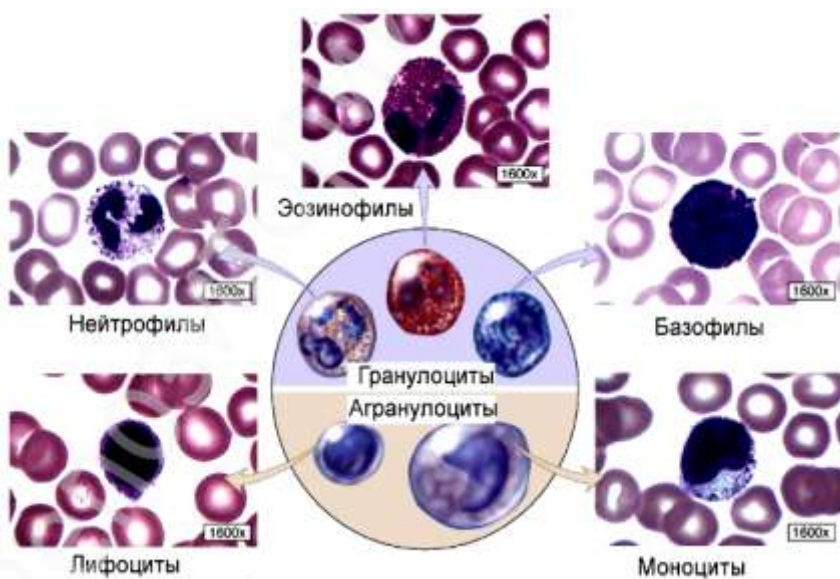
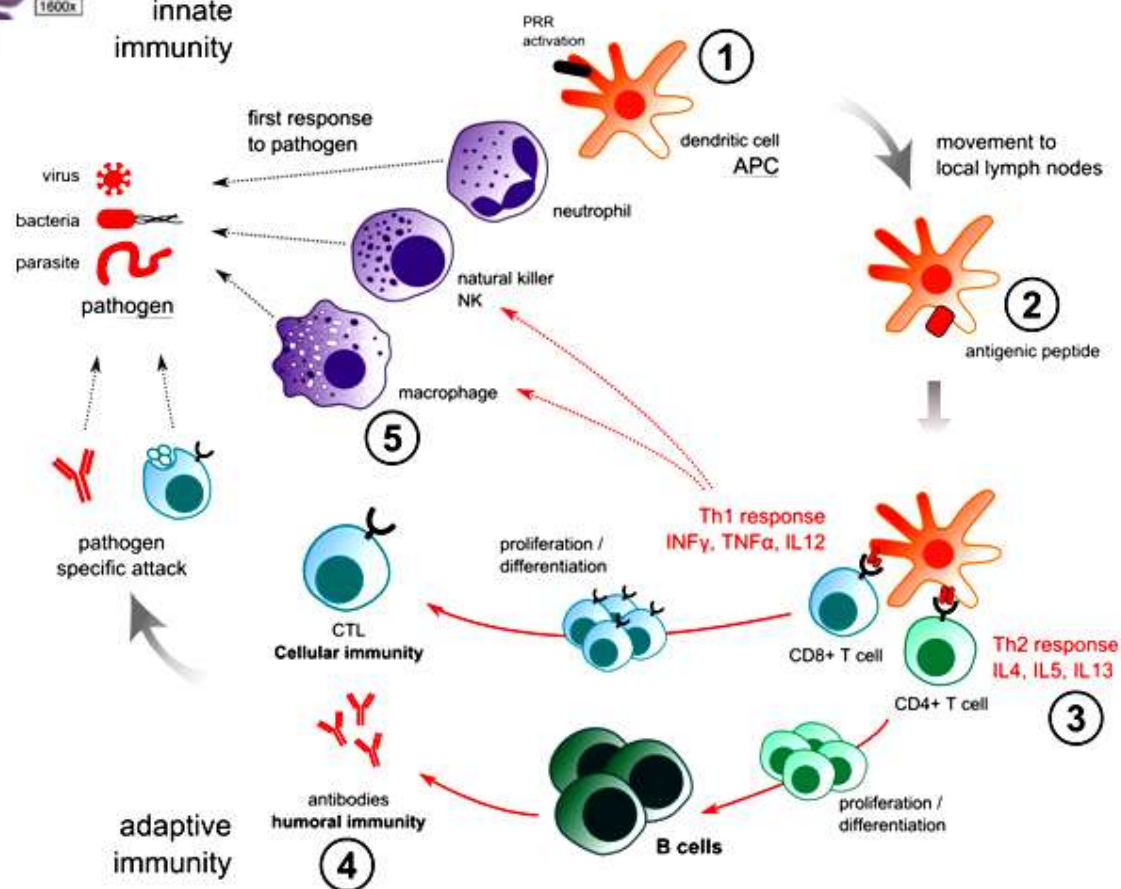


Иммунитет, его виды и механизмы. Лейкоциты.



innate
immunity



Иммунитет – свойство многоклеточной, целостной системы, выражающееся в способности идентифицировать и разрушать генетически чужеродные (в не зависимости от их патогенности) для макро-организма объекты – **антигены**.

