120.0 - 145.0;
Гематокрит (HCT), %	44.7	Норма: 36.0 - 42.0;
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	93.0	Норма: 80.0 - 95.0;
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), пг	31.3	Норма: 27.0 - 31.0;
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/л	336.0	Норма: 330.0 - 370.0;
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), %	13.2	Норма: 11.5 - 14.5;
Количество тромбоцитов (PLT), $10^9/л$	250.0	Норма: 160.0 - 400.0;
Тромбоцит (PCT), %	0.208	Норма: 0.1 - 1.0;
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	8.3	Норма: 7.2 - 11.2;
Количество лейкоцитов (WBC), $10^9/л$	4.1	Норма: 4.5 - 10.0;
Количество нейтрофилов (#NEUT), $10^9/л$	2.2	Норма: 1.9 - 8.0;
Количество эозинофилов (#EOS), $10^9/л$	0.0	Норма: 0.0 - 0.8;
Количество базофилов (#BASO), $10^9/л$	0.0	Норма: 0.0 - 0.2;
Количество лимфоцитов (#LYMPH), $10^9/л$	1.5	Норма: 0.9 - 5.2;
Количество моноцитов (#MONO), $10^9/л$	0.2	Норма: 0.16 - 1.0;
Нейтрофилы (NEUT), %	54.5	Норма: 40.0 - 74.0;
Эозинофилы (EOS), %	0.8	Норма: 0.0 - 7.0;
Базофилы (BASO), %	0.9	Норма: 0.0 - 1.5;
Лимфоциты (LYMPH), %	37.8	Норма: 19.0 - 48.0;
Моноциты (MONO), %	6.0	Норма: 3.4 - 11.0;
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) на аппарате ALIFAX, мм/ч	2.0	Норма: 2.0 - 30.0;

Лимфа

Лимфа — биологическая жидкость, образующаяся из интерстициальной тканевой жидкости, поступающей под действием гидростатического и осмотического давления в лимфатические капилляры, проходящая через лимфатические сосуды, узлы и попадающая через грудной проток в кровоток.

Включает плазму (по составу схожую с плазмой крови, содержащую меньше белков) и форменные элементы (менее 1 % объема, 90 % из которых составляют лимфоциты, 5 % моноцитов, 5 % — другие форменные элементы. Эритроциты могут попадать в лимфу лишь при нарушении проницаемости сосудов).

Функции лимфы:

- гомеостатическая;
- трофическая;
- защитная (транспорт антигенов, антител, лимфоцитов);
- метаболическая [24].

II. КРОВЕТВОРЕНИЕ

Кроветворение (гемопоз) — процесс образования форменных элементов крови в кроветворных органах. Гемопоз включает пролиферацию, дифференцировку и созревание клеток. По современным представлениям, различают 6 уровней (или классов) их развития (рисунок 18).

В соответствии с унитарной теорией кроветворения, сформулированной А. А. Максимовым, общим источником развития всех форменных элементов является **гемопэтическая стволовая клетка (ГСК) (I класс)**. Ее основные свойства следующие:

■ Плюрипотента (неограниченные возможности), т. е. из нее образуются все форменные элементы крови.

■ Низкая митотическая активность. Делятся очень редко (1 раз в 1–2 года).

■ В связи с этим устойчива к действию повреждающих факторов.

■ Самоподдерживающаяся популяция. Всегда поддерживается определенное количество ГСК (в красном костном мозге примерно одна ГСК на 2000 клеток, в периферической крови одна на 1 млн), т. к. при делении одна дочерняя клетка остается стволовой.

Нечувствительна к гуморальному запросу организма, отсутствуют рецепторы к гемопэтическим факторам. Может попадать в циркулирующую кровь.

В постэмбриональном периоде выбор пути развития ГСК определяется *микроокружением*. Интерлейкин-3 (фактор стволовых клеток) регулирует размножение и дифференцировку ГСК.

Морфологически похожа на малый лимфоцит, имеет крупное ядро и тонкий ободок цитоплазмы (рисунок 19) [24, 33].

В ходе гемопоза ГСК делятся и дают начало новым клеткам, развитие которых ограничивается все меньшим количеством возможностей. Такое ограничение потенций развития называется *коммитированием*, а определенный выбор направления развития называется *детерминацией*. Последующее приобретение структурных и функциональных особенностей называется *дифференцировкой* и реализуется в соответствии с внутренней программой лишь в условиях определенного *микроокружения* [27, 32, 33].

Гемопэтические факторы роста — это гормоноподобные вещества, которые стимулируют красный костный мозг к производству клеток крови, вырабатываются как стромой кроветворных тканей, так и вне кроветворных органов. Включают:

- **эритропоэтины, тромбопоэтины** (синтезируются в почках и печени);
- **интерлейкины 1–7** (вырабатываются моноцитами, Т-лимфоцитами и клетками стромы красного костного мозга);

- **КСФ** (колониестимулирующие факторы гранулоцитов; макрофагов; гранулоцитов и макрофагов) вырабатываются моноцитами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиоцитами.

Малый лимфоцит или, возможно, ГСК (неразличимы на препарате)

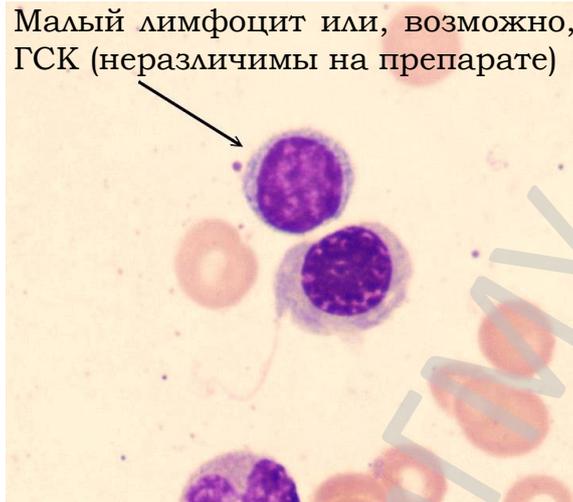


Рисунок 19 — Гемопоэтическая стволовая клетка на препарате, мазок красного костного мозга, окрашивание азур-2-эозином

II класс. Полипотентные (полустволовые) родоначальные клетки. Делятся немного чаще ГСК (примерно раз в 3–4 недели). Благодаря дифференцировке способны образовывать колонии, поэтому для многих из них используется обозначение КОЕ (колониеобразующие единицы). Начинают формироваться рецепторы к гемопоэтическим факторам. Морфологически выглядят как малый лимфоцит (рисунок 20) [48].

Олигопотентные клетки. Бурстобразующая единица эритроцитов менее дифференцирована, быстро образует колонию, малочувствительна к эритропоэтину. КОЕ-ГЭММ — колониеобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов, чувствительны к эритропоэтину.

III класс — унипотентные (коммитированные) родоначальные клетки-предшественницы (КП). Коммитированы (ограничены возможности развития), развиваются лишь по одному направлению. Морфологически выглядят как малый лимфоцит. Имеют рецепторы к гемопоэтинам (поэтинчувствительны). Делятся чаще.

IV класс — бласты. Внешне стали крупнее, увеличилось ядро и цитоплазма, они стали более светлыми. В ядре преобладает эухроматин, есть ядрышки [29]. Начинаются синтетические процессы. Морфологически между собой не отличаются, их можно определить на препарате, т. к. образуют островки.

V класс — дифференцирующиеся и созревающие форменные элементы. **Дифференцировка** — это приобретение специфических морфофункциональных признаков при сохранении митотического деления. **Созревание** — это процесс видоизменения при утрате способности к делению.

На этом этапе процессы развития отличаются и требуют отдельного изучения для каждого форменного элемента.

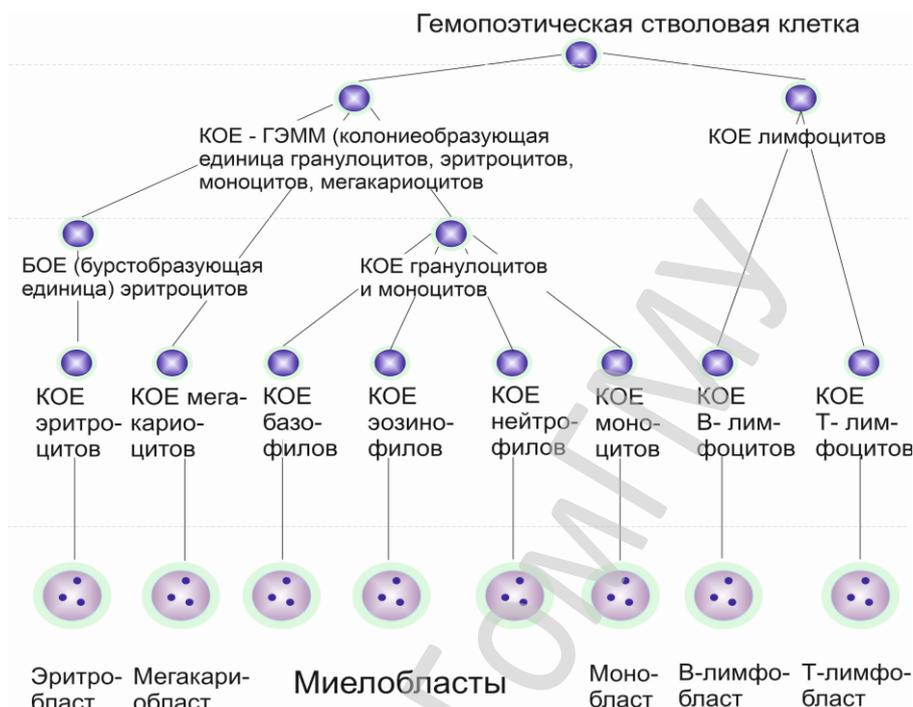


Рисунок 20 — Гемопоэтическая стволовая клетка, подстволовые клетки и бласты

Эритропоэз

В красном костном мозге развивающиеся эритроциты образуют эритробластический островок, где они окружают макрофаг — «кормилку» (рисунок 21).

Длительность всех этапов от КОЕ-Э составляет 3–7 дней.

Дифференцировка

Прозэритробласт (проноормоцит). Идет подготовка к синтезу. Цитоплазма умеренно базофильна. Ядро с мелкодисперсным хроматином и ядрышками.

Базофильный эритробласт. Активно делится. Цитоплазма резко базофильна, т. к. присутствует значительное количество полисом, активно синтезирующих гемоглобин.

Полихроматофильный эритробласт. Размер уменьшается. Активно делится. Цитоплазма окрашивается полихромно, т. е. и основным, и кислым красителем (вследствие накопления гемоглобина).

Созревание

Оксифильный (ацидофильный) эритробласт. Размер уменьшается. Цитоплазма окрашивается оксифильно, вследствие накопления гемоглобина. Органеллы почти отсутствуют. В течение нескольких минут происходит выталкивание ядра. Не делится.

Ретикулоцит. Безъядерная постклеточная структура, сферической формы. Остатки органелл в виде базофильной сеточки. Встречаются в периферической крови, в течение 24–48 ч превращаются в эритроциты.

Эритроцитопоэз регулируется интерлейкинами-3 (Ил-3) (регулируют активность БОЕ) и гемопоетином (пролиферация КОЕ), который вырабатывается в почках (90 %) и печени. Для нормального эритроцитопоэза также необходим витамин В₁₂ [33].

Общие тенденции эритропоэза:

1. Уменьшение размеров форменных элементов.
2. Накопление гемоглобина.
3. Утрата органелл, конденсация и затем выталкивание ядра.
4. Утрата способности к делению.
5. Изменение окраски от базофильной к полихроматофильной и затем оксифильной [24].

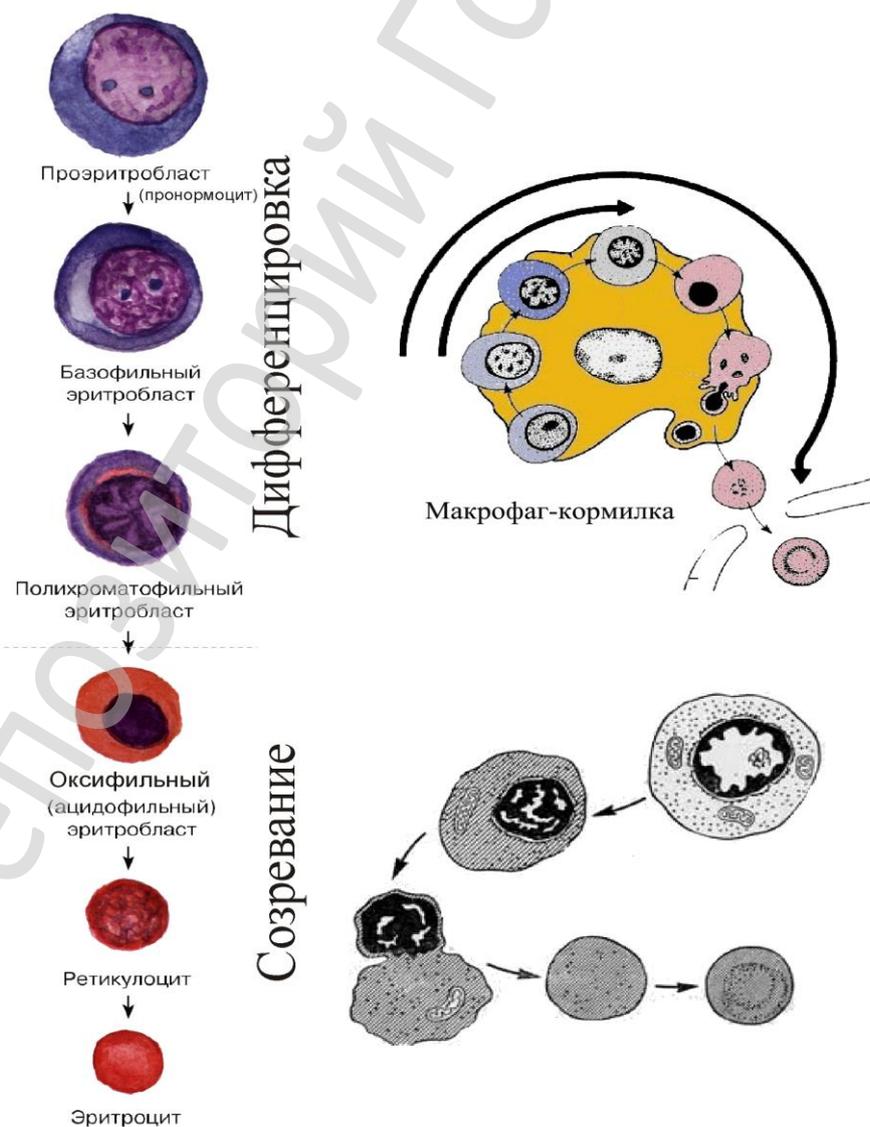


Рисунок 21 — Эритроцитопоэз [70]

Тромбоцитопоз

На стадии бласта предшественник тромбоцита называется **мегакариобласт** (рисунок 22).

На стадии дифференцировки и созревания проходят стадии **промегакариоцита** и **мегакариоцита**.

При развитии мегакариоцита идут процессы *эндомитоза*. В интерфазе происходит удвоение ДНК, а деления не происходит. В результате образуется клетка с гигантским ядром и с набором хромосом до $128n$.

В цитоплазме накапливаются гранулы, развивается система мембран (демаркационных линий), образуются филоподии (узкие лентовидные отростки). В дальнейшем филоподии попадают в отверстие синусоидного капилляра, цитоплазма начинает распадаться по демаркационным линиям на фрагменты, которые выходят в кровь. Остаточный мегакариоцит фагоцитируется макрофагом.

Развитие длится около 10 суток, регулируется тромбопоэтином и КСФ-Мег (колониестимулирующим фактором мегакариоцитов).

Моноцитопоз

На стадии бласта предшественник тромбоцита называется **монобласт** (рисунок 22).

Промоноцит — крупная клетка с большим светлым слегка вогнутым ядром с 1–2 ядрышками. Цитоплазма базофильна, включает органеллы: грЭПС, полисомы, комплекс Гольджи, от которого отделяются незрелые азурофильные гранулы, центриоли, митохондрии.

Моноцитопоз регулируется М-КСФ (колониестимулирующим фактором моноцитов) и ГМ-КСФ (колониестимулирующим фактором гранулоцитов и моноцитов).

Общие тенденции моноцитопоза:

1. Увеличение размеров клетки за счет роста цитоплазмы.
2. Снижение базофилии цитоплазмы.
3. Накопление азурофильных гранул (лизосом).
4. Изменение формы ядра на бобовидную [24].

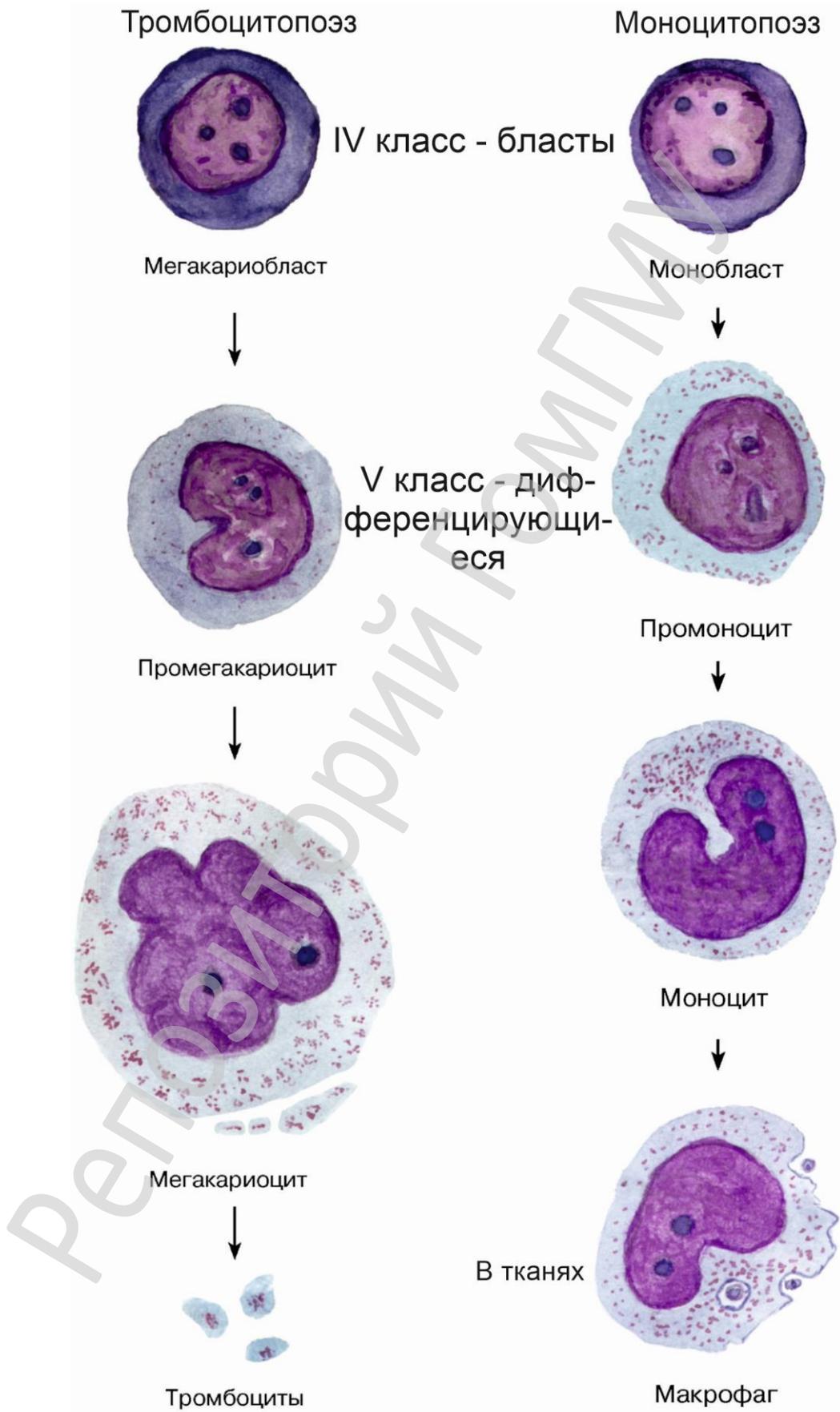


Рисунок 22 — Тромбоцитопоз и моноцитопоз [70]

Гранулоцитопоз

На стадии бласта предшественники гранулоцитов называются *миелобласты* (рисунок 23).

Дифференцировка

Промиелоциты. В цитоплазме появляются неспецифические (азурофильные) гранулы.

Миелоциты. Активно синтезируются специфические гранулы. Клетка активно делится.

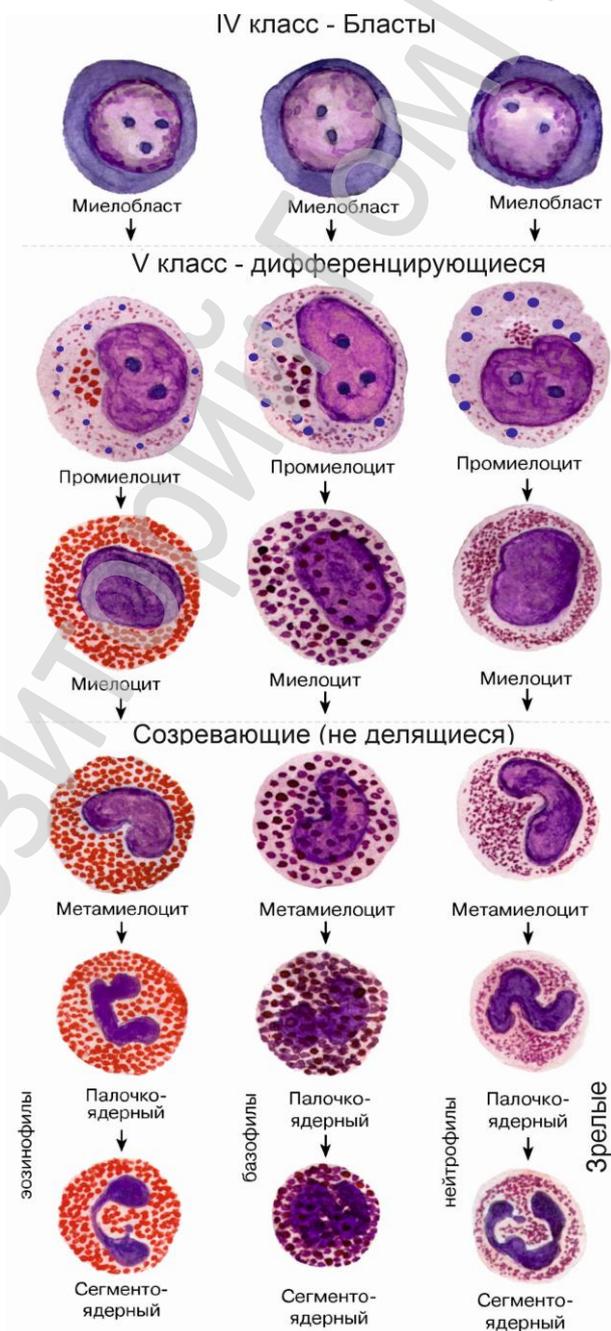


Рисунок 23 — Гранулоцитопоз [70]

Созревание

Метамиелоциты. Уменьшаются размеры, ядро уплотняется и приобретает бобовидную форму. Клетка больше не делится.

Палочкоядерные. Ядро становится палочковидным (в виде изогнутой палочки). Палочкоядерные нейтрофилы присутствуют в периферической крови.

Процесс от стволовой клетки крови (СКК) до зрелой клетки длится 14 суток.

Развитие нейтрофилов регулируется колониестимулирующими факторами (Г-КСФ и ГМ-КСФ), эозинофилов — ГМ-КСФ и Ил-5, базофилов — Ил-3 и Ил-4.

Общие тенденции гранулоцитопоза:

1. Уменьшение размеров.
2. Образование неспецифических и специфических гранул.
3. Изменение формы ядра.
4. Утрата способности к делению.
5. Изменение окраски.
6. Нарастание подвижности.
7. Приобретение рецепторов [24].

Лимфоцитопоз

На стадии бласта предшественники лимфоцитов называются *лимфобластами* (рисунок 24). В дальнейшем В-лимфоциты продолжают развитие в красном костном мозге, дифференцировка Т-лимфоцитов идет в тимусе.

Дифференцировка

Во время дифференцировки лимфоциты приобретают рецепторы: специфические и неспецифические для последующего распознавания антигена. Эта дифференцировка (до встречи с антигеном) называется *антигеннезависимой (Аг-независимой)*.

Унипотентные предшественники (**пре-В-клетки** или **пре-Т-клетки**) проходят стадии: лимфобласт (соответствует большому лимфоциту) → незрелый лимфоцит (средний) → зрелый лимфоцит (малый) [31, 55].

Аг-независимая дифференцировка В-лимфоцитов регулируется интерлейкинами — Ил-1–7.

Аг-независимая дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе регулируется контактными взаимодействиями с клетками стромы, выделяемыми ими гемопоэтинами: КСФ, интерлейкинами — Ил-1 и Ил-6, а также с помощью ряда специфических тимусных факторов — тимозина, тимопоэтина, тимусного сывороточного фактора и т. д.

После контакта с антигеном в периферических органах лимфоидной системы наивные лимфоциты подвергаются *бласттрансформации*, превращаясь в иммунобласты. Начинается *антигензависимая дифференцировка*, в результате которой из В-лимфоцита образуется **проплазмоцит**, а затем **плазмоцит** (эффекторная клетка гуморального иммунитета), который продуцирует антитела (Ат) или иммуноглобулины (Ig). Одновременно образуются **В-клетки памяти**.

В результате антигензависимой дифференцировки Т-лимфоцита образуется **Т-киллер** (эффекторная клетка клеточного иммунитета), **Т-хелпер** (стимулирует бласттрансформацию Т- и В-лимфоцитов), **Т-супрессор** (подавляет бласттрансформацию Т- и В-лимфоцитов). Одновременно образуется **Т-клетка памяти**.

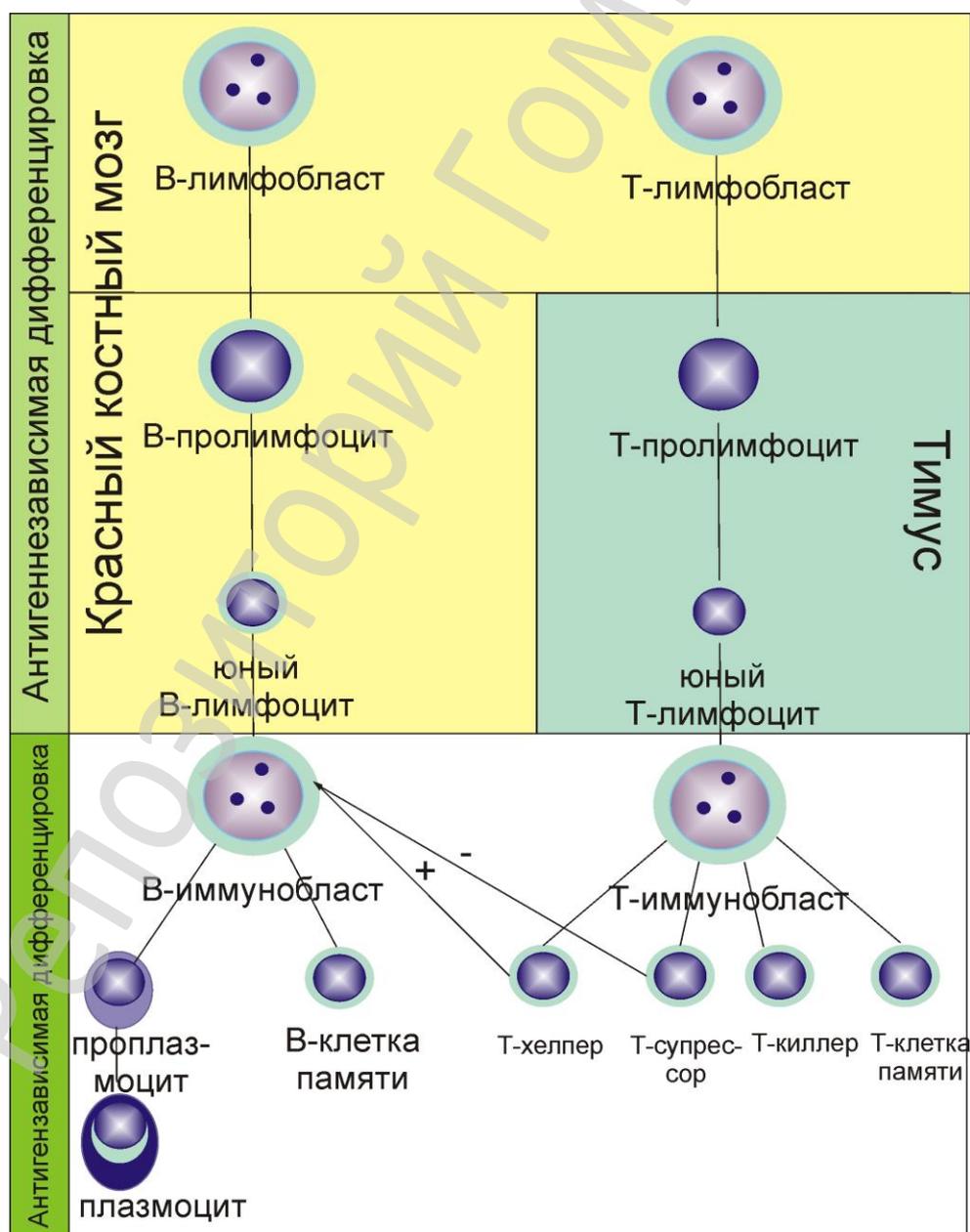


Рисунок 24 — Лимфоцитопоз

III. КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Функции большинства форменных элементов крови связаны с работой иммунной системы организма, которая содержит совокупность клеток, органов и тканей, осуществляющих иммунные реакции.

К иммунной системе относятся:

1. Органы:
 - красный костный мозг, тимус (первичные);
 - лимфатические узлы, селезенка, лимфоэпителиальные органы (вторичные).
2. Ткани: миелоидная и лимфоидная.
3. Клетки:
 - лимфоциты — образует специфические факторы иммунитета (антитела и Т-клетки, специфичные к антигену);
 - естественные натуральные киллеры (NK);
 - система гранулоцитов включает нейтрофильные, базофильные (тучные клетки) и эозинофильные лейкоциты;
 - система мононуклеарных фагоцитов (моноциты, макрофаги);
 - система тромбоцитов;
 - дендритные клетки.
4. Иммунные молекулы:
 - гуморальные факторы неспецифического естественного иммунитета: лизоцим, С-реактивный белок (СРВ), интерфероны, β -лизины, лектины и др.;
 - система комплемента [42, 57].

Иммунитет (лат. *immunitas* — освобождение от чего-либо) — это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетической чужеродности (такие, как растворимые молекулы, а также молекулы, присутствующие в вирусах, бактериях и паразитах, инфицированные вирусами клетки, клетки трансплантированных органов и раковые клетки).

Иногда иммунная система человека агрессивно реагирует на нормальные ткани и собственные молекулы организма, вызывая **аутоиммунные заболевания**.

Двумя основными типами иммунных реакций являются **врожденная реакция** и **адаптивная (приобретенная) реакция**.

Врожденная реакция

Является более старой с эволюционной точки зрения. Естественные факторы защиты характеризуются неспецифичностью по отношению к антигену, не сохраняют память от первичного кон-

такта с ним. Их условно можно разделить на гуморальные, клеточные, физические и физиологические.

К *физическим и физиологическим* относятся, в частности, механический барьер: кожные покровы, слизистые дыхательных путей и ЖКТ. Физиологический барьер: температура тела, pH, бактерицидность крови, секретов слезных, слюнных желез, собственная микрофлора кишечника и т. д.

Гуморальные факторы — это, прежде всего, **медиаторы воспаления** или цитокины (вызывающая усиление прокоагулянтной активности, расширение сосудов, стимуляцию нейтрофильного лейкоцитоза, повышение температуры тела и т. д.); **система комплемента** (обеспечивающая лизис клеток-мишеней, привлечение и стимулирование активности фагоцитов).

Также белки острой фазы (фибриноген, α-антитрипсин, фибронектин R₂ микроглобулин, СРВ, гаптоглобин и др.). Ферментные системы клеток (каталаза, глутатион пероксидаза и др.). Пропердин. Лизоцим. Воспалительные пептиды (фактор, активирующий тромбоциты). Продукты расщепления арахидоновой кислоты (эйкозаноиды: лейкотриены, тромбоксан, простагландины). Система кининов (брадикинин, каллидин). Интерфероны. Факторы свертывающей системы крови (фибриноген, процессы фибринолиза). Медиаторы аллергического воспаления (гистамин, серотонин, гепарин). Бактерицидная активность крови, вирусные ингибиторы и др.

Клеточные факторы — нейтрофилы, макрофаги, моноциты, естественные (натуральные) киллеры.

Мощным неспецифическим фактором защиты организма является **фагоцитоз** — комплекс взаимоотношений фагоцитирующей клетки с антигеном или измененной клеткой хозяина, в результате которых осуществляется их адгезия (лат. *adhesio* — прикрепление) на поверхности фагоцита, поглощение, переработка чужеродной клетки. К фагоцитирующим клеткам относятся: гранулоциты, моноциты крови, макрофаги ткани, (система мононуклеарных фагоцитов), ретикулярная и эндотелиальная ткань.

Естественные (натуральные) киллеры (ЕК, НК). Эти клетки реализуют защитные факторы через прямой цитотоксический эффект на опухолевые и инфицированные вирусом клетки. Особенностью естественных киллеров является их полиспецифичность и отсутствие формирования памяти на антиген [42, 57].

Адаптивная приобретенная реакция

Зависит от начального распознавания антигенов В- и Т-клетками, значительно более сложная, она возникает более медленно, является *специфической*, сопровождается образованием *клеток памяти* и считается более недавним эволюционным приобретением.

Специфические факторы защиты организма — комплекс *гуморальных, клеточных* факторов иммунной системы с сетью медиаторов, направленный на уничтожение и удаление из организма чужеродных веществ. Основная характеристика специфических факторов иммунной системы — способность отличать генетически чужеродные структуры от собственных.

Антигены

Молекула, которая распознается клетками иммунной системы и способна вызвать реакцию этих клеток, известна как **антиген** [42, 57].

Антигены могут состоять из растворимых молекул (таких, как белки, полисахариды и нуклеопротеины) или молекул, принадлежащих цельным клеткам (бактериям, простейшим, опухолевым клеткам или инфицированным вирусами клеткам).

Антигены включают две группы: *экзогенные* — пыль, пыльца, химикаты и т. д. и *эндогенные*, образующиеся в самом организме или в генетически чужой особи того же вида.

Клетки иммунной системы распознают и реагируют не на всю молекулу антигена, а на небольшие молекулярные домены антигена, известные как **антигенные детерминанты, или эпитопы**.

В белковых антигенах эпитопами являются комбинации остатков концевых аминокислот, в полисахаридных антигенах — концевые группы моносахаридов. Липиды и стероиды неантигенны [42, 57].

Иммунокомпетентные клетки, участвующие в реакциях специфического иммунитета

■ **антигенпредставляющие клетки (АПК)**: гетерогенная клеточная популяция, которая включает В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. *Дендритные клетки* — это клетки, находящиеся в герминативных центрах лимфоидных фолликулов (т.е. фолликулярные дендритные клетки), *интердигитирующие* клетки, клетки Лангерганса в коже и т. д. Общей особенностью АПК является присутствие молекул МНС II класса на их поверхности;

■ **регуляторные**: Т-хелперы, Т-супрессоры;

■ **эффекторные**: Т-киллеры — клеточный иммунитет, плазмочит — гуморальный иммунитет²;

■ **клетки памяти**: хранят информацию о взаимодействии с конкретным антигеном, способствуют более быстрому развитию иммунного ответа при повторном его воздействии [24].

Главный комплекс гистосовместимости (МНС)

Главный комплекс гистосовместимости (**МНС**) (от англ. *major histocompatibility complex*, у человека HLA — *human leukocyte antigens*) — это комплекс хромосомных локусов, которые кодируют ряд

² Согласно современным представлениям, эффекторную (киллерную) роль могут выполнять CD4-хелперы (Т×1) через посредство секретируемых фактора некроза опухолей и интерферона

белков, известных как молекулы МНС I класса и молекулы МНС II класса. Структура этого комплекса строго индивидуальна, но **абсолютно одинакова для всех клеток одного организма**.

Таким образом, МНС-1 — область-паспорт, проверяемая часть клетки. *Он в 5 млн раз более специфичен, чем отпечатки пальцев.*

Почти все ядродержащие клетки имеют белки МНС I класса; однако белки МНС II класса встречаются только в малой группе клеток, которые обозначают как **АПК (это макрофаги, в том числе дендритные клетки и В-лимфоциты)**.

Молекулы МНС являются интегральными мембранными белками, которые присутствуют на клеточной поверхности. Они синтезируются на полирибосомах и включаются в мембрану грЭПС в качестве обычного мембранного белка. Однако на пути к клеточной поверхности они связываются с мелкими пептидами, состоящими из 10–30 аминокислот, происхождение которых различно в зависимости от того, относятся ли данные молекулы к I или II классу.

Взаимодействие иммуноцитов в реакциях специфического клеточного и гуморального иммунитета

Адаптивную приобретенную реакцию организма на антигены называют **клеточной**, если она осуществляется путем непосредственного взаимодействия эффекторной клетки с клеткой-мишенью.

Гуморальный иммунитет осуществляется путем выработки антител или иммуноглобулинов (Ат, Ig), которые переносятся кровью или тканевой жидкостью [42, 57].

Специфический клеточный иммунитет

Эффекторная клетка клеточного иммунитета *Т-киллер* (цитотоксический лимфоцит) имеет способность связываться с поврежденными клетками организма: инфицированными, мутировавшими, претерпевшими злокачественную трансформацию, клетками трансплантированных органов.

Для распознавания поврежденных клеток Т-лимфоцит имеет рецепторы: специфический (Т-клеточный рецептор или ТКР) и добавочный (CD8) (рисунок 32).

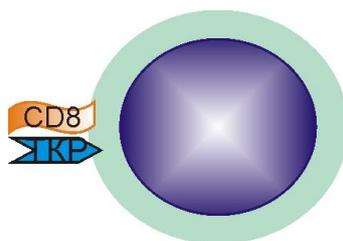


Рисунок 32 — Т-лимфоцит, будущий Т-киллер (схема)

Изменения в клетке Т-лимфоцит распознает, обследуя ее комплекс МНСI. Если клетка поражена, в ней присутствуют эндогенные антигены (Аг) (вирусный, бактериальный белок, белок опухоли и т. д.). Их эпитопы выносятся на поверхность **МНСI** (рисунок 33).

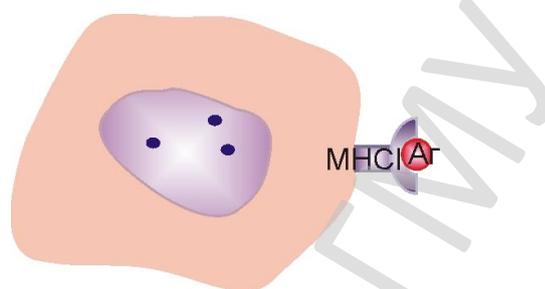


Рисунок 33 — Пораженная клетка, на поверхности ее МНСI комплекса вынесен чужеродный Аг

■ Наивный Т-лимфоцит связывается с пораженной клеткой своими рецепторами: ТКР связывается с вынесенным на поверхность антигеном (Аг) и МНСI, а CD8 связывается с комплексом МНСI (рисунок 34).

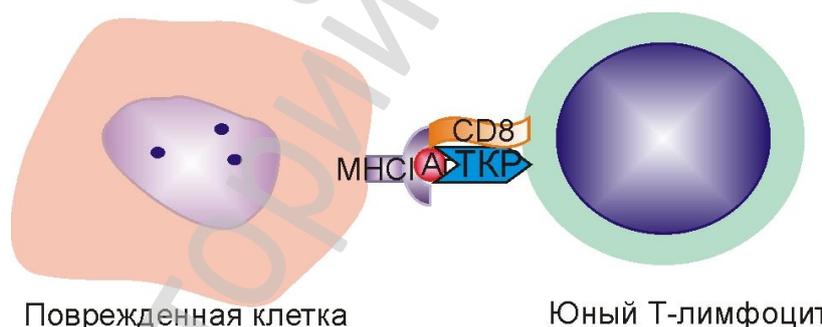


Рисунок 34 — Схема связывания будущего Т-киллера с пораженной клеткой

■ После этого Т-лимфоцит (при стимуляции Т-хелпером) становится Т-иммунобластом, который вступает в несколько циклов клеточного деления, в результате образуются *Т-киллеры* и *Т-клетки памяти*.

■ Т-киллер находит пораженную клетку и убивает ее «смертельным поцелуем»:

- с помощью *перфоринов*, которые полимеризуются в плазматической мембране клетки-мишени, превращаясь в поры, в клетку поступает вода, она набухает и гибнет;

- Через эти поры внутрь клетки-мишени поступают другие белки, секретируемые Т-киллером — *гранзимы*. Те, в свою очередь, активируют внутриклеточные ферменты *каспазы*. Последние включают сигналы для развития апоптоза;

- через рецепторно-опосредованный апоптоз, путем активации рецепторов смерти, Fas/Apo-1 (CD95).