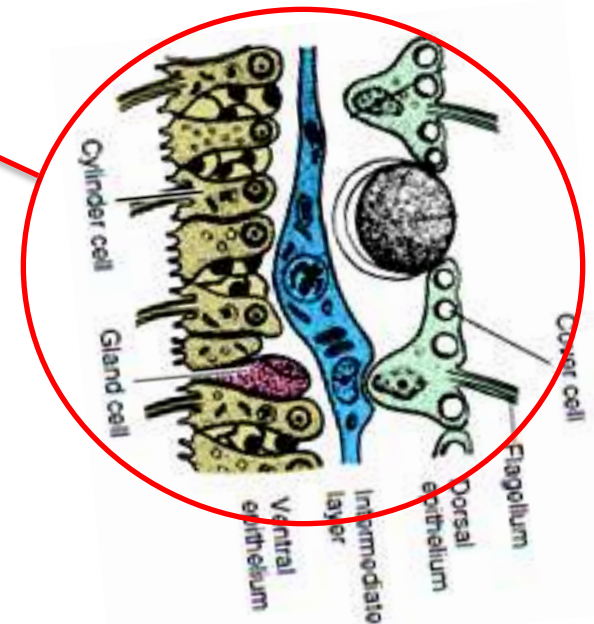
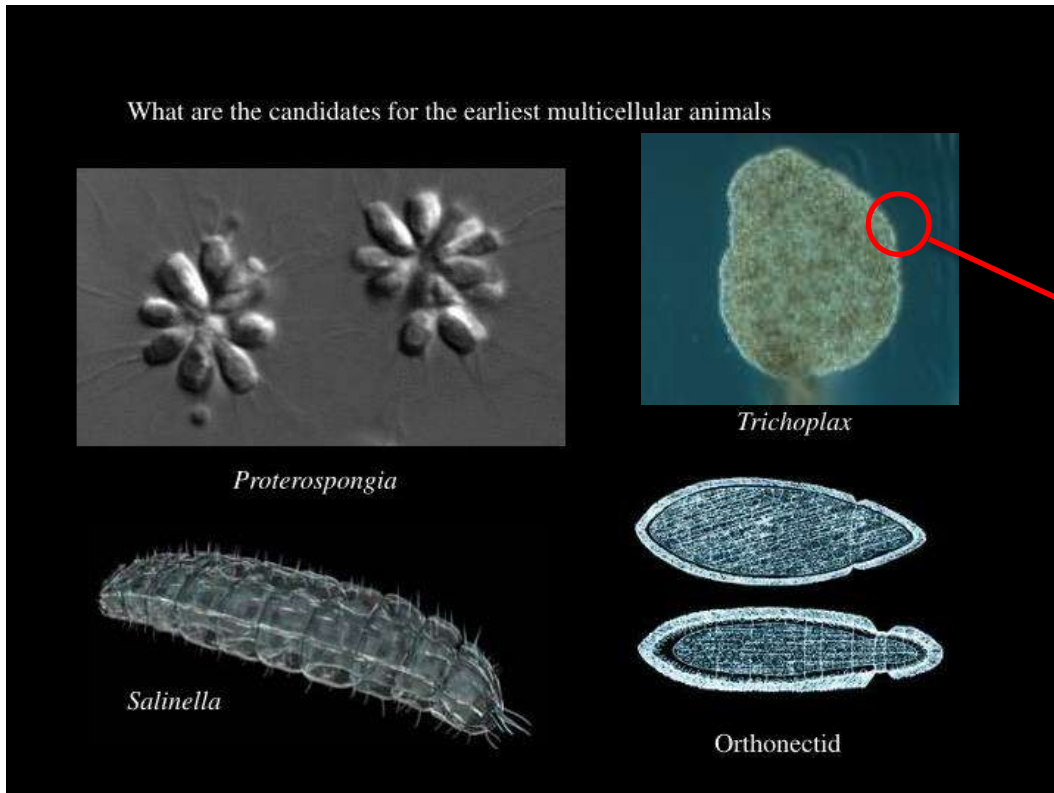
Что явилось причиной возникновения иммунитета?