Обобщенная схема клеточного иммунитета приведена на рисунке 35.

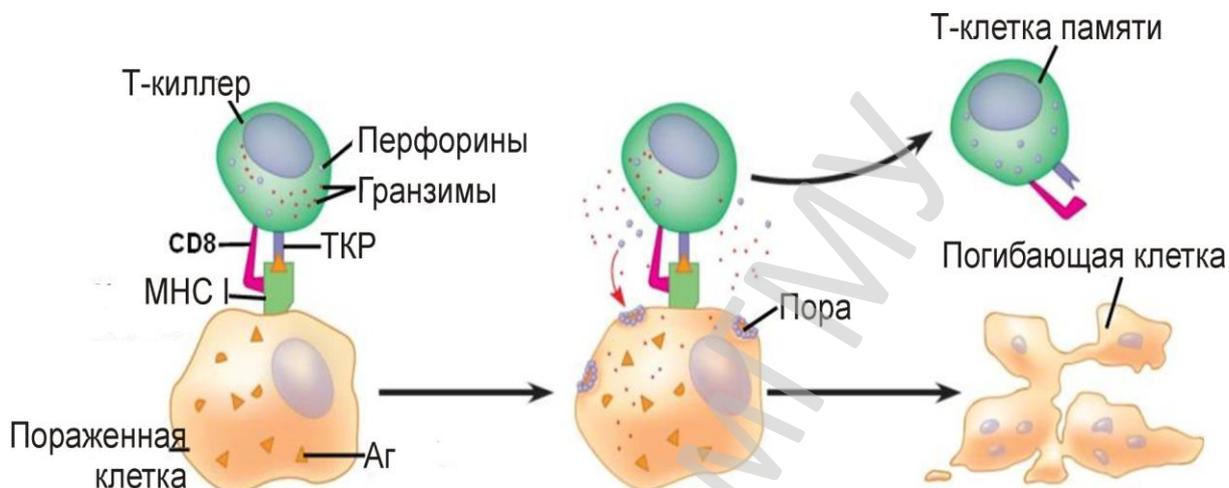


Рисунок 35 — Схема клеточного иммунитета [7]

Специфический гуморальный иммунитет осуществляется с образованием антител (Ат) или иммуноглобулинов (Ig), развивается в организме в ответ на антигены, расположенные внеклеточно. В нем участвуют макрофаги (антигенпрезентирующие клетки), Тх и В-лимфоциты. Данный ответ проходит следующим образом.

■ В-лимфоцит связывается с антигеном Аг с помощью своего специфического рецептора (Ig M, D), фагоцитирует его и выносит на поверхность своего МНСII-комплекса (рисунок 36).

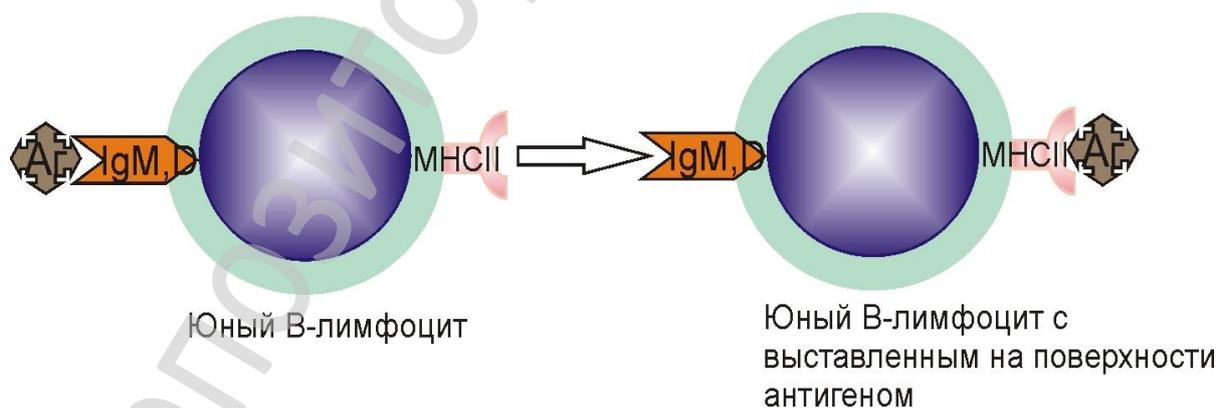


Рисунок 36 — В-лимфоцит с выставленным на поверхность МНСII Аг

■ Этот же Аг фагоцитируется АПК. АПК расщепляет его на фрагменты, которые в комплексе с молекулами МНС класса II появляются на поверхности клетки. Такая обработка антигена макрофагом называется процессированием антигена. Таким образом, АПК тоже выносит Аг на поверхность своего МНСII-комплекса (рисунок 37).

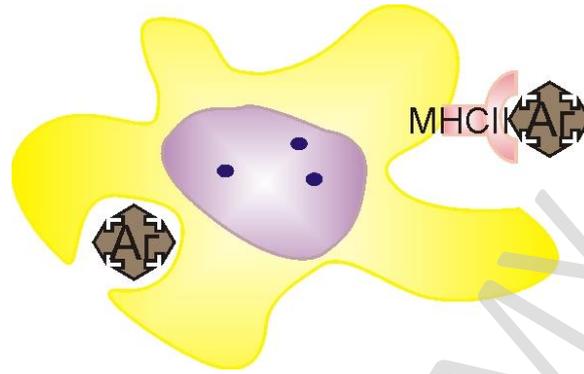


Рисунок 37 — АПК, фагоцитирующая Аг и выставяющая его эпитоп на МНС II

■ АПК контактирует с наивным Т-лимфоцитом — будущий Т-хелпером, у которого есть специфические Т-клеточные рецепторы (ТКР) и добавочные CD4-рецепторы. При этом образуются следующие связи между клетками:

Аг и МНСII-комплекс АПК — ТКР и на поверхности Т-лимфоцита;
 МНСII-комплекс АПК — CD4-рецептор Т-лимфоцита (рисунок 38).

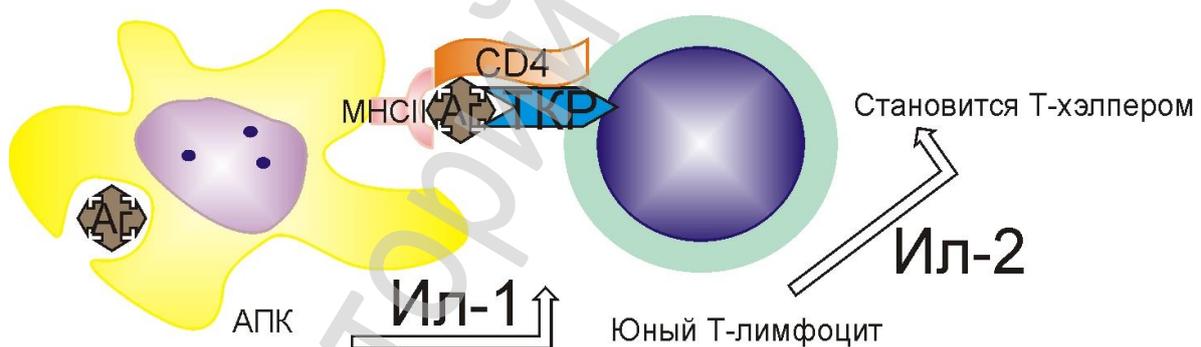


Рисунок 38 — АПК взаимодействует с будущим Т-хелпером

■ После АПК выделяет интерлейкины-1 (Ил-1), которые действуют на Т-лимфоцит. В результате Т-лимфоцит активируется и становится Т-хелпером, начинает выделять Ил-2, которые влияют на него самого, стимулируя его размножение.

■ Т-хелпер взаимодействует с В-лимфоцитом. Образуются следующие связи:

Аг и МНСII на поверхности В-лимфоцита — ТКР Т-лимфоцита;
 МНСII-комплекс В-лимфоцита — CD4-рецептор Т-лимфоцита (рисунок 38).

Далее Т-хелпер действует на В-лимфоцит, выделяя интерлейкины-2 (Ил-2).

■ Только после этого В-лимфоцит, наконец, претерпевает бласттрансформацию, становится В-иммунобластом, а затем проплазматом и *плазматом*. При этом образуется В-клетка памяти.

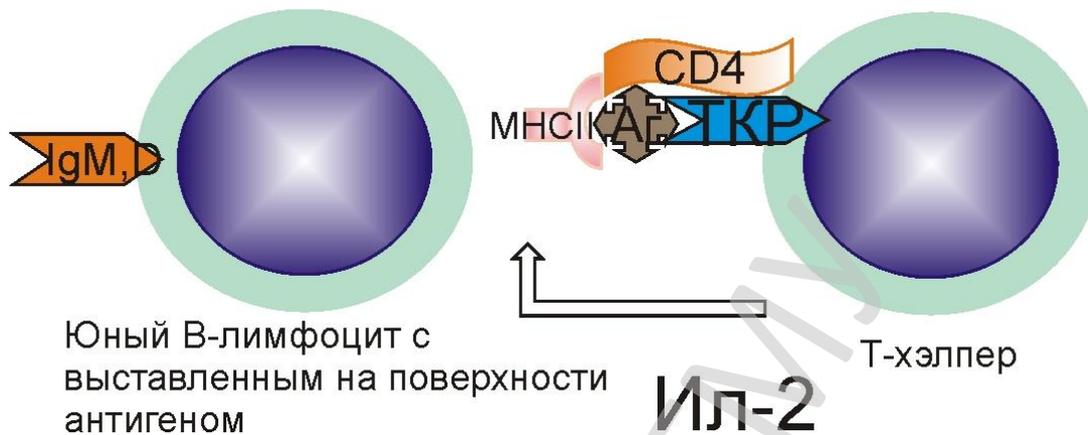


Рисунок 39 — Взаимодействие Т-хелпера с В-лимфоцитом

- Плазмоцит в огромном количестве вырабатывает антитела или иммуноглобулины (Аг или Ig).
- Одна из форм действия Аг: IgG связываются с Аг (антигеном), после чего антигены, окруженные антителами (Ig) с легкостью отыскиваются макрофагом и фагоцитируются им (опсонизация, Аг служат как «соус, приправа» для макрофага).

На самом деле бактерия, покрытая молекулами IgG, эффективно фагоцитируется макрофагом или нейтрофилом, т.к. Fc-фрагменты антител взаимодействуют с Fc-рецепторами плазматической мембраны макрофага и активируют фагоцитоз.

Обобщенная схема гуморального иммунитета дана на рисунке 40.

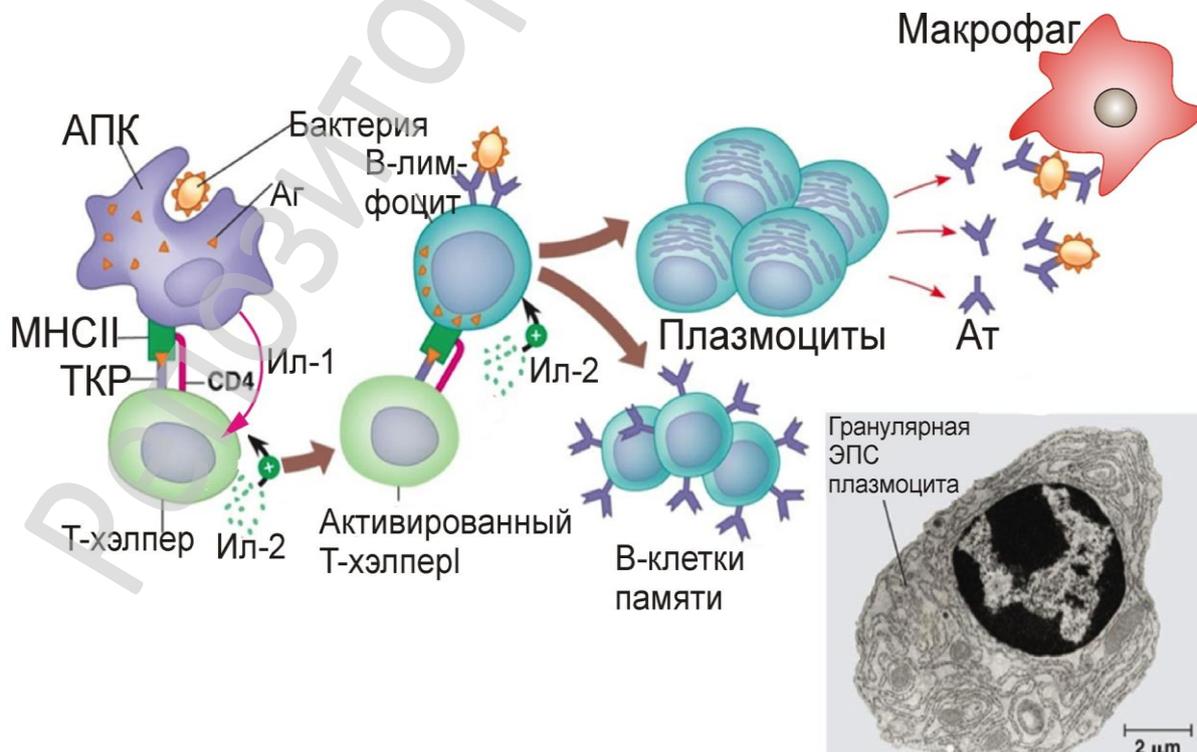


Рисунок 40 — Схема гуморального иммунитета [7]

Антитела

Антитела (Аг) — гликопротеины, принадлежащие к семейству белков, известных как **иммуноглобулины (Ig)**, образующиеся в организме под воздействием антигена и обладающие свойством специфически с ним связываться, отличаются от обычных глобулинов наличием активного центра.

Имеют 2 цепи, связанные дисульфидными мостиками и ковалентными связями: легкие — общие для всех классов; тяжелые — имеют характерные особенности строения у каждого класса Ig.

Антитела имеют **Fab** (участок связывания Аг) и **Fc** фрагменты (фрагменты кристаллизации), которыми молекула Ig связывается с клетками эффекторами (например, макрофаги, лейкоциты, тучные клетки), несущими на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту (рисунок 41).

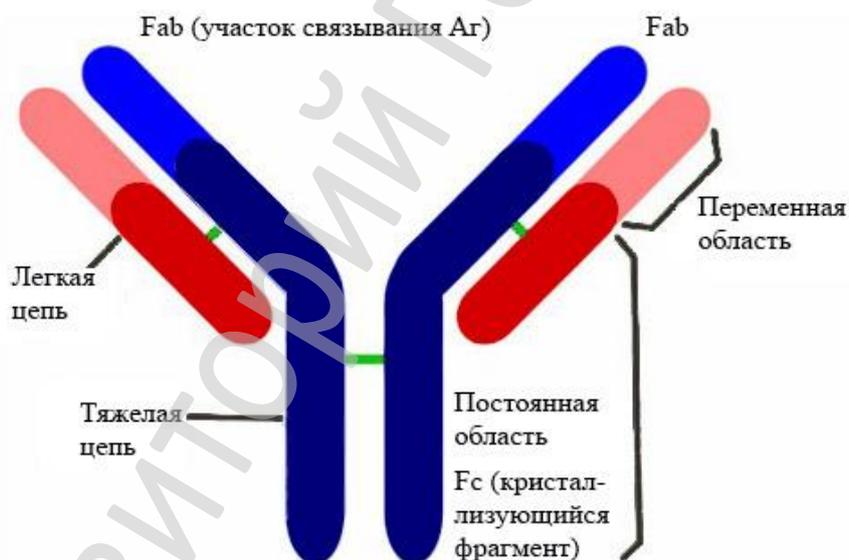


Рисунок 41 — Строение антитела [9]

Классы антител

Иммуноглобулины — один из основных классов белков крови, составляют 20 % массы белков плазмы. Главными классами иммуноглобулинов у человека являются иммуноглобулины IgG, IgA, IgM, IgE, IgD.

■ **IgG** являются наиболее распространенным классом, на который приходится 80 % иммуноглобулинов сыворотки крови. Они продуцируются в больших количествах в ходе иммунных реакций. IgG являются единственными иммуноглобулинами, которые способны преодолевать плацентарный барьер и переноситься в сосудистую систему плода, благодаря чему в течение некоторого периода времени они защищают новорожденных от инфекций, осуществляя **врожденный иммунитет**. Fab-фрагменты IgG связываются с Аг на поверхности бактерий.

■ **IgA** являются главными иммуноглобулинами, которые обнаруживаются в секретах, таких как носовой, бронхиальный, кишечный и простатический, а также в слезах, молозиве, слюне и в вагинальном секрете. Поскольку секреторные IgA устойчивы к действию ряда ферментов, они сохраняются в секретах, где они оказывают защитное действие, препятствуя пролиферации микроорганизмов.

■ **IgM** составляют около 10 % иммуноглобулинов крови. Совместно с IgD они являются главными иммуноглобулинами, находящимися на поверхности В-лимфоцитов, (маркеры В-лимфоцитов). Результатом их взаимодействия является пролиферация и последующая дифференцировка В-лимфоцитов в секретирующие антитела плазматические клетки. IgM образуются первыми при первом столкновении с антигеном.

■ **IgE**. Поскольку их Fc-фрагмент обладает большим сродством к рецепторам, имеющимся на поверхности тучных клеток и базофилов, он прикрепляется к этим клеткам после синтеза плазматическими клетками, и лишь очень малое его количество обнаруживается в крови (следы). Связанные с клеткой IgE и антигены (аллергены), которые стимулировали их выработку, взаимодействуют между собой, вызывая описанные явления, известные как **аллергическая реакция**.

■ **IgD** свойства и функции выяснены не до конца, он является маркером В-лимфоцитов, т. к. IgD обнаруживаются на плазматических мембранах В-лимфоцитов, концентрация в плазме крови составляет лишь 0,2 % от общего содержания иммуноглобулинов [33, 42, 57, 60].

Функции антител

Некоторые антитела способны агглютинировать (склеивать) клетки и преципитировать (осаждают) растворимые антигены, тем самым нейтрализуя их повреждающее действие на организм. Хотя фагоцитоз микроорганизмов и других частиц происходит спонтанно, этот процесс резко усиливается, если они покрыты антителами, которые вырабатываются против них; такое явление известно как **опсонизация**. Опсонизация происходит, потому что макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы на своей поверхности имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG.

Подводя итог, следует отметить следующее: клеточные и гуморальные реакции не работают автономно. Как правило, в организме одновременно реализуются оба типа иммунного ответа. Распознавание Т- и В-клетками различных по своей природе антигенов, многообразие реакций и форм ответа обеспечивают в целом мощную защиту организма в течение его жизни [42, 57, 60].

Воспаление

Воспаление — защитная реакция организма направленная на локализацию повреждения, уничтожение патогенного фактора, очищение очага воспаления, восстановление целостности поврежденной ткани.

Фазы воспаления:

1. **Альтерация** (от лат. alteration — «изменение») — повреждение тканей в виде дистрофий, вплоть до некроза, которое запускает механизм воспаления, освобождая особые активные вещества — гуморальные и клеточные медиаторы воспаления (гистамин, серотонин,

кинины, простагландины), которые вызывают раздражение болевых рецепторов, расширение сосудов и повышение их проницаемости, что создает предпосылки для второй стадии.

2. **Экссудация** — выход плазмы и клеток крови в окружающие ткани. Мелкие сосуды спазмируют, а затем расширяются, кровоток замедляется. Резко увеличивается проницаемость сосудистой стенки и давление крови, происходит экссудация (просачивание) жидкой части крови в соединительную ткань, развивается отек. Расширение и переполнение кровью артерий приводит к покраснению воспаленных тканей и повышению их температуры.

По мере замедления кровотока у сосудистых стенок тормозятся лейкоциты и мигрируют из сосудов в очаг воспаления для активного фагоцитоза.

Первыми к очагу воспаления приходят нейтрофилы (уже через 10 мин), через 16–24 ч преобладают моноциты. Острое воспаление завершается за 1,5–2 недели, затем начинается хроническое воспаление, когда преобладают макрофаги и лимфоциты. (Макрофаги могут формировать **гигантские многоядерные** и **эпителиоидные** клетки).

3. **Пролиферация**: (от лат. proles — потомство и fero — несу) — размножение клеток и восстановление тканей, полное или в виде рубца. Стимулируется продуктами распада клеток. Осуществляется хемотаксис, пролиферация и стимуляция синтетической активности фибробластов. Образуется богато васкуляризованная молодая РВСТ (грануляционная ткань). Из-за большого количества волокон она становится плотной, так формируется рубец [24].

При повреждении тканей в различных органах рыхлая волокнистая соединительная ткань (РВСТ) быстро заполняет поврежденные участки. Если ее рост опережает регенерацию функциональной ткани органа (например, железистого эпителия печени, гладкомышечной ткани стенки кишки), то она ухудшает функцию всего органа, а рубцы могут нарушать кровообращение и иннервацию, приводить к спайкам или сужать просвет в полых органах. При повреждении тканей, не способных к клеточной регенерации, соединительнотканый рубец — единственная возможность восстановить дефект органа.

Это происходит, например, после инфаркта миокарда. Целостность сердечной мышцы сохраняется, но сократительная функция становится неполноценной. Если рубец обширный, то он может растягиваться и формировать аневризму сердца, которая может неожиданно разорваться, вызвав мгновенную смерть [24].

IV. ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ. ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Различают **эмбриональный гемопоэз** — процесс, приводящий к формированию крови как ткани (рисунок 25) и **постэмбриональный гемопоэз**, который обеспечивает физиологическую регенерацию крови.

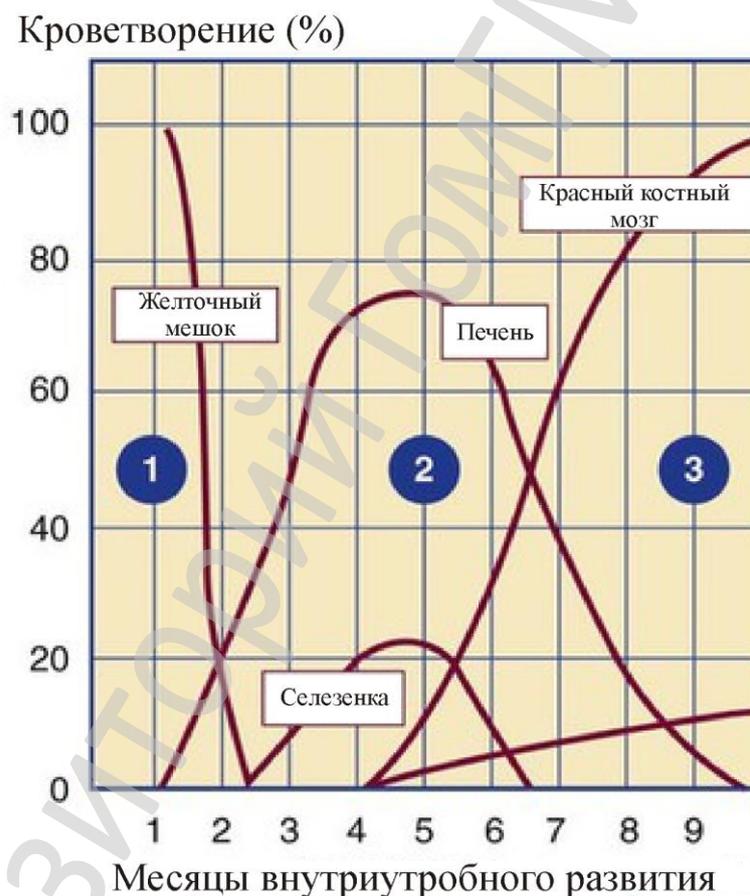


Рисунок 25 — Схема внутриутробного гемопоэза [15]

Первый орган кроветворения — **желточный мешок** (3–10 неделя внутриутробного развития). Здесь из мезенхимы образуются кровяные островки, где клетки, округляясь и теряя отростки, превращаются в стволовые клетки крови. Первые форменные элементы — мегалоциты (ядерные и безъядерные, крупного размера с фетальным гемоглобином HbF) — это **мегалобластический** этап кроветворения, которое в норме свойственно лишь эмбриональному периоду. Далее начинается нормобластическое кроветворение, когда образуются нормоциты. В желточном мешке кроветворение идет *интраваскулярно*: внутри кровеносных сосудов. В дальнейшем во всех органах кроветворение будет *экстраваскулярным* [33, 43, 46].

Гепатотимолиенальный этап — 5–6 неделя внутриутробного развития — 2-я неделя после рождения — кроветворение осуществляется в **печени** из стволовых клеток, мигрировавших из желточного мешка. Дифференцируются эритроциты, гранулоциты, мегакариоциты.

С середины 3 месяца начинается кроветворение в **селезенке**. Вначале образуются все форменные элементы, со второй половины беременности там идет лишь лимфоцитопоз.

Со 2 месяца начинается кроветворение в **тимусе** (дифференцировка Т-лимфоцитов). На 9–10 неделе в *лимфатических узлах* начинается дифференцировка эритроцитов, гранулоцитов и мегакариоцитов, однако она быстро подавляется образованием лимфоцитов.

Медуллотимолимфатический этап. С 3 месяца кроветворение начинается в **красном костном мозге** (ККМ), который в конце внутриутробного развития становится окончательным (или дефинитивным) органом кроветворения и сохраняет эту функцию на протяжении всей жизни [43, 55, 56].

Органы кроветворения и иммунной защиты

ККМ относится к органам *лимфоидной системы*, обеспечивающей кроветворение и иммунную защиту организма от микроорганизмов, чужеродных антигенов, иммунный надзор за деятельностью клеток собственного организма. Эти органы подразделяются на **первичные** и **вторичные (центральные и периферические по старой терминологии)** (таблица 7).

Таблица 7 — Классификация органов лимфоидной системы (1 — строма, 2 — паренхима)

	Миелоидная ткань	Лимфоидная ткань
Первичные	ККМ (1 — ретикулярная ткань, 2 — гемопоэтические клетки на разных стадиях развития)	Тимус (1 — эпителиоретикулярные клетки, 2 — Т-лимфоциты на разных стадиях Аг- <u>не</u> зависимой дифференцировки)
Вторичные		Лимфатические узлы, селезенка (1 — ретикулярная ткань, 2 — Т- и В-лимфоциты на разных стадиях Аг- <u>за</u> висимой дифференцировки) Лимфоэпителиальные органы: миндалины, аппендикс, Пейеровы бляшки, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (1 — РВСТ, 2 — Т- и В-лимфоциты на разных стадиях Аг- <u>за</u> висимой дифференцировки)

В первичных органах лимфоциты проходят *антигеннезависимую* дифференцировку, т. е. приобретают рецепторы для встречи с антигеном.

Во вторичных органах происходит *антигензависимая* дифференцировка после встречи с антигеном. Все органы кроветворения и иммуногенеза паренхиматозные.

Основу костного мозга составляет особая *миелоидная* ткань, а остальных органов этой системы — *лимфоидная* ткань. В лимфоидной и миелоидной тканях выделяют клеточную *stromu* — опору из соединительной ткани — и *паренхиму* — развивающиеся форменные элементы (таблица 6).

Первичные органы лимфоидной системы. Красный костный мозг

Красный костный мозг является:

■ центральным органом гемопоэза и иммуногенеза. В нем находится основная часть стволовых кроветворных клеток. ККМ дает начало всем форменным элементам крови.

■ В-лимфоциты проходят в ККМ *антигеннезависимую* дифференцировку. Здесь же образуются предшественники Т-лимфоцитов, однако преТ-лимфоциты переходят в тимус, и проходят Ag независимую дифференцировку там.

Общая масса костного мозга составляет 4–5 % от массы тела человека, вес ККМ составляет 1,5–2 кг, цвет его красный, консистенция полужидкая. Кроветворение в красном костном мозге осуществляется по периферии, так как здесь сконцентрирована основная масса ГСК.

Источник *эмбрионального развития* ККМ — мезенхима. Начало развития — **2-й месяц** эмбриогенеза, когда ККМ появляется в ключице эмбриона. На **3-м месяце** — ККМ появляется в плоских костях, на **4-м месяце** — в трубчатых. **3-й месяц** связан также с заселением в ККМ гемопоэтических клеток. На **5–7-м месяце** ККМ начинает функционирование [33, 44, 59].

У детей до 12–18 лет красный костный мозг локализуется в диафизах и эпифизах трубчатых костей и в плоских костях. После этого он остается только в эпифизах трубчатых костей, в плоских костях и костях черепа в ячейках губчатого вещества. Каждую такую ячейку иногда рассматривают как морфо-функциональную единицу (рисунок 26).

Ячейки выстланы эндостом, который вырабатывает ростовые факторы, от него внутрь отходят соединительнотканые прослойки [6, 33, 39, 68].

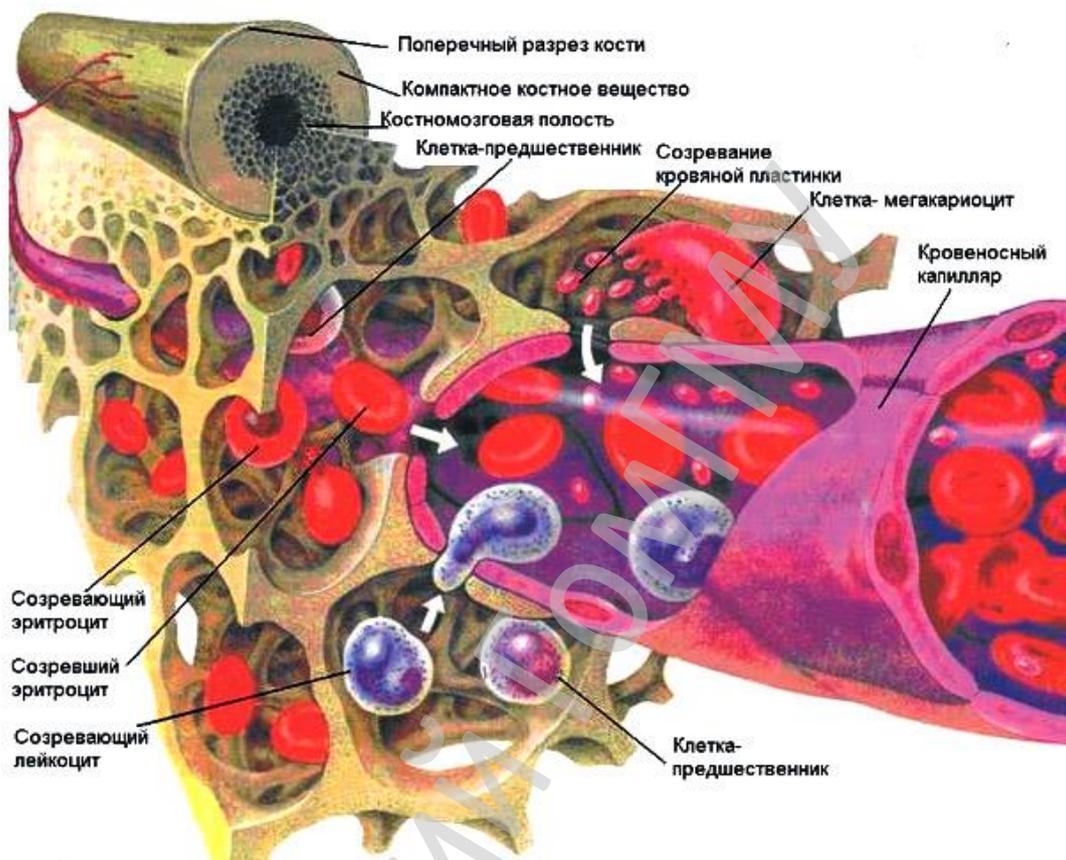


Рисунок 26 — ККМ в ячейках губчатого вещества [57]

Миелоидная ткань ККМ включает:

- **стромальный компонент;**
- **гемальный компонент;**
- **сосудистый компонент** [25] (рисунок 27).

К **стромальному компоненту** относят эндост, ретикулярную и жировую ткань. Строма ККМ регулирует и стимулирует кроветворение, создает *микроокружение* для форменных элементов [21, 25, 27, 33].

Ретикулярные клетки выполняют следующие функции:

- опорная (образуют 3-мерную сеть, в петлях которой развиваются форменные элементы);
- синтезируют ретикулярные волокна (коллаген III типа) и компоненты основного аморфного вещества;
- синтезируют ростовые факторы, регулирующие процесс кроветворения.

Сюда поступают из крови вещества, необходимые для обменных процессов и синтезов, а также вещества, регулирующие скорость и направленность развития клеток крови. Нередко эти вещества сами усваиваются сначала ретикулярными клетками, а затем по типу микроапокринной секреции передаются формирующимся элементам крови, которые поглощают их фагоцитозом. Такой процесс называют *клизматоцитозом*.

Адвентициальные клетки покрывают 50 % капилляров, сокращаясь, облегчают поступление форменных элементов в кровоток, вырабатывают ростовые факторы [33].

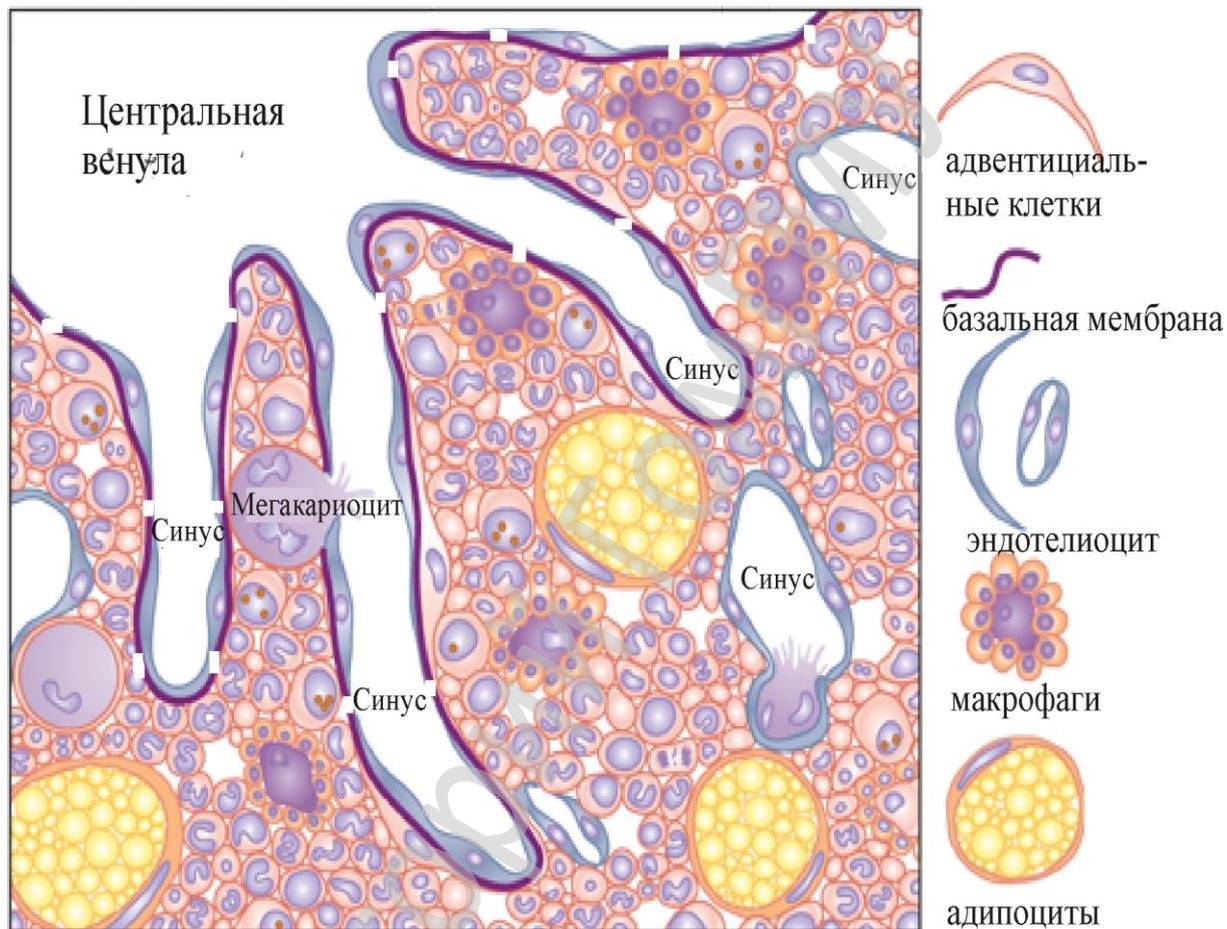


Рисунок 27 — Схема строения ККМ [1]

Эндотелиоциты капилляров выделяют ростовые факторы, в том числе КСФ, ИЛ.

Адипоциты отвечают за энергообеспечение кроветворения.

Макрофаги представлены разными типами, выполняющими следующие функции:

- поглощение чужеродных и погибающих клеток;
- выделение ростовых факторов;
- клетки-кормилки отвечают за снабжение развивающихся эритроцитов Fe (захватывая из кровотока ферритин) [48].

Сосудистый компонент включает как обычные сосуды микроциркуляторного русла, так и синусоидные кровеносные капилляры.

Капилляры очень широкие, что обеспечивает замедление кровотока. Эндотелиоциты с фенестрами, в местах соединения имеют щели, базальная мембрана не сплошная. Через эти промежутки в кровь проникают созревшие форменные элементы.

Из синусов кровь собирается в центральную венулу.

Гемальный компонент представлен развивающимися форменными элементами, которые размещаются островками [27].

Эритропоэтический островок: развивающиеся эритроциты располагаются вокруг клетки-кормилки.

Гранулоцитопоэтический островок — гранулоциты находятся по периферии костномозговой полости вблизи клеток эндоста; они контактируют с ретикулярными клетками и преадипоцитами.

Мегакариобласты и мегакариоциты находятся рядом с гемокапилляром, отросток мегакариоцита проникает в капилляр, постепенно отделяется и в виде кровяной пластинки (тромбоцита) попадает в кровяное русло.

Лимфоциты и моноциты развиваются вблизи сосуда [25, 26, 33, 48].

В ККМ проходят антигеннезависимую дифференцировку В-лимфоциты.

Она заключается в приобретении специфических рецепторов: сначала IgM (незрелый В-лимфоцит), а затем к нему добавляется IgD (зрелая клетка). В ходе созревания В-клетка также приобретает добавочные CD-рецепторы [19–22, 40, 54].

Отличительной особенностью препарата мазка ККМ (рисунок 28) является наличие **адипоцитов**, **мегакариоцитов**, характерные черты которых — огромные размеры, сегментированное ядро, светлая цитоплазма. Также можно найти клетки всех классов гемопоэза.

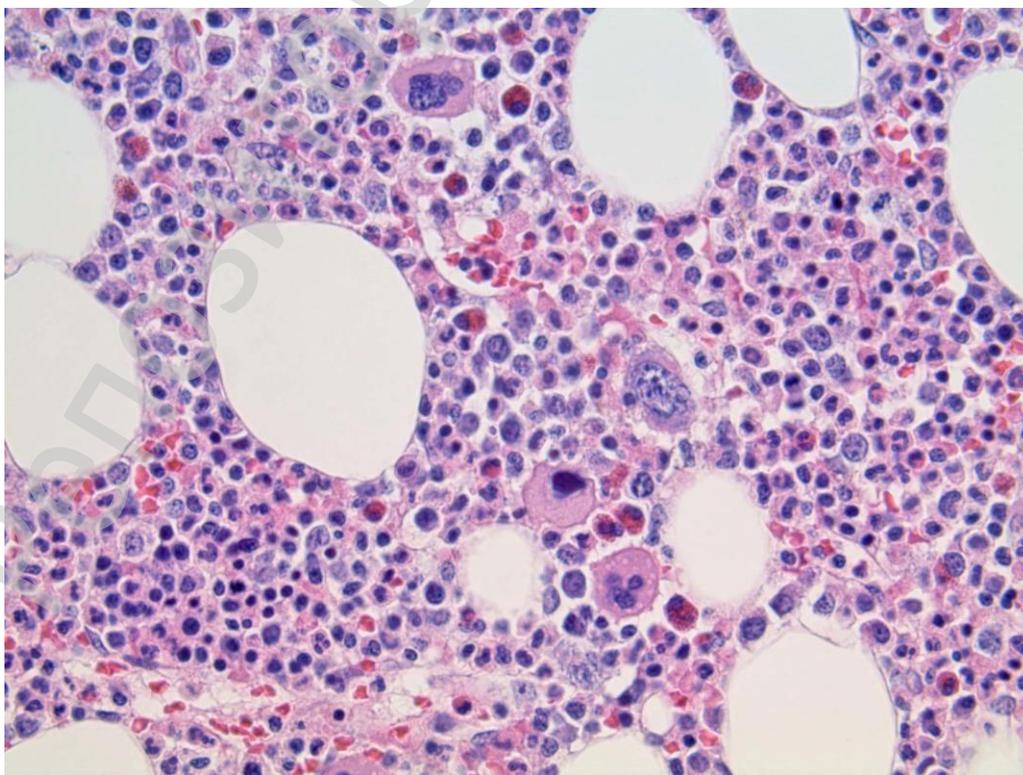


Рисунок 28 — Препарат мазок ККМ [12]

Тимус

Функции

■ **Иммунная:** в тимусе происходит антигеннезависимая дифференцировка Т-лимфоцитов (является центральным органом иммуногенеза).

■ **Эндокринная:** в тимусе вырабатываются гормоны тимозин, тимопоэтин, плазменный фактор тимуса, гуморальный фактор тимуса [23, 55].

Начало *развития* — **конец 1-го месяца эмбриогенеза** из III–IV пар жаберных карманов. Появляются эпителиальные тяжи, которые на 2-м месяце заселяются лимфоцитами. Затем мезенхима стромы делит тимус на дольки. На 3–5 месяце начинается дифференцировка Т-лимфоцитов (timoцитов). Источник — **эктодерма прехордальной пластинки** с участием энтодермы (эпителиоретикулярные клетки), **мезенхима** (лимфоциты, соединительнотканная капсула и перегородки) [6, 29, 33, 48, 66].

Строение. Паренхиматозный орган. Снаружи покрыт капсулой, от которой идут соединительнотканые перегородки, не полностью делящие тимус на дольки. Каждая долька содержит корковое и мозговое вещество (рисунок 29).

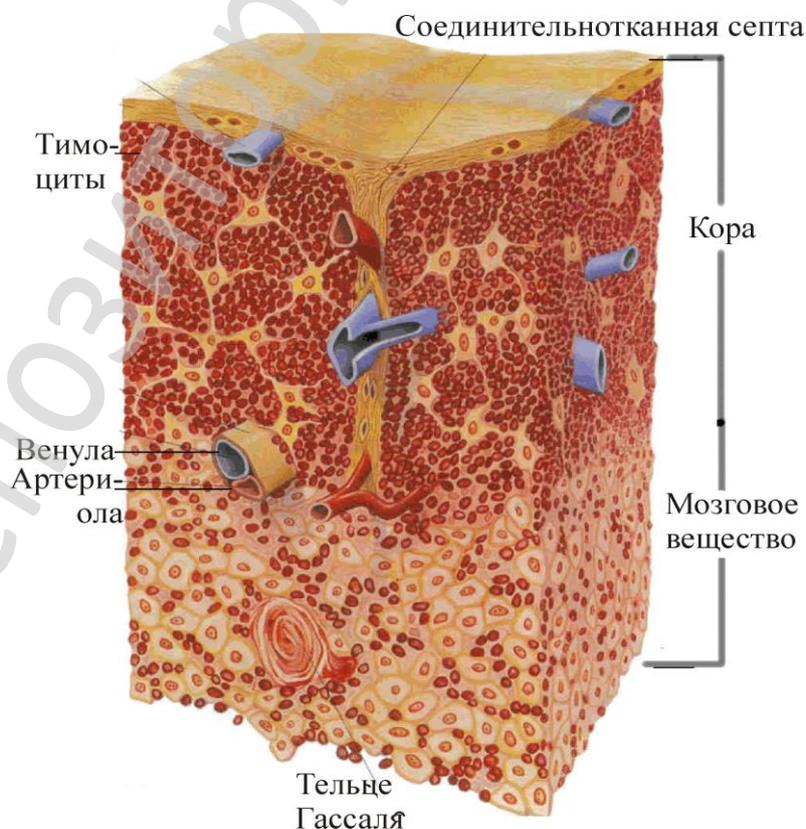


Рисунок 29 — Строение дольки тимуса [18]

Строма лимфоидной ткани тимуса — эпителиоретикулярные клетки, макрофаги, в том числе дендритные клетки.

Эпителиоретикулярные клетки имеют эпителиальное происхождение. В ходе эмбрионального развития Т-лимфоциты раздвигают пространство, встраиваясь между ними. При этом эпителиоретикулярные клетки не утрачивают связи между отростками за счет десмосом, вследствие чего приобретают звездчатую форму.

Пучки тонофиламентов внутри эпителиоретикулярной клетки свидетельствуют о ее эктодермальном происхождении.

Имеется несколько типов эпителиоретикулярных клеток, выполняющих разные функции.

- Опорная.
- Секреторная (выделяют гуморальный фактор тимуса, тимулин, тимопоэтин, тимозин).
- Обучение Т-лимфоцитов (клетки-«няньки»).
- Образуют гемато-тимусный барьер [6, 25, 26, 33, 48].

Гемато-тимусный барьер включает:

- эпителиоретикулярную клетку;
- базальную мембрану эпителиоретикулярной клетки;
- немного соединительной ткани с макрофагами;
- базальную мембрану эндотелия;
- эндотелий сосудов [25, 33].

Роль барьера в том, чтобы изолировать незрелые Т-лимфоциты, которые не научились отличать свои и чужие клетки.

Паренхима тимуса — Т-лимфоциты (timoциты), проходящие антигеннезависимую дифференцировку.

Корковое вещество. Сразу под капсулой органа выделяют **подкапсулярную зону**, где преобладают **лимфобласты**, пришедшие из красного костного мозга.

Лимфоциты (timoциты) проходят антигеннезависимую дифференцировку, перемещаясь от наружных слоев коры до мозгового вещества. В ходе развития Т-лимфоциты приобретают *рецепторы*.

Тимоциты, контактируя с «клетками-няньками», получают полную информацию об МНС нормальной клетки собственного организма. Область формирующегося Т-клеточного рецептора (ТКР) взаимодействует с МНС на поверхности разных, но своих клеток. После этого меняется какой-либо фрагмент ТКР, чтобы он, с одной стороны, имел способность связываться с молекулами МНС собственных клеток, с другой — не мог достигнуть с ними слишком плотного контакта и не реагировал с аутоантигенами. Плотный контакт должен достигаться лишь с поврежденными клетками, у которых изменен МНС [31, 55–56].

В ходе развития Т-лимфоциты проходят селекцию (отбраковку) (рисунок 30).

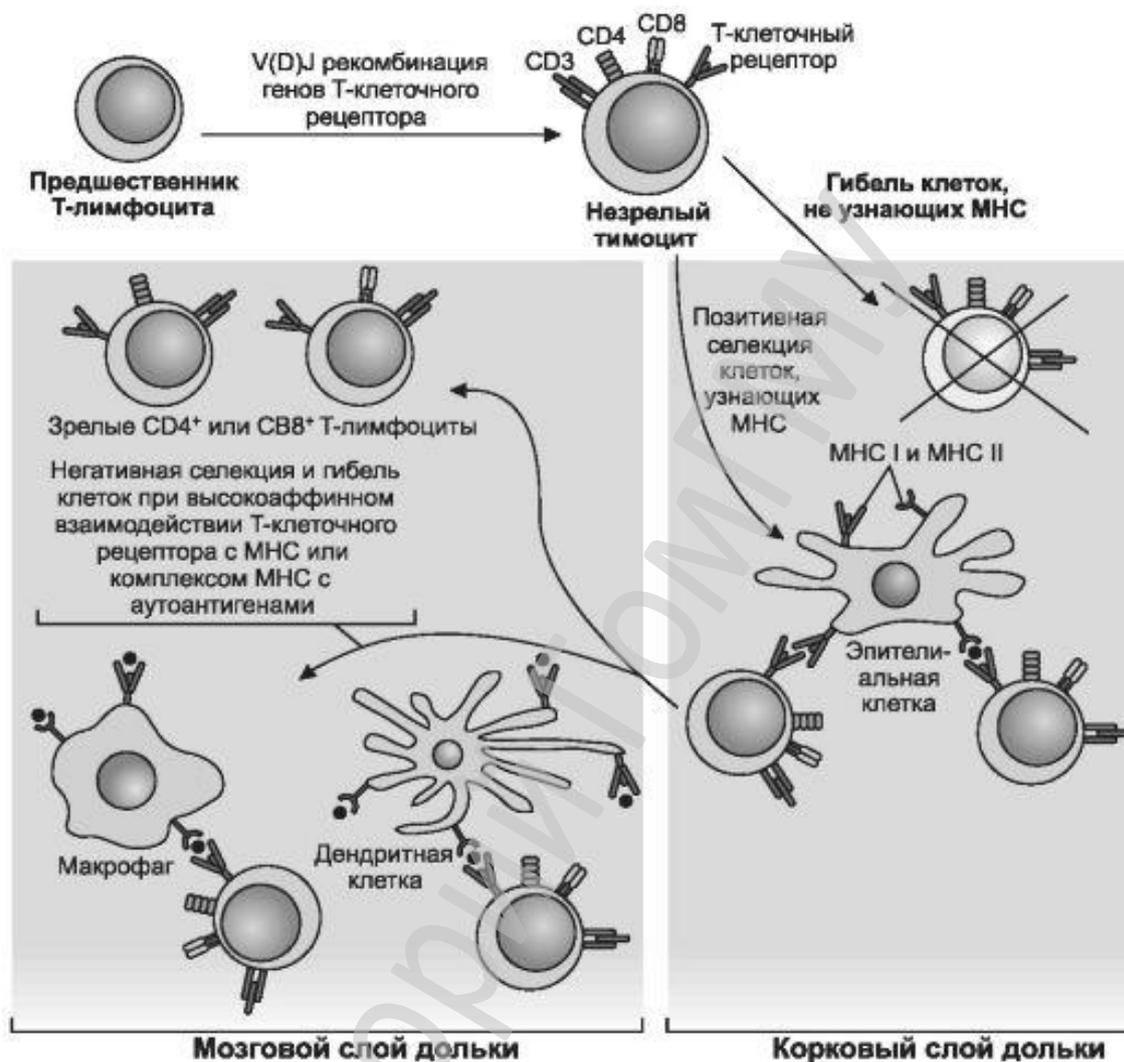


Рисунок 30 — Схема селекции тимоцитов в тимусе [15]

■ **Положительная селекция** (отбраковывается до 95 % тимоцитов, которые не могут распознать МНС-комплексы).

■ **Отрицательная** (отбраковываются те лимфоциты, которые имеют рецепторы против собственных клеток организма). Не прошедшие отбор тимоциты гибнут с помощью апоптоза, либо фагоцитируются макрофагами или с участием Т-супрессоров.

Существует специальный термин — **тимусное микроокружение**. Его создает целый ряд клеток: *эпителиальные ретикулоциты*, небольшое количество настоящих мезенхимных ретикулярных клеток, макрофаги, среди них дендритные клетки. Сами лимфоциты также участвуют в формировании микроокружения, выделяя лимфокины, действующие на все стороны развития соседних клеток. Сейчас пытаются синтезировать препараты, аналогичные факторам микроокружения, чтобы использовать их при различных иммунодефицитных состояниях (тимопентин) [15–16, 32, 35, 56].

В мозговом веществе присутствуют **макрофаги** и **дендритные** клетки, которым в отрицательной селекции лимфоцитов отво-

дят центральное место. Здесь происходит дальнейшая дифференцировка тимоцитов (отрицательная селекция).

Лимфоциты (5 % от общего количества в тимусе) расположены в мозговом веществе менее плотно, поэтому оно имеет более светлую окраску. Гемато-тимусный барьер отсутствует. Лимфоциты могут циркулировать по организму и возвращаться в тимус (рециркулирующий пул лимфоцитов).

Тельца Гассала — слоистые концентрические эпителиальные структуры, иногда имеют признаки ороговения. Периодически фагоцитируются макрофагами. Секретируют цитокины.

Прошедшие дифференцировку Т-лимфоциты поступают в **посткапиллярные вены** на границе коркового и мозгового вещества.

Посткапиллярные вены органов иммунной системы имеют необычные эндотелиальные клетки кубической формы.

Из тимуса выходят **наивные (девственные) Т-лимфоциты**, они готовы к встрече с антигеном, но еще не встречались с ним, мигрируют из первичных органов кроветворения во вторичные.

Кровоснабжение. Поступающие в тимус артерии ветвятся на **междольковые, внутридольковые**, а затем **дуговые** сосуды. Дуговые артерии распадаются до капилляров, образующих глубокую сеть в коре. Большая часть капилляров продолжается в *субкапсулярные вены*.

Меньшая часть корковых капилляров на границе с мозговым веществом переходит в *посткапиллярные вены* с высоким эндотелием, через которые осуществляется рециркуляция лимфоцитов [16, 32, 33, 55].

Инволюция тимуса. С возрастом тимус подвергается обратному развитию (**возрастная инволюция**), заключающаяся в уменьшении массы, снижении производства Т-лимфоцитов, замене коркового вещества белой жировой тканью [33, 51].

Паренхима тимуса уменьшается, границы между корковым и мозговым веществом постепенно исчезают, перегородки между дольками утолщаются, тельца Гассала увеличиваются в количестве и размере.

Различают также **акцидентальную инволюцию** (обратное развитие тимуса в ответ на стресс под влиянием кортизола). Она сопровождается массовой гибелью лимфоцитов, а также увеличением количества размеров телец Гассала.

В отличие от возрастной инволюции в данном случае после окончания действия стресс-фактора количество лимфоцитов восстанавливается, начиная с 3–4 суток.

На **препарате** тимуса хорошо различимы дольки, в каждой из которых легко распознать корковое и мозговое вещество (рисунок 31). В мозговом веществе заметны тельца Гассала [48, 61].

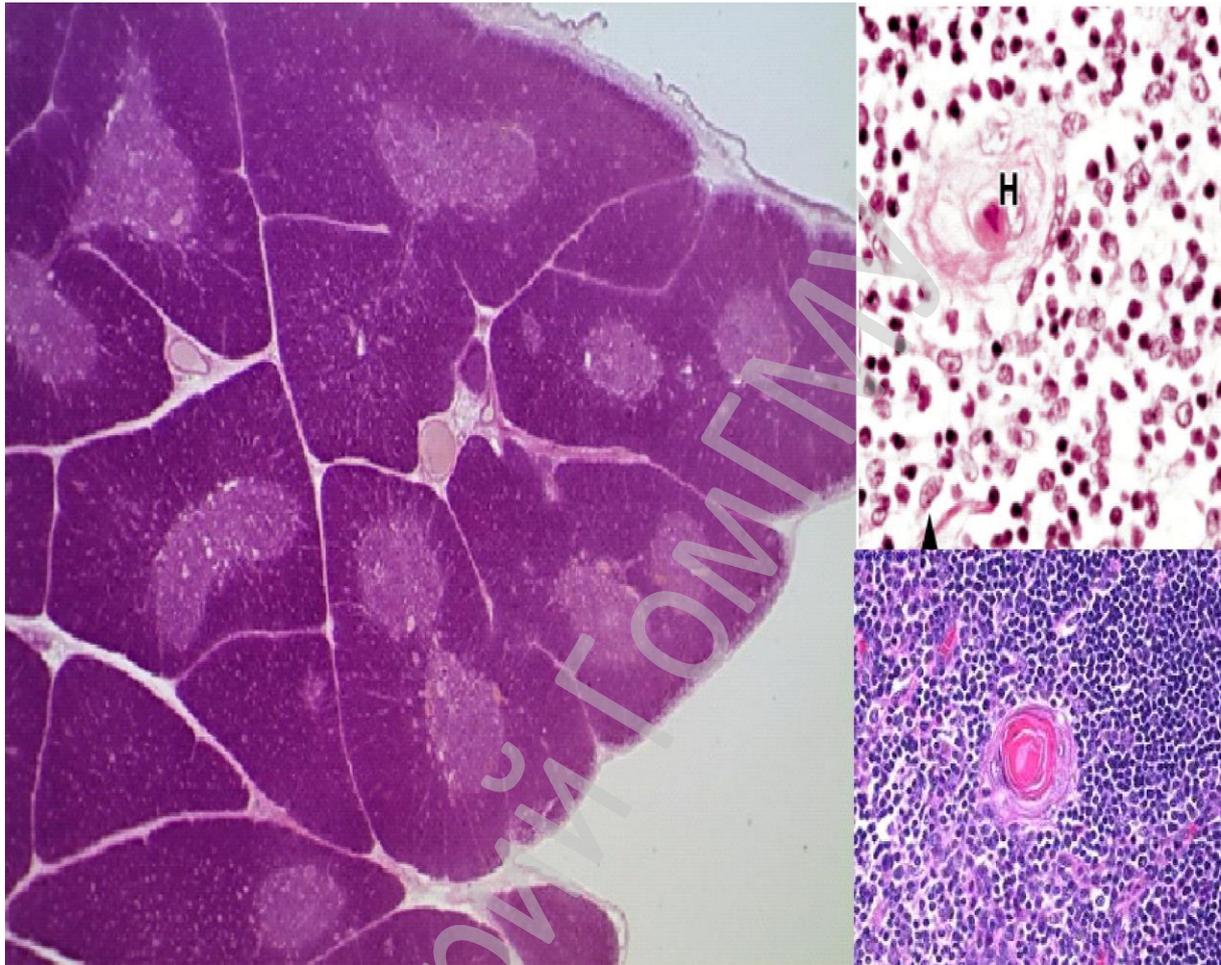


Рисунок 31 — Тимус (микропрепарат) [65]

Вторичные органы лимфоидной системы

Прошедшие антигеннезависимую дифференцировку наивные В- и Т-лимфоциты покидают соответственно ККМ и тимус и с кровотоком поступают во *вторичные (периферические) органы лимфоидной системы*, где осуществляются реакции клеточного и гуморального иммунитета в ходе процесса Аг-зависимой дифференцировки В- и Т-лимфоцитов.

Лимфоидный фолликул (узелок)

Элементарная структура периферических лимфоидных органов — **лимфоидный узелок** (рисунок 32).

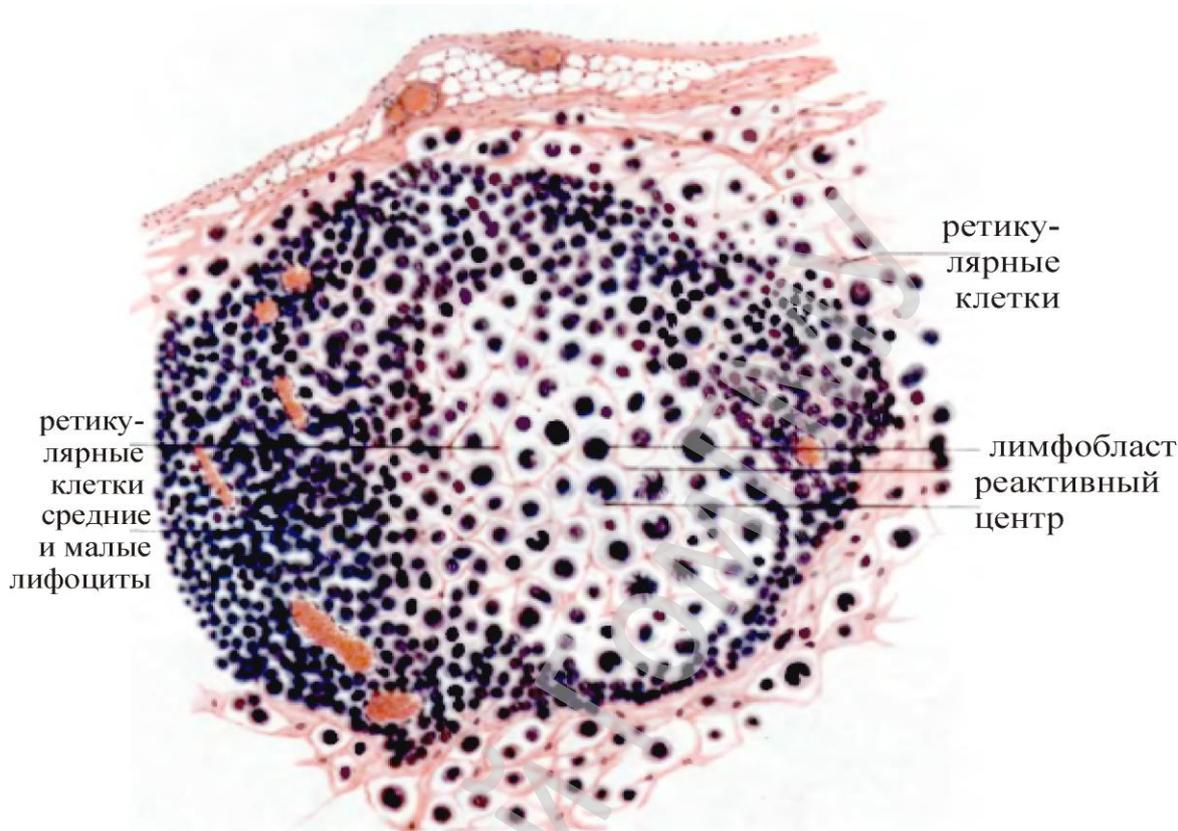


Рисунок 32 — Лимфоидный фолликул (узелок) [20]

В составе **stroma** — ретикулярная ткань (в лимфоэпителиальных органах — РСТ); В-лимфоциты, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки (ФДК) — это особые макрофаги, выполняющие роль АПК [40, 55].

Первичный узелок (встречаются только в эмбриогенезе): В-лимфоциты малодифференцированные, окрашен однородно.

У *вторичного лимфоидного узелка* возникает **герминативный (реактивный) центр** и **корона**. Сначала, пока идет активная пролиферация клеток, реактивный центр окрашен более базофильно, чем корона.

По мере заселения короны эффекторными клетками **центр размножения (герминативный центр)** становится более светлым: здесь лимфобласты находятся в состоянии митотического деления, **корона** из более зрелых малых лимфоцитов и плазмоцитов более базофильная.

Лимфоидные узелки могут являться самостоятельными образованиями, они также входят в состав всех *вторичных лимфоидных органов*. Лимфоидные узелки встречаются в собственной пластинке слизистой оболочки дыхательных путей, ЖКТ, мочевыделительных путей.

Большие скопления лимфоидных узелков образуют лимфоэпителиальные органы: пейеровы бляшки, аппендикс, миндалины: небные, глоточные, язычные (stroma РВСТ, паренхима — лимфоциты).

Нёбная миндалина

Образована 10–20 криптами (рисунок 33) — углублениями многослойного плоского эпителия ротовой полости в РВСТ. Эпителий часто инфильтрован лимфоцитами. Под эпителием в собственной пластинке слизистой оболочки располагаются лимфоидные узелки, образованные преимущественно В-лимфоцитами (В-зона), между ними — Т-зона. Снаружи — соединительнотканная капсула, отделяющая от подслизистой основы [27, 33, 55].

Окраска: гематоксилин-эозин

А - просвет крипты (содержит слущенные эпителиоциты и лейкоциты)

1 - слизистая оболочка:

1.1 - многослойный плоский неороговевающий эпителий,

1.1.1 - эпителий, инфильтрированный лимфоцитами,

1.1.2 - эпителий, не инфильтрированный лимфоцитами, 1.2 - собственная пластинка,

1.2.1 - лимфоидные узелки,

1.2.2 - диффузная лимфоидная ткань;

2 - капсула;

3 - септа

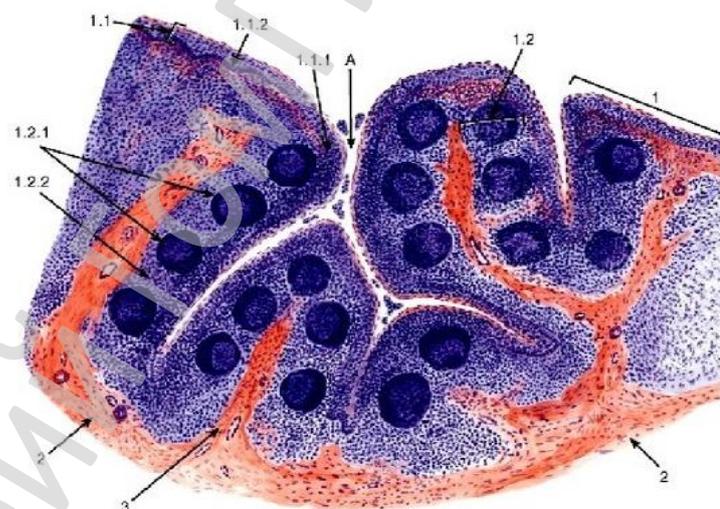


Рисунок 33 — Строение нёбной миндалины [70]

Лимфатический узел

Лимфатические узлы распределены по всему телу вдоль хода лимфатических сосудов. Эти сосуды начинаются слепо среди соединительнотканых прослоек многих органов и обязательно на определенном этапе впадают в лимфатический узел. Узлы являются серией последовательных фильтров, и вся тканевая жидкость профильтровывается хотя бы через один узел, прежде чем вернется в циркуляторное русло.

Вместе с лимфой в узел поступает множество различных антигенов, и вокруг синусов в узле располагаются скопления лимфоидной ткани, что и обеспечивает возникновение иммунных реакций. Таким образом, лимфатические узлы выполняют следующие **функции**:

- антигензависимая дифференцировка лимфоцитов;
- неспецифическая и специфическая защитная функция;
- дренажная функция;

- депонирование лимфы;
- участие в обмене веществ — белков, жиров, углеводов и других веществ [25, 43, 51].

Фактически главная функция — фильтрация лимфы [27].

Источник развития **мезенхима**. Начинают развиваться в конце 2-го месяца вокруг кровеносных и лимфатических сосудов. Вначале образуются синусы, на 16 неделе появляются лимфоидные узелки и мозговые тяжи [33, 46].

Строение. Лимфатические узлы могут иметь различную форму, но чаще всего встречается бобовидная (рисунок 34).

Имеют *капсулу* и *трабекулы* (1/4 площади среза) из соединительной ткани. Различают *корковое вещество*, *паракортикальную зону* и *мозговое вещество*.

Имеются приносящие лимфатические сосуды (4–6 и более), которые подходят к внешней (выгнутой) стороне узла и выносящие сосуды (2–4), которые выходят из ворот.

Основная ткань — лимфоидная. Внутри узла, между трабекулами и лимфоидной тканью находятся лимфатические синусы — совокупность лимфососудов, по которым движется лимфа: *краевые* (подкапсулярные), *промежуточные* (вокругузелковые) и *мозговые* [25, 33, 35, 45].

Часть синуса, обращенная к трабекулам, образована обычными эндотелиальными клетками, а часть, обращенная к лимфоидной ткани, имеет щели, через которые лимфоциты могут проходить из лимфы и в лимфу. Внутри синуса попадают макрофаги (или просовывают свои псевдоподии), которые захватывают Ag и представляют их лимфоцитам [33].

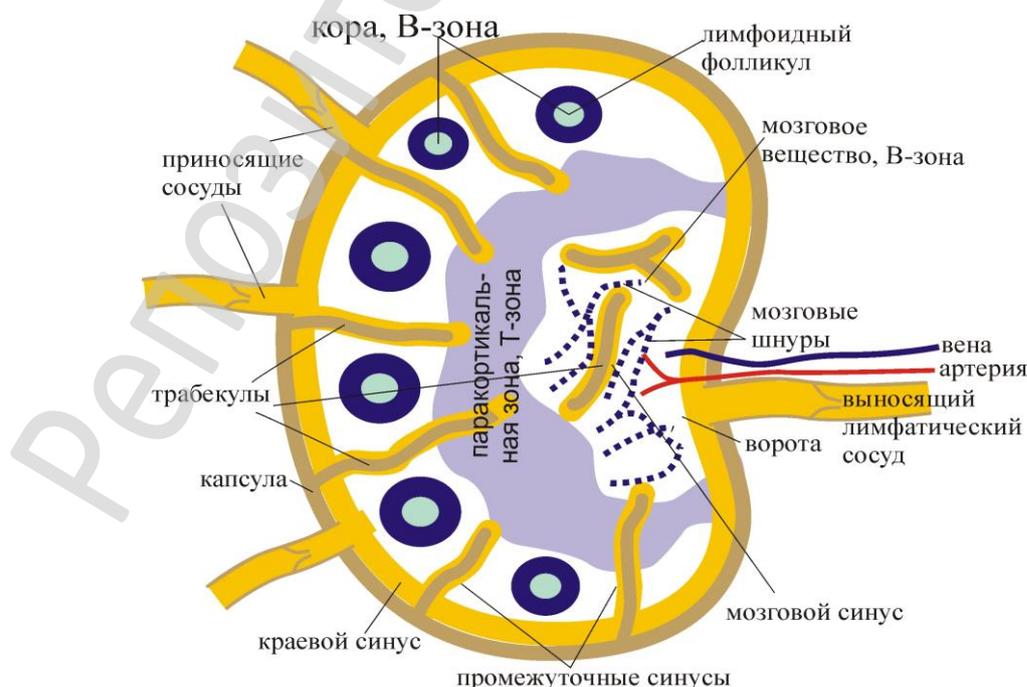


Рисунок 34 — Схема строения лимфатического узла

Лимфоидная ткань узла имеет в основе ретикулярные клетки и макрофаги и *паренхиму* — лимфоциты.

В **корковом веществе** лежат лимфоидные узелки (В-зона), имеют герминативный центр и корону (как и в небной миндалине). Между ними имеются Т-лимфоциты.

Паракортикальная зона — это Т-зона, здесь находятся: Т-лимфоциты; макрофаги — интердигитирующие клетки; посткапиллярные венулы с высоким эндотелием. Это место поступления в лимфатический узел циркулирующих Т- и В-лимфоцитов.

Мозговое вещество представлено мозговыми тяжами, которые располагаются между синусами и трабекулами. Здесь имеются В-лимфоциты, плазмоциты и макрофаги [25, 33, 35].

Кровоснабжение. В ворота входит **артерия**, а выходит **вена**. Капиллярные сети образуются: 1) в капсуле и трабекулах и 2) в узелках, паракортикальной зоне и мозговых тяжах.

Значение кровеносной сети состоит не только в обеспечении трофики и газообмена, но и в рециркуляции лимфоцитов.

Поступление клеток из крови в лимфоидную ткань идет через стенку венул, которые пронизывают паренхиму. А поступление обратно в кровь клеток-памяти и клеток-эффекторов (главным образом, плазмоцитов и Т-киллеров) идет через синусы в лимфу (но затем все равно в кровь).

Иммунная реакция. Антигены, которые приносятся с лимфой, захватываются антигенпредставляющими макрофагами (АПК), которые либо сами их фагоцитируют, либо АПК в *корковом веществе* представляют Аг В-лимфоцитам, а в *паракортикальной зоне* — Т-лимфоцитам (рисунок 35).

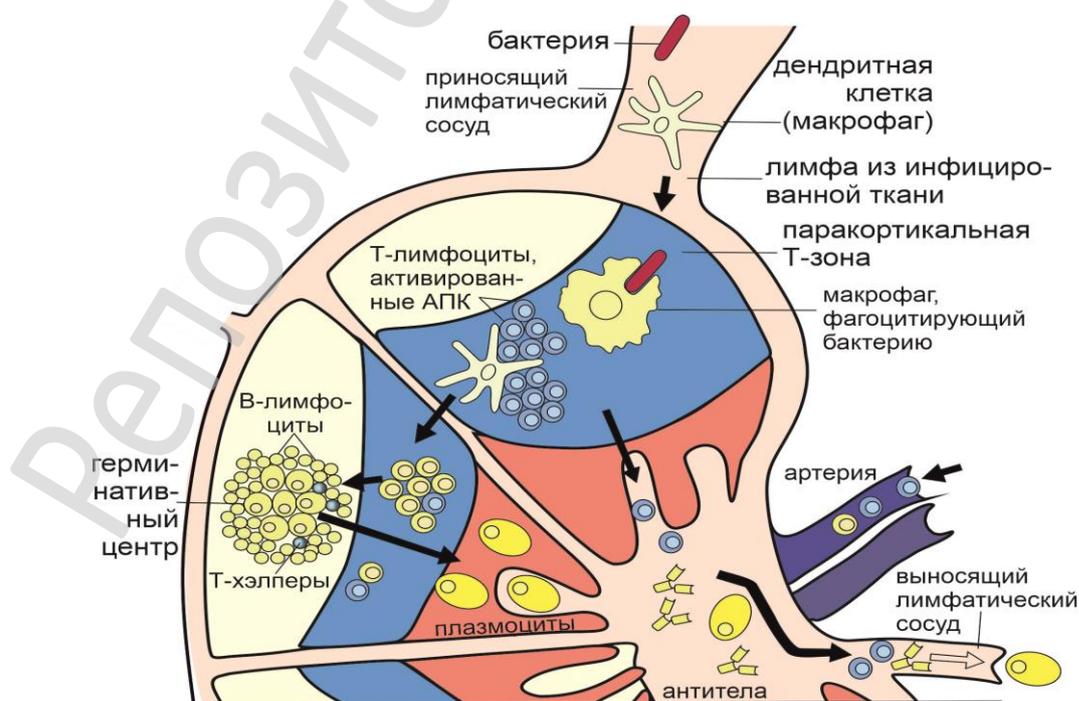


Рисунок 35 — Схема иммунной реакции в лимфатическом узле [17]

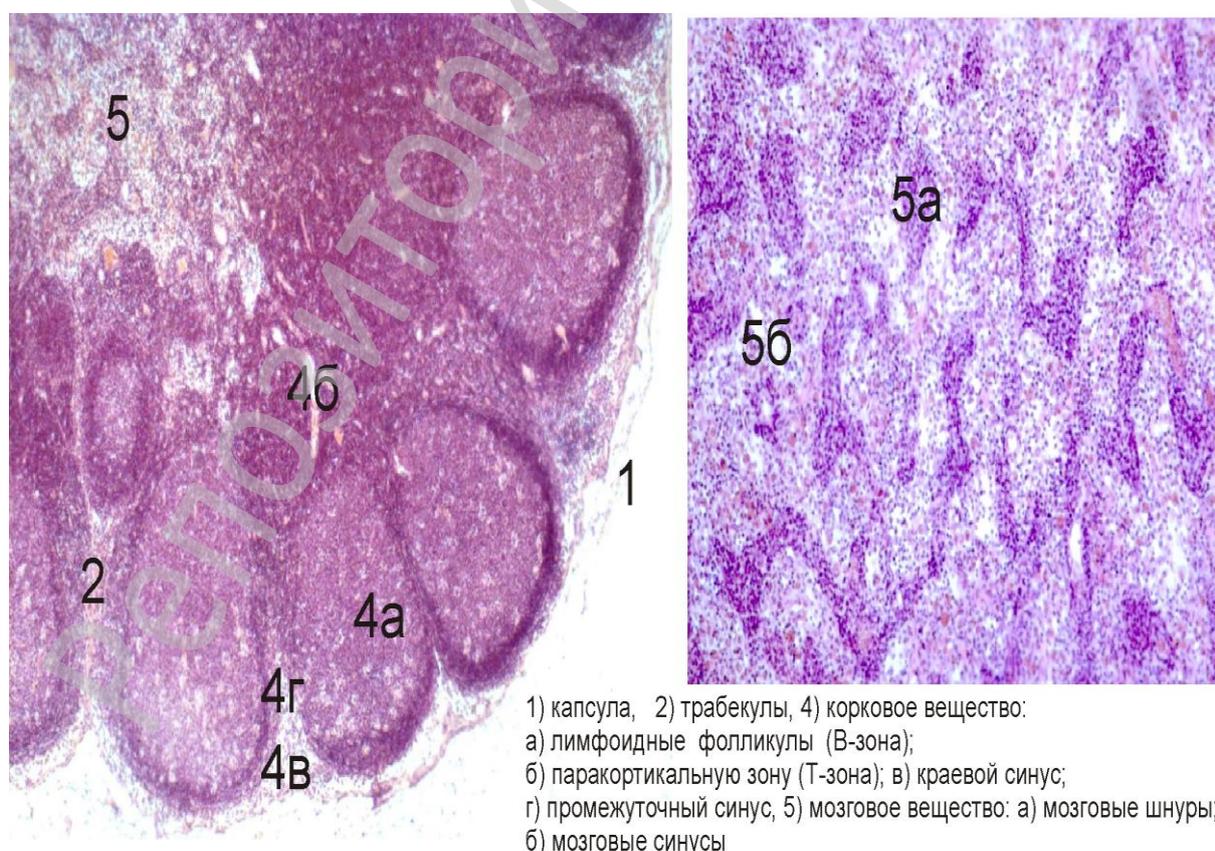
Если включается *клеточный иммунитет*, то в паракортикальной зоне активизируются *T-киллеры* и уничтожают пораженные клетки прямо здесь (часть выходит в кровь).

Если включается *гуморальный иммунитет*, то активизируются *T-хелперы*, которые переходят в корковое вещество и активизируют там В-лимфоциты.

Пролиферация В-иммунобластов осуществляется в герминативном центре лимфоидных фолликулов. Более зрелые проплазмocyты, а также клетки памяти образуются в короне фолликула.

Окончательное созревание *плазмocyтов* происходит в мозговых тяжах в мозговом веществе. Зрелые плазмocyты не делятся и живут 2–3 недели, они могут продуцировать Ат, прямо находясь в мозговом веществе, или через лимфатические синусы уходят в циркуляцию и выселяются в те или иные органы [30, 48].

На препарате лимфатического узла (рисунок 36) можно различить корковое и мозговое вещество. Под капсулой заметен краевой синус, в корковом веществе хорошо видны лимфоидные узелки, в мозговом веществе — мозговые тяжи и мозговые промежуточные синусы.



**Рисунок 36 — Строение лимфатического узла
(Микропрепарат. Окраска гематоксилином-эозином)**

Селезенка

Основные функции:

- участие в иммунитете: антигензависимая дифференцировка лимфоцитов, (иммунный «фильтр» крови);
- разрушение старых и поврежденных эритроцитов и тромбоцитов;
- созревание незрелых лейкоцитов и ретикулоцитов
- депонирование крови (у человека выражена слабо);
- обменная функция;
- синтез эритропоэтина;
- неспецифическая защита от Аг с помощью макрофагов [33, 55].

Источник развития — мезенхима. Закладывается на 5-й неделе. На 12-й неделе впервые появляются лимфоциты [33, 44, 46].

Строение. Селезенка содержит **белую пульпу** (лимфоидная ткань) и **красную пульпу** (все остальное вещество — 75–80 %).

Красная пульпа составлена пульпарными тяжами и пульпарными синусами, а белая — это скопление лимфоидной ткани, т. е. здесь среди ретикулярных клеток сосредоточено много лимфоцитов.

Снаружи имеется **капсула**, внутри органа от нее идут трабекулы (5–7 % объема) с небольшим количеством **гладких миоцитов** [33, 45].

При их сокращении у некоторых животных объем органа заметно сокращается за счет изгнания крови, а при расслаблении — наполняется кровью, которая временно исключается из общего кровотока. Поэтому как одну из функций селезенки рассматривают *депонирование крови*. Однако в последнее время продемонстрировано, что у человека возможности селезенки как депо крови очень малы.

Кровоснабжение. К воротам подходят *селезеночные артерия и вена*. Далее кровь идет по *трабекулярным* артериям, в затем по *пульпарным*. Следует отметить, что вокруг пульпарной артерии имеется скопление лимфоидной ткани — *периартериальная лимфоидная муфта* или *периартериальное влагалище*.

Впоследствии кровоток идет по *центральной артерии*, которая проходит внутри лимфоидного узелка (вокруг нее — также *периартериальная зона*).

Из узелка выходят *кисточковые артериолы*, затем *гильзовые артериолы* (которые окружены «гильзами» из макрофагов, у человека выражены плохо).

Далее кровообращение идет по 2-м типам (рисунок 36):

■ **Закрытое.** Из гильзовых артериол кровь переходит в *венозные синусы*, которые затем сливаются в *пульпарные*, а после в *трабекулярные* вены (их особенность — стенки срослись с соединительной тканью трабекул, пример вен безмышечного типа) и *селезеночную вену*.

■ **Открытое.** Гильзовые артериолы открываются непосредственно в красную пульпу, куда и выходят форменные элементы крови.

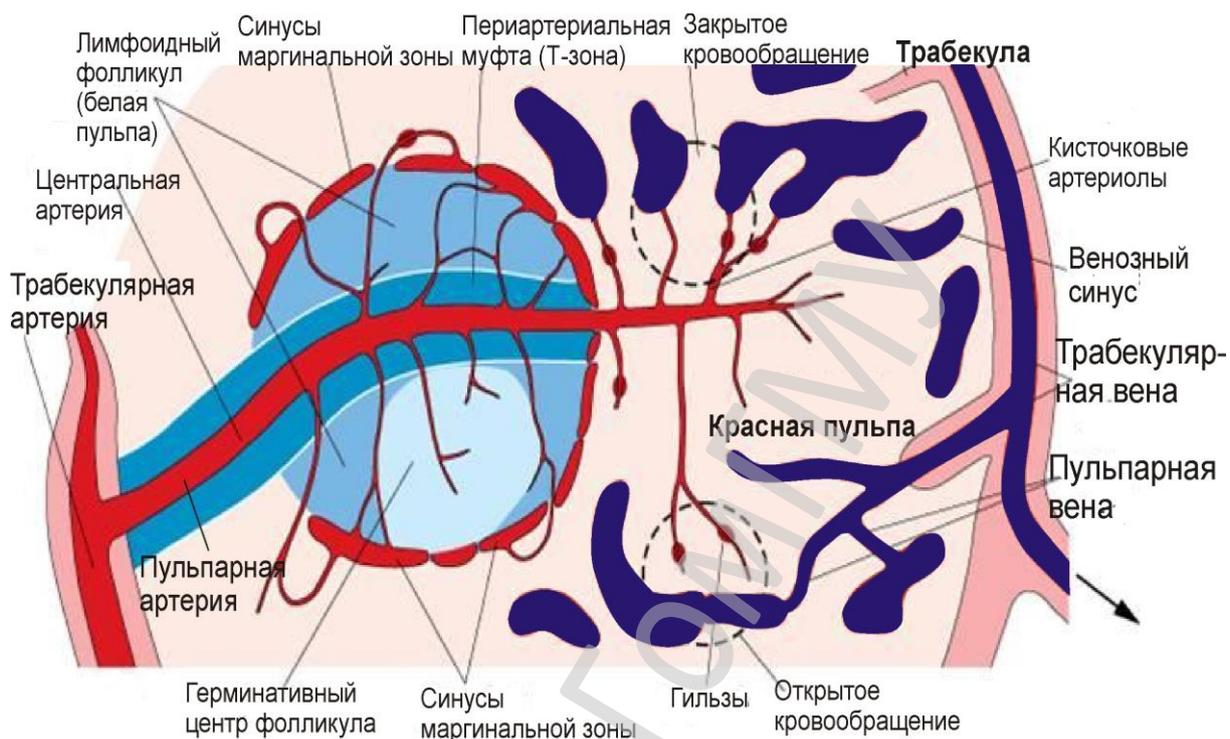


Рисунок 36 — Схема кровоснабжения селезенки [11]

После прохождения через красную пульпу форменные элементы вновь попадают в кровоток снаружи через стенку синусоидов, которые в селезенке имеют особое строение (рисунок 37):

- эндотелиальные клетки палочковидные и направлены продольно;
- капилляр имеет очень широкий просвет;
- снаружи синус охвачен отростками ретикулярных клеток и волокнами, идущими циркулярно;
- базальная мембрана не сплошная, между эндотелиоцитами имеются щели (1-3 мкм), часто ее нет.

Через щели между эндотелиоцитами внутрь синусоида из красной пульпы в кровоток могут проникать только **молодые и здоровые форменные элементы**, которые легко меняют свою форму. Старые эритроциты отбраковываются и фагоцитируются макрофагами красной пульпы [25, 33–36, 45, 55].

Причем железо, полученное в результате деятельности макрофагов-сидерофагов, снова через синусы возвращается в кровоток, а оттуда в печень, железо включается в гематин, который идет в ККМ для эритропоэза.

При одной из форм анемии (**серповидноклеточной**) в гемоглобине происходят молекулярные изменения (остаток глютаминовой кислоты замещается остатком валина). Такие молекулы, оказавшись в среде, где мало кислорода (в селезенке), кристаллизуются в длинные агрегаты, придавая эритроцитам характерную серповидную форму. Такие клетки не эластичны, не могут проникнуть в синусоиды и разрушаются с участием макрофагов. Как следствие — анемия.

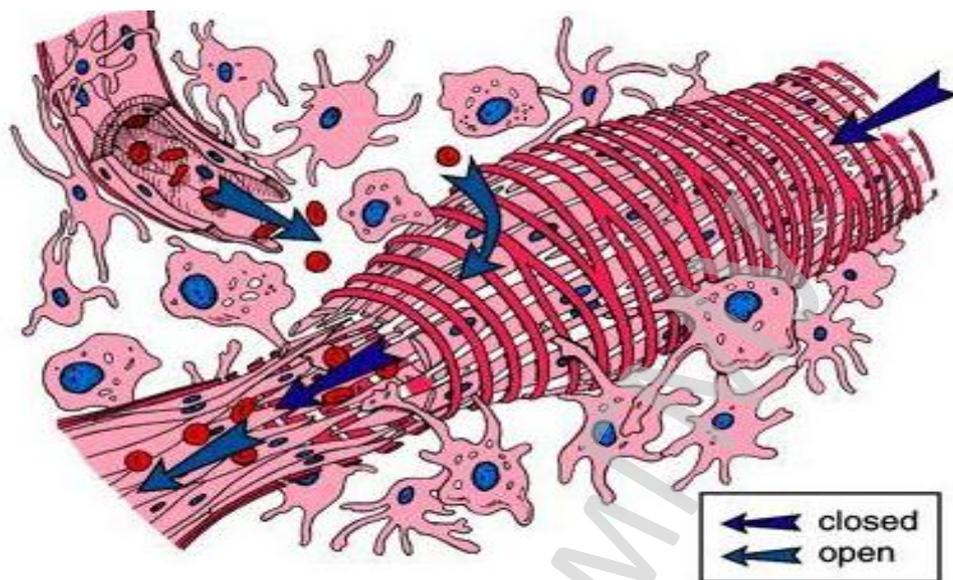


Рисунок 37 — Строение синусоида селезенки [16]

Незрелые формы **лейкоцитов** и **ретикулоциты** тоже не могут попасть внутрь синусов и дозревают в петлях ретикулярной ткани, поэтому селезенку сравнивают с *отделом технического контроля*, который обеспечивает полноценность циркулирующих форменных элементов.

Белая пульпа. Это лимфоидная ткань селезенки.

Т-зона — это периартериальная муфта (влагалище) — окружает пульпарную артерию.

Лимфоидный узелок — В-зона, хотя здесь есть и Т-, и В-лимфоциты (рисунок 38).

Сбоку в узелке видна *центральная артерия*, которая в силу штопорообразного хода может попадать в срез несколько раз; вокруг нее — *периартериальная зона* — продолжение периартериального влагалища, в ней имеются Т-лимфоциты и интердигитирующие клетки. Это Т-зона.

В середине узелка — *герминативный центр*, в нем — В-лимфоциты. Вокруг него *мантия* — аналог короны лимфатического узла, в ней — малые В-лимфоциты, плазмоциты и немного Т-лимфоцитов, макрофаги, в том числе дендритные клетки. Герминативный центр и мантия — В-зона [33, 38, 48, 55].

Снаружи узелка и периартериального влагалища находится **маргинальная или краевая зона**, граница красной и белой пульпы. Маргинальная зона является общей для Т- и В- лимфоцитов. К ней прилежат краевые (маргинальные) синусы (ответвления центральной артерии).

Иммунная реакция. *Маргинальная зона* служит местом начального поступления в белую пульпу В- и Т-лимфоцитов и антигенов из крови.

Затем Т-лимфоциты поступают в Т-зону (периартериальное влагалище), а В-лимфоциты — в В-зону (лимфоидный узелок). Здесь же (в маргинальной зоне) макрофаги захватывают Аг из крови, протягивая псевдоподии в просвет синусов.

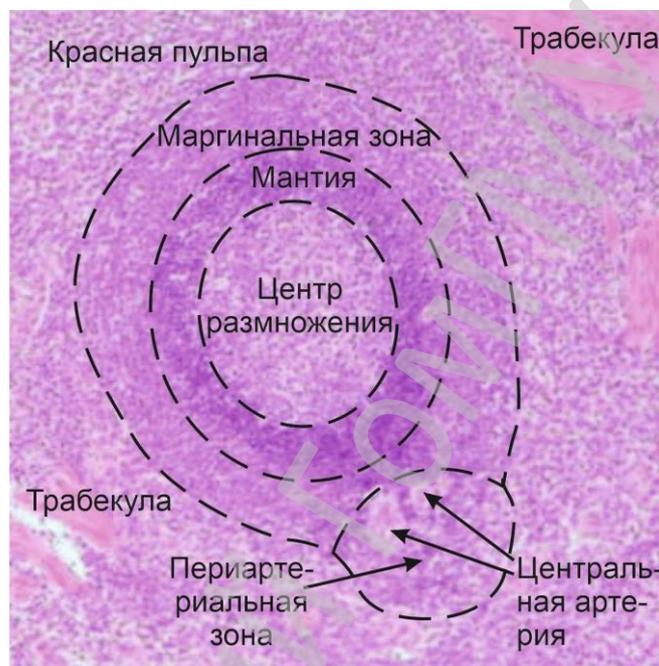


Рисунок 38 — Строение лимфоидного фолликула селезенки [22, 48]

Интердигитрующие и фолликулярные дендритные клетки представляют соответственно Аг Т- и В-лимфоцитам.

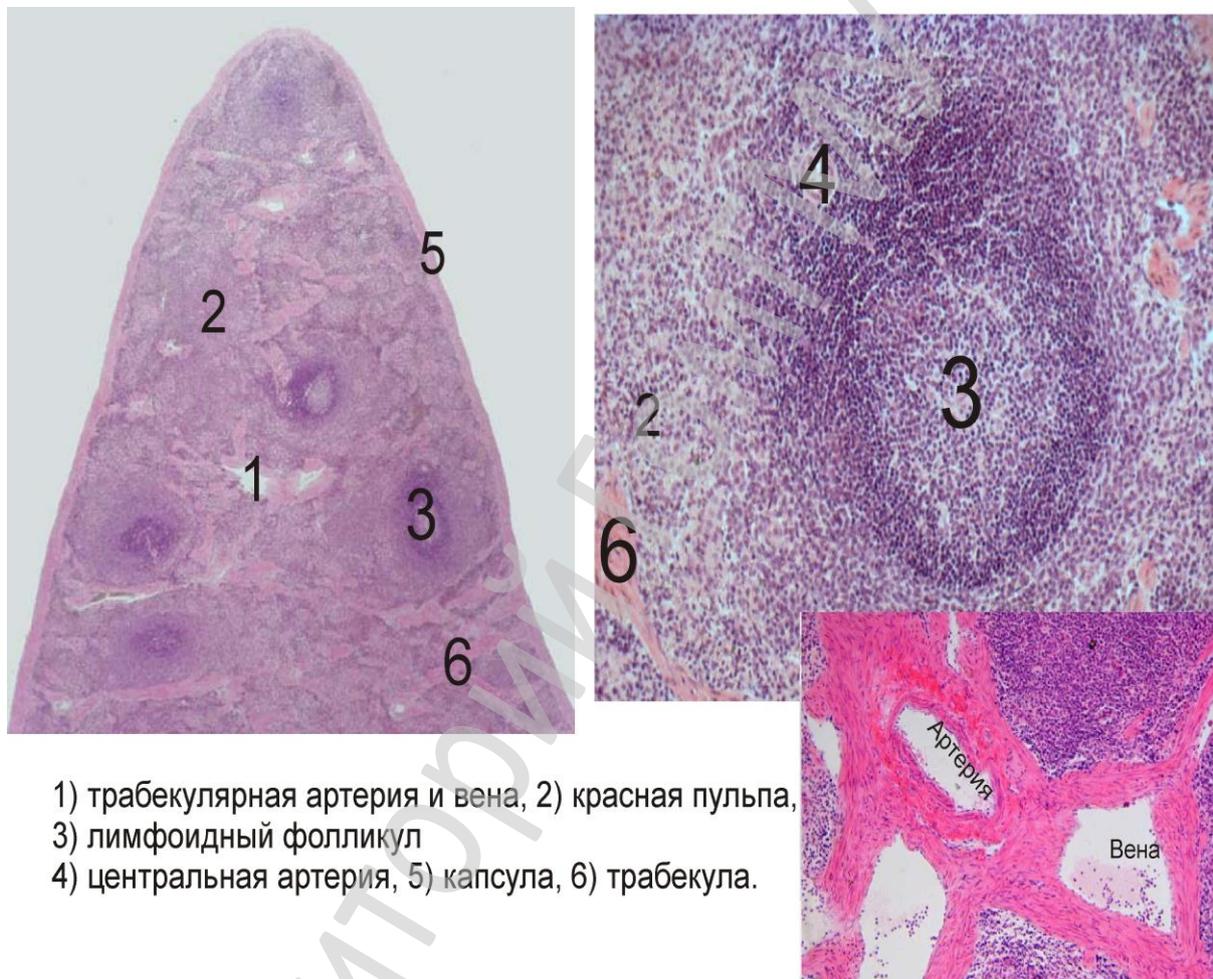
Т-хелперы направляются в узелок и активируют В-лимфоциты, которые в герминативном центре активно делятся (В-лимфобласты). По мере созревания В-лимфоциты и плазмциты переходят в мантию. Дозревание плазмцитов и выработка ими антител происходит в **пульпарных тяжах красной пульпы**.

Лишь 2 % антигенов, попавших во внутреннюю среду, достигает селезенки и вызывают в ней иммунную реакцию, 98 % — задерживается и обезвреживается лимфоузлами.

Красная пульпа. Представлена многочисленными сосудами (синусами) и селезеночными (пульпарными) тяжами — это участки между синусами, которые образованы ретикулярной тканью, содержат форменные элементы крови, плазмциты.

- Здесь заканчивают дифференцировку плазмциты.
- Это «кладбище» старых, патологических и поврежденных форменных элементов, которые здесь фагоцитируются.
- Здесь также моноциты дифференцируются в макрофаги, дифференцируются незрелые гранулоциты (т. е. селезенка еще и «нянька» незрелых форм) [33, 38, 45, 55].

На **препарате** селезенки (рисунок 39) можно различить красную и белую пульпу. В составе лимфоидного узелка видна центральная артерия, которая находится на его периферии. В соединительнотканых трабекулах заметны трабекулярные артерии и вены.



- 1) трабекулярная артерия и вена, 2) красная пульпа, 3) лимфоидный фолликул
4) центральная артерия, 5) капсула, 6) трабекула.

**Рисунок 39 — Строение селезенки
(Микропрепарат. Окраска гематоксилином-эозином)**

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных вариантов ответа

1. Нейтрофильные гранулоциты находятся в кровотоке около:

Варианты ответа:

- а) года;
- б) 8-12 часов;
- в) месяца;
- г) 120 дней;
- д) 1 час.

2. Миелоциты являются:

Варианты ответа:

- а) плюрипотентными;
- б) полипотентными, частично терминированными;
- в) унипотентными;
- г) дифференцирующимися;
- д) созревающими.

3. Метамиелоциты являются:

Варианты ответа:

- а) плюрипотентными;
- б) полипотентными, частично терминированными;
- в) унипотентными;
- г) дифференцирующимися;
- д) созревающими.

4. Монобласты являются:

Варианты ответа:

- а) плюрипотентными;
- б) полипотентными, частично терминированными;
- в) унипотентными;
- г) дифференцирующимися;
- д) созревающими.

5. Стволовые клетки крови являются:

Варианты ответа:

- а) плюрипотентными;
- б) полипотентными, частично терминированными;
- в) унипотентными;
- г) дифференцирующимися;
- д) созревающими.

6. КП-моногранулоцитов являются:

Варианты ответа:

- а) плюрипотентными;
- б) полипотентными, частично терминированными;
- в) унипотентными;
- г) дифференцирующимися;
- д) созревающими.

7. Тромбоциты в своих гранулах содержат:

Варианты ответа:

- а) факторы свертывания крови;
- б) кислую фосфатазу;
- в) серотонин;
- г) антитела.

8. При клеточном иммунитете эффекторными клетками являются:

Варианты ответа:

- а) В-лимфоциты;
- б) Т-лимфоциты цитотоксические;
- в) Т-лимфоциты супрессоры;
- г) Т-лимфоциты хелперы;
- д) плазмоциты.

9. Т-лимфоцит имеет:

Варианты ответа:

- а) гранулы, содержащие гепарин и гистамин;
- б) рецепторы к эритроцитам мыши;
- в) рецепторы к эритроцитам барана;
- г) гранулы, содержащие главный основной белок;
- д) гранулы, содержащие щелочную фосфатазу.

10. В-лимфоцит имеет:

Варианты ответа:

- а) гранулы, содержащие гепарин и гистамин;
- б) рецепторы к эритроцитам мыши;
- в) рецепторы к эритроцитам барана;
- г) гранулы, содержащие главный основной белок;
- д) гранулы, содержащие щелочную фосфатазу.

11. Нейтрофил имеет:

Варианты ответа:

- а) гранулы, содержащие гепарин и гистамин;
- б) рецепторы к эритроцитам мыши;

- в) рецепторы к эритроцитам барана;
- г) гранулы, содержащие главный основной белок;
- д) гранулы, содержащие щелочную фосфотазу.

12. Эозинофил имеет:

Варианты ответа:

- а) гранулы, содержащие гепарин и гистамин;
- б) рецепторы к эритроцитам мыши;
- в) рецепторы к эритроцитам барана;
- г) гранулы, содержащие главный основной белок;
- д) гранулы, содержащие щелочную фосфотазу.

13. Базофил имеет:

Варианты ответа:

- а) гранулы, содержащие гепарин и гистамин;
- б) рецепторы к эритроцитам мыши;
- в) рецепторы к эритроцитам барана;
- г) гранулы, содержащие главный основной белок;
- д) гранулы, содержащие щелочную фосфотазу.

14. Агглютиногены системы АВО имеются в плазмолеммах:

Варианты ответа:

- а) эритроцитов;
- б) лимфоцитов;
- в) тромбоцитов;
- г) гранулоцитов.

15. Иммунный контроль и защита обеспечиваются только:

Варианты ответа:

- а) Т-лимфоцитами;
- б) В-лимфоцитами;
- в) макрофагами;
- г) плазмоцитами;
- д) всеми названными клетками.

16. Т-киллеры содержат:

Варианты ответа:

- а) синтез антител;
- б) лизис клеток с антигенной информацией;
- в) выделение медиаторов, привлекающих макрофаги и гранулоциты;
- г) фагоцитоз клеток с антигенной информацией;
- д) выделение медиаторов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

17. Т-хелперы содержат:

Варианты ответа:

- а) синтез антител;
- б) лизис клеток с антигенной информацией;
- в) выделение медиаторов, привлекающих макрофаги и гранулоциты;
- г) фагоцитоз клеток с антигенной информацией;
- д) выделение медиаторов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

18. Т-супрессоры содержат:

Варианты ответа:

- а) синтез антител;
- б) лизис клеток с антигенной информацией;
- в) выделение медиаторов, привлекающих макрофаги и гранулоциты;
- г) фагоцитоз клеток с антигенной информацией;
- д) выделение медиаторов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

19. В-лимфоциты содержат:

Варианты ответа:

- а) синтез антител;
- б) лизис клеток с антигенной информацией;
- в) выделение медиаторов, привлекающих макрофаги и гранулоциты;
- г) фагоцитоз клеток с антигенной информацией;
- д) выделение медиаторов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

20. Т-лимфоциты в реакции гиперчувствительности замедленного типа отвечают за:

Варианты ответа:

- а) синтез антител;
- б) лизис клеток с антигенной информацией;
- в) выделение медиаторов, привлекающих макрофаги и гранулоциты;
- г) фагоцитоз клеток с антигенной информацией;
- д) выделение медиаторов, влияющих на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.

21. Выберите морфо-функциональные признаки эозинофила:

Варианты ответа:

- а) ядро из 2–3 сегментов;
- б) оксифильная зернистость;

- в) способность к фагоцитозу;
- г) способность инактивировать гистамин и анафилактиксин.

22. Гранулы эозинофильного гранулоцита содержат все перечисленное, кроме:

Варианты ответа:

- а) гистаминазы;
- б) основного белка;
- в) пероксидазы;
- г) гидролитических ферментов;
- д) гистамина.

23. По лейкоцитарной формуле число сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов составляет:

Варианты ответа:

- а) 0–0,5;
- б) 50–70;
- в) 1–5;
- г) 6–8;
- д) 20–35.

24. По лейкоцитарной формуле число юных нейтрофильных гранулоцитов составляет:

Варианты ответа:

- а) 0;
- б) 50–70;
- в) 1–5;
- г) 6–8;
- д) 20–35.

25. По лейкоцитарной формуле число лимфоцитов составляет:

Варианты ответа:

- а) 0–0,5;
- б) 50–70;
- в) 1–5;
- г) 6–8;
- д) 20–35.

26. По лейкоцитарной формуле число моноцитов составляет:

Варианты ответа:

- а) 0–0,5;
- б) 50–70;
- в) 1–5;

- г) 6–8;
- д) 20–35.

27. По лейкоцитарной формуле число эозинофилов составляет:

Варианты ответа:

- а) 0–0,5;
- б) 50–70;
- в) 1–5;
- г) 6–8;
- д) 20–35.

28. Стволовые кроветворные клетки характеризуются:

Варианты ответа:

- а) полипотентностью;
- б) высокой пролиферативной активностью;
- в) способностью к самоподдержанию;
- г) чувствительностью к гемопоезинам.

29. Зернисто-сетчатые структуры в ретикулоцитах являются:

Варианты ответа:

- а) остатками РНК;
- б) остатками ДНК;
- в) гранулами гемоглобина;
- г) центриолями;
- д) формирующимся цитоскелетом.

30. Промиелоцит имеет признаки:

Варианты ответа:

- а) крупное округлое ядро, азурофильная зернистость;
- б) маленькое гиперхромное ядро, оксифильная цитоплазма;
- в) гиперхромное ядро, базофильная цитоплазма;
- г) округлое ядро, нейтрофильные гранулы;
- д) ядро бобовидное, нейтрофильные гранулы.

31. Нейтрофильный миелоцит имеет признаки:

Варианты ответа:

- а) крупное округлое ядро, азурофильная зернистость;
- б) маленькое гиперхромное ядро, оксифильная цитоплазма;
- в) гиперхромное ядро, базофильная цитоплазма;
- г) округлое ядро, нейтрофильные гранулы;
- д) ядро бобовидное, нейтрофильные гранулы.

32. Нейтрофильный метамиелоцит имеет признаки:

Варианты ответа:

- а) крупное округлое ядро, азурофильная зернистость;
- б) маленькое гиперхромное ядро, оксифильная цитоплазма;
- в) гиперхромное ядро, базофильная цитоплазма;
- г) округлое ядро, нейтрофильные гранулы;
- д) ядро бобовидное, нейтрофильные гранулы.

33. Базофильный эритробласт имеет признаки:

Варианты ответа:

- а) крупное округлое ядро, азурофильная зернистость;
- б) маленькое гиперхромное ядро, оксифильная цитоплазма;
- в) гиперхромное ядро, базофильная цитоплазма;
- г) округлое ядро, нейтрофильные гранулы;
- д) ядро бобовидное, нейтрофильные гранулы.

34. Оксифильный эритробласт имеет признаки:

Варианты ответа:

- а) крупное округлое ядро, азурофильная зернистость;
- б) маленькое гиперхромное ядро, оксифильная цитоплазма;
- в) гиперхромное ядро, базофильная цитоплазма;
- г) округлое ядро, нейтрофильные гранулы;
- д) ядро бобовидное, нейтрофильные гранулы.

35. Выберите морфологические признаки моноцита:

Варианты ответа:

- а) базофильная цитоплазма;
- б) бобовидное ядро;
- в) азурофильные гранулы;
- г) оксифильные гранулы.

36. Гепарин содержится в гранулах:

Варианты ответа:

- а) нейтрофилов;
- б) базофилов;
- в) эозинофилов;
- г) моноцитов;
- д) тромбоцитов.

37. Начало эмбрионального гемопоэза у человека в красном костном мозге:

Варианты ответа:

- а) 3 недели;
- б) 6 недель;
- в) 8,5–10 недель;

- г) 11–12 недель;
- д) 12–13 недель.

38. Начало эмбрионального гемопоэза у человека в печени:

Варианты ответа:

- а) 3 недели;
- б) 6 недель;
- в) 8,5–10 недель;
- г) 11–12 недель;
- д) 12–13 недель.

39. Начало эмбрионального гемопоэза у человека в желточном мешке:

Варианты ответа:

- а) 3 недели;
- б) 6 недель;
- в) 8,5–10 недель;
- г) 11–12 недель;
- д) 12–13 недель.

40. Начало эмбрионального гемопоэза у человека в селезенке:

Варианты ответа:

- а) 3 недели;
- б) 6 недель;
- в) 8,5–10 недель;
- г) 11–12 недель;
- д) 12–13 недель.

41. Начало эмбрионального гемопоэза у человека в тимусе:

Варианты ответа:

- а) 3 недели;
- б) 6 недель;
- в) 8,5–10 недель;
- г) 11–12 недель;
- д) 12–13 недель.

42. При первичном иммунном ответе происходит:

Варианты ответа:

- а) распознавание антигена лимфоцитами;
- б) клонирование лимфоцитов;
- в) дифференцировка эффекторных клеток;
- г) образование клеток памяти [63].

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

№ вопроса	Правильный ответ						
1	б	12	г	23	б	34	б
2	г	13	а	24	а	35	а, б, в
3	д	14	а, б, в	25	д	36	б
4	в	15	д	26	г	37	г
5	а	16	б	27	в	38	б
6	б	17	д	28	а, в	39	а
7	а, б, в	18	д	29	а	40	д
8	б	19	а	30	а	41	в
9	в	20	в	31	г	42	а, б, в, г
10	б	21	а, б, в, г	32	д		
11	д	22	д	33	в		

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Кровь

1. При анализе крови больного обнаружено стойкое снижение количества эритроцитов. Как называется это явление?

2. На препарате вы видите два лейкоцита с гранулами в цитоплазме. У одного из них ядро состоит из двух сегментов, у другого — из пяти. Какие дополнительные сведения вам нужны, чтобы дать заключение о типах клеток?

3. При гетеротрансплантации органов обнаружено отторжение трансплантата. Какие клетки крови обеспечивают этот процесс?

4. При анализе крови больного обнаружено стойкое повышение количества всех форменных элементов. Как называется это явление?

5. В организме в результате трансформации возникла популяция раковых клеток. Какие клетки крови обнаружат и начнут атаковать уклонившиеся от нормального развития клетки? Как называется это явление?

6. У пациента в анализе кала обнаружены яйца гельминтов. Какие изменения в анализе крови стоит ожидать?

7. В лейкоцитарной формуле больного повышен процент сегментоядерных нейтрофилов, исчезли юные и палочкоядерные формы? Как называется это состояние лейкоцитарной формулы?

8. При анализе крови обнаружено 45 % нейтрофилов и 45 % лимфоцитов. Как можно оценить эти показатели? Какие дополнительные сведения необходимы для уточнения?

9. В лейкоцитарной формуле 25 % эозинофильных лейкоцитов. Как называется это явление? Какие возможные причины могут привести к таким изменениям?

10. В организме пациента начался острый гнойный воспалительный процесс. Какие изменения следует ожидать в анализе крови?

Кроветворение

1. В крови больного обнаружено повышенное число юных и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов. Как называется это состояние, и чем оно может быть обусловлено?

2. У больного при анализе крови обнаружено 10 % полихроматофильных эритроцитов. Какое можно сделать заключение по данному анализу? Как еще называются такие клетки? При каких состояниях происходит их увеличение?

3. В базофильном эритробласте подавлен синтез белка. Какой специфический белок не образуется и возможна ли дальнейшая дифференцировка клетки?

4. В эксперименте из красного костного мозга выделили клетки эритробластического ряда, в которых уже в основном закончен синтез гемоглобина. Какие клетки были выделены?

5. В эксперименте на мышах в раннем неонатальном периоде нарушили функцию тимуса. Какой вид гемопоэза пострадал?

6. Форменные элементы отделены от плазмы центрифугированием и помещены в питательную среду. Какие из них могут стать источником роста колоний?

7. В селезенку облученной мыши попала полустволовая клетка КОЕ-ГЭММ. Какого клеточного состава селезеночной колонии следует ожидать?

8. В условном эксперименте разделили стромальный и гемопоэтический компоненты миелоидной ткани красного костного мозга. Как это повлияет на процесс кроветворения?

9. У пациента нарушен процесс всасывания железа. Какой вид гемопоэза и в каком кроветворном органе пострадает?

10. В плазме крови больного обнаружено повышенное содержание иммуноглобулинов. Чем обусловлено образование иммуноглобулинов? Какие клетки ответственны за синтез иммунных тел? В каких органах осуществляется синтез?

ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУНОГЕНЕЗА

1. У больного в крови отмечен сдвиг лейкоцитарной формулы влево (увеличение числа молодых форм гранулоцитов). Об изменении функции какого кроветворного органа это свидетельствует?

2. На препарате кроме гемопоэтических клеток присутствуют эпителиальные. Какой орган кроветворения мы рассматриваем?

3. На препаратах четырех органов видны лимфоидные узелки. Кроме того, на одном из них присутствует многослойный плоский неороговевающий эпителий, на другом — однослойный призматический эпителий, на поверхности третьего видна серозная оболочка и узелки расположены по всей толще органа, на четвертом узелки находятся в корковом веществе. Какие это органы?

4. На многие неблагоприятные воздействия и заболевания тимус отвечает акцидентальной инволюцией. Чем она обусловлена? Какова судьба клеток, покинувших тимус?

5. В лимфатическом узле хорошо развита паракортикальная зона. Что можно сказать об активности его участия в иммунных процессах?

6. Больному с повышенной кровоточивостью рекомендована операция по удалению селезенки. Может ли жить человек без селезенки?

7. Животное после рождения поместили в стерильные условия. Могут ли в этой ситуации в периферических лимфоидных органах формироваться лимфоидные узелки с центрами размножения?

8. При пересадке органов в организме возникают защитные реакции, приводящие к гибели трансплантата? Какие клетки участвуют в реакции отторжения? В каких органах образуются эти клетки и почему?

9. Если у новорожденного удалить тимус, а затем сделать пересадку органа, то реакция отторжения не развивается. Объясните причину явления.

10. Огнестрельное ранение вызвало массивное кровотечение. Как это отразится на гемопоэтической активности красного костного мозга, количестве бластных клеток? Какие изменения произойдут в гемограмме? [28, 49, 53, 59, 61].

ЛИТЕРАТУРА

1. Aster, J. C. Pathophysiology of Blood Disorders: textbook / J. C. Aster, H. F. Bunn. — New York: McGraw-Hill Education, 2017. — 368 p.
2. Basophil activation test [Electronic resource] // Rafaels7. Using science to transform 'unknown unknowns' into 'known unknowns'. — Mode of access: <https://raphaels7.wordpress.com/tag/food>. — Date of access: 24.06.2020.
3. Blausen.com staff (2014). «Medical gallery of Blausen Medical 2014» [Electronic resource] // WikiJournal of Medicine 1 (2). — Mode of access : https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014. — Date of access: 24.06.2020.
4. Blood [Electronic resource] // Biology of humans. — Mode of access: <https://schoolbag.info/biology/humans/14.html>. — Date of access: 24.06.2020.
5. Blood [Electronic resource] // School of Anatomy and Human Biology. — The University of Western Australia. Blue Histology. — Mode of access: <https://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/corepages/Blood/Blood.htm>. — Date of access: 24.06.2020.
6. Bloom, W. A textbook of histology / W. Bloom, D.W. Fawcett. — W.B. Saunders Company, 1975. — P.1033.
7. Campbell Biology Australian and New Zealand Edition / J. B. Reece [et al.]. — Pearson. — Australia, 2015. — 1340 p.
8. Diny, N. L. Eosinophils in Autoimmune Diseases / N. L. Diny, R. R. Noel, D. Cihakova // Front. Immunol. — 2017. — № 8. — P. 484.
9. Early antibody research [Electronic resource] // What is biotechnology? — Mode of access : <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/exhibitions/milstein/antibodies/Cesar-Milsteins-early-antibody-research>. — Date of access: 24.06.2020.
10. Grafik, N. T-Cell Function and Migration / Nach einer Grafik von U. H. von Andrian, C. R. Mackay // NEJM. — 2000. — № 5. — P. 1025.
11. Mescher, A. L. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas / A. L. Mescher. — New York: McGraw Hill Education, 2016. — 525 p.
12. Normal bone marrow histology [Electronic resource] // Basic-medical key. Fastest basicmedical insight engine. — Mode of access: <https://basic-medicalkey.com/normal-bone-marrow-histology>. — Date of access: 24.06.2020.
13. McKenzie, S. B. Clinical Laboratory Hematology: Second Edition / S. B. McKenzie, J. L. Williams. — Boston: Pearson Education, 2010. — 1037 p. (Modified, with permission, from Thompson, A. R. Manual of Hemostasis and Thrombosis, 3rd ed. / A. R. Thompson, L. A. Harker. — Philadelphia: F. A. Davis, 1982. — 219 p.)
14. Rashidi, H. H. YtmatologyOutlines.com. An online textbook and atlas of hematology / H. H. Rashidi, J. C. Nguyen [Electronic re-

source] // HematologyOutlines.com. — Mode of access: http://hematologyoutlines.com/atlas_topics/146.html. — Date of access: 24.06.2020.

15. Rodak, B. F. Hematology: Clinical Principles and Applications / Bernadette F. Rodak // Hematopoiesis. — 4th (fourth) Edition. — Hardcover, 2012. — Chapter 7. — P. 42–43.

16. Ross, M. H. Histology. A text and atlas / M. H. Ross, W. Pawlina. — Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — 950 p.

17. Parham, P. The Immune System / P. Parham. — New York: Garland Science, 2014. — 532 p.

18. Thymus gland [Electronic resource] // Thymate™ and the body's healing process. — Mode of access: <https://www.thymate.com/anatomy/thymuspic.html>. — Date of access: 24.06.2020.

19. Vector — Human white blood cell Neutrophil [Electronic resource] // 123RF. — Mode of access: https://www.123rf.com/photo_30182866_stock-vector-human-white-blood-cell-neutrophil.html. — Date of access: 24.06.2020.

20. Алмазов, И. В. Атлас по гистологии и эмбриологии / И. В. Алмазов, Л. С. Сугулов. — М.: Медицина, 1978. — 543 с.

21. Арцішэўскі, А. А. Гісталагія з асновамі цыталогіі і эмбрыялогіі / А. А. Арцішэўскі. — Мінск: Тэхналогія, 2000. — 131 с.

22. Атлас микрофотографий. Органы кроветворения и иммунитета [Электронный ресурс] // Гистология в таблицах и схемах. — Режим доступа: <http://histol.ru/atlas/lymphoid.htm>. — Дата доступа: 24.06.2020.

23. Белозерова, Т. Ю. Теория и практика лабораторных гистологических исследований: метод. рекомендации для преподавателей по организации теоретических занятий [Электронный ресурс] / Т. Ю. Белозерова, Т. П. Зимина, А. Н. Афонин. — Издательство «Ridero», 2019. — 264 с.

24. Быков, В. Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / В. Л. Быков. — СПб.: СОТИС, 1998. — 520 с.

25. Быков, В. Л. Частная гистология человека / В. Л. Быков. — СПб.: СОТИС, 1999. — 300 с.

26. Гистология, цитология и эмбриология / Т. М. Студеникина [и др.]; под общ. ред. Т. М. Студеникиной. — Минск: Новое знание, 2013. — 574 с.

27. Гистология в вопросах и ответах / Б. А. Слука [и др.]; под общ. ред. Б. А. Слуки. — Мозырь: Белый ветер, 2001. — 331 с.

28. Гистология, цитология и эмбриология. Практикум: учеб. пособие / И. Л. Кравцова [и др.]; под общ. ред. И. Л. Кравцовой. — Гомель: ГомГМУ, 2018. — 232 с.

29. Гистология, цитология и эмбриология: Атлас / О. В. Волкова [и др.]; под ред. О. В. Волковой, Ю. К. Елецкого. — М.: Медицина, 1996. — 542 с.

30. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / Э. Г. Улумбеков [и др.]; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 408 с.
31. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / С. М. Зиматкин [и др.]; под ред. С. М. Зиматкина. — Минск: Выш. шк., 2012. — 462 с.
32. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / С. М. Зиматкин [и др.]; под ред. С. М. Зиматкина. — Гродно: ГрГМУ, 2016. — 415 с.
33. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю. И. Афанасьев [и др.]; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. — 6-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 798 с.
34. *Данилов, Р. К.* Гистология человека в мультимедиа / Р. К. Данилов, А. А. Клишов, Т. Г. Боровая. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. — 361 с.
35. *Данилов, Р. К.* Гистология: учебные материалы к лекциям и практическим занятиям / Р. К. Данилов, А. А. Клишов. — СПб.: ВМедА, 1995.
36. *Данилов, Р. К.* Общая и медицинская эмбриология / Р. К. Данилов, Т. Г. Боровая. — СПб.: СпецЛит., 2003. — 231 с.
37. *Елисеев, В. Г.* Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов / В. Г. Елисеев, Ю. И. Афанасьев, Е. Ф. Котовский. — М.: Медицина, 1970. — 399 с.
38. *Жункейра, Л. К.* Гистология: атлас / Л. К. Жункейра, Ж. Карнейро; под ред. В. Л. Быкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 571 с.
39. *Заварзин, А. А.* Основы сравнительной гистологии / А. А. Заварзин. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1985. — 400 с.
40. *Зиматкин, С. М.* Гистология, цитология и эмбриология: атлас учебных препаратов: учеб. пособие / С. М. Зиматкин. — Минск: Выш. шк., 2016. — 84 с.
41. *Зинчук, В. В.* Нормальная физиология. Краткий курс: учеб. пособие / В. В. Зинчук, О. А. Балбатун, Ю. М. Емельянчик; под ред. В. В. Зинчука. — 3-е изд., стер. — Минск: Выш. шк., 2014. — 431 с.
42. Иммунология и аллергология: учеб. пособие / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.
43. *Карлсон, Б.* Эмбриология по Пэттену: в 2 т. / Б. Карлсон. — М.: Мир, 1983. — 750 с.
44. *Клишов, А. А.* Гистогенез и регенерация тканей / А. А. Клишов. — Л.: Медицина, 1984. — 232 с.
45. *Клишов, А. А.* Гистология человека / А. А. Клишов. — Л.: ВМедА, 1989. — 367 с.
46. *Кнорре, А. Г.* Краткий очерк эмбриологии человека / А. Г. Кнорре. — М.: Медицина, 1967. — 267 с.
47. *Крстич, Р. В.* Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека / Р. В. Крстич. — СПб.: СОТИС, 2001. — 536 с.

48. *Кузнецов, С. Л.* Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкамбаров, В. Л. Горячкина. — М.: МИА, 2001. — 376 с.
49. Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии / Ю. И. Афанасьев [и др.]; под ред. Ю. И. Афанасьева. — М.: Высш. шк., 1990. — 399 с.
50. Ледянкина, О. В. Гематологические лабораторные исследования: учеб. пособие / О. В. Ледянкина, М. С. Пучкова, А. С. Фатьянова. — Свердлов: Свердловский областной медицинский колледж, 2016. — 81 с.
51. *Леонтьук, А. С.* Основы возрастной гистологии / А. С. Леонтьук, Б. А. Слука. — Минск: Выш. шк., 2000. — 407 с.
52. *Маргазин, В. А.* Клинические аспекты спортивной медицины: рук-во / В. А. Маргазин, Н. Н. Благова, Е. Е. Ачкасов. — СПб.: СпецЛит, 2014. — 462 с.
53. Методические разработки к практическим занятиям по частной гистологии для студентов медико-психологического факультета / Я. Р. Мацюк [и др.]; под общ. ред. Я. Р. Мацюка. — Гродно, 1999. — 68 с.
54. Молекулярная биология клетки (т. 1-3) / Б. Альбертс [и др.] — М.: Мир, 1994.
55. *Мяделец, О. Д.* Гистология, цитология и эмбриология человека. Часть II. Частная гистология: учебник / О. Д. Мяделец. — Витебск: ВГМУ, 2016. — 489 с.
56. *Мяделец, О. Д.* Курс лекций по частной гистологии / О. Д. Мяделец. — Витебск, 1995. — 257 с.
57. *Новикова, И. А.* Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / И. А. Новикова. — Минск: Тесей, 2011. — 392 с.
58. Препарат (мазок) крови человека [Электронный ресурс] // Студопедия. — Режим доступа: https://studopedia.ru/19_223917_preparat-mazok-krovi-cheloveka.html. — Дата доступа: 24.06.2020.
59. Прикладные аспекты гистологии в ситуационных задачах / Б. А. Слука [и др.]; под ред. Б. А. Слуки. — Минск: МГМИ, 1999. — 132 с.
60. *Ройт, А.* Иммунология / А. Ройт, Д. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Изд-во Мир, 2000. — 581 с.
61. Руководство по гистологии. В 2 т. Частная гистология органов и систем / Р. К. Данилов [и др.]; под ред. Р. К. Данилова, В. Л. Быкова, И. А. Одинцовой. — СПб.: СпецЛит., 2001. — Т. 2. — 735 с.
62. *Серебрякова, Е. В.* Химия биологически активных веществ / Е. В. Серебрякова. — Киров: Вятский государственный университет, 2014. — 39 с.
63. *Солодова, Е. К.* Тестовые задания по гистологии, цитологии и эмбриологии: учеб.-метод. пособие / Е. К. Солодова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 72 с.

64. Сонин, Н. И. Биология: учебник для 8 класса общеобразовательных учреждений / Н. И. Сонин, М. Р. Сапин. — М.: Изд-во Дрофа, 2012. — 287 с.

65. Структура тимуса в норме. Окраска гематоксилином и эозином [Электронный ресурс] // Белорусский государственный медицинский университет. Научно-исследовательская работа. — Режим доступа: <https://www.bsmu.by/page/3/876>. — Дата доступа: 24.06.2020.

66. Студеникина, Т. М. Эмбриология / Т. М. Студеникина, Б. А. Слука. — 2-е изд., перераб. и доп. — Минск: Харвест, 2009. — 304 с.

67. Фотостарение и восстановление кожи [Электронный ресурс] // Электроплазмафорез — инновационная технология восстановления проблемной кожи. — Режим доступа: <http://electroplazmaforez.com.ua/fotostarenie-i-vozstanovlenie-kozhi>. — Дата доступа: 24.06.2020.

68. Хэм, А. Гистология / А. Хэм, Д. Кормак. — М.: Мир, 1982–1983. — Т. 1–5. — 1354 с.

69. Эхиноциты [Электронный ресурс] // Medicine live. — Режим доступа: <https://medicine-live.ru/photo/2014/09/03/ehinocity.html>. — Дата доступа: 24.06.2020.

70. Юшканцева, С. И. Гистология, цитология и эмбриология. Краткий атлас / С. И. Юшканцева, В. Л. Быков. — СПб.: Изд-во «П-2», 2006. — 96 с.

Учебное издание

Шабалева Марина Александровна
Бондаренко Нина Юрьевна

**КРОВЬ. КРОВЕТВОРЕНИЕ.
ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ
И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ**

Учебно-методическое пособие

Редактор **Т. Ф. Рулинская**
Компьютерная верстка **Ж. И. Цырыкова**

Подписано в печать 13.09.2021.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Bookman Old Style».
Усл. печ. л. 4,88. Уч.-изд. л. 5,34. Тираж 332 экз. Заказ № 401.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.

Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.