(I) - возникновение **Metazoa (многоклеточные)** – автономные организмы, имеющих внутреннюю среду ограниченную барьером, отделяющим ее от окружения. Возникновение такого обособленного сообщества клеток, имеющего хотя бы элементарные интегрирующие системы и воспроизводящегося как единое целое, послужил достаточным основанием для

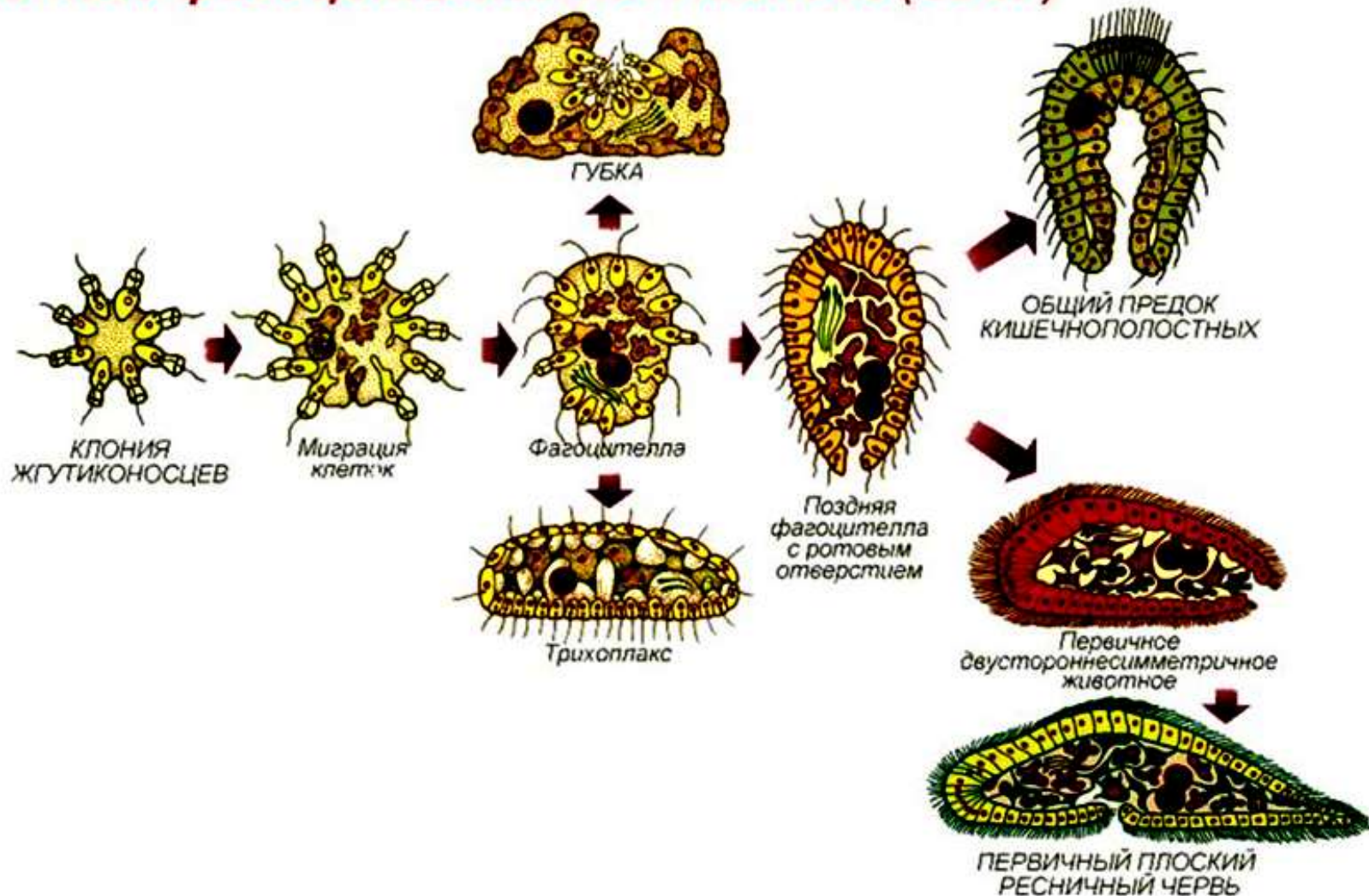
(II) возникновения “службы” поддержания клеточного и молекулярного постоянства внутренней среды. Такая “служба” и стала прообразом иммунной системы.

Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с. : ил.
ISBN 978-5-9704-1319-7

Самое простое животное Земли. У него нет рта, нет желудка, нет мышц, нет крови и нет вен. У него нет живота и спины. Он похож на плоский лист, который тоньше бумаги, – толщиной всего три клетки.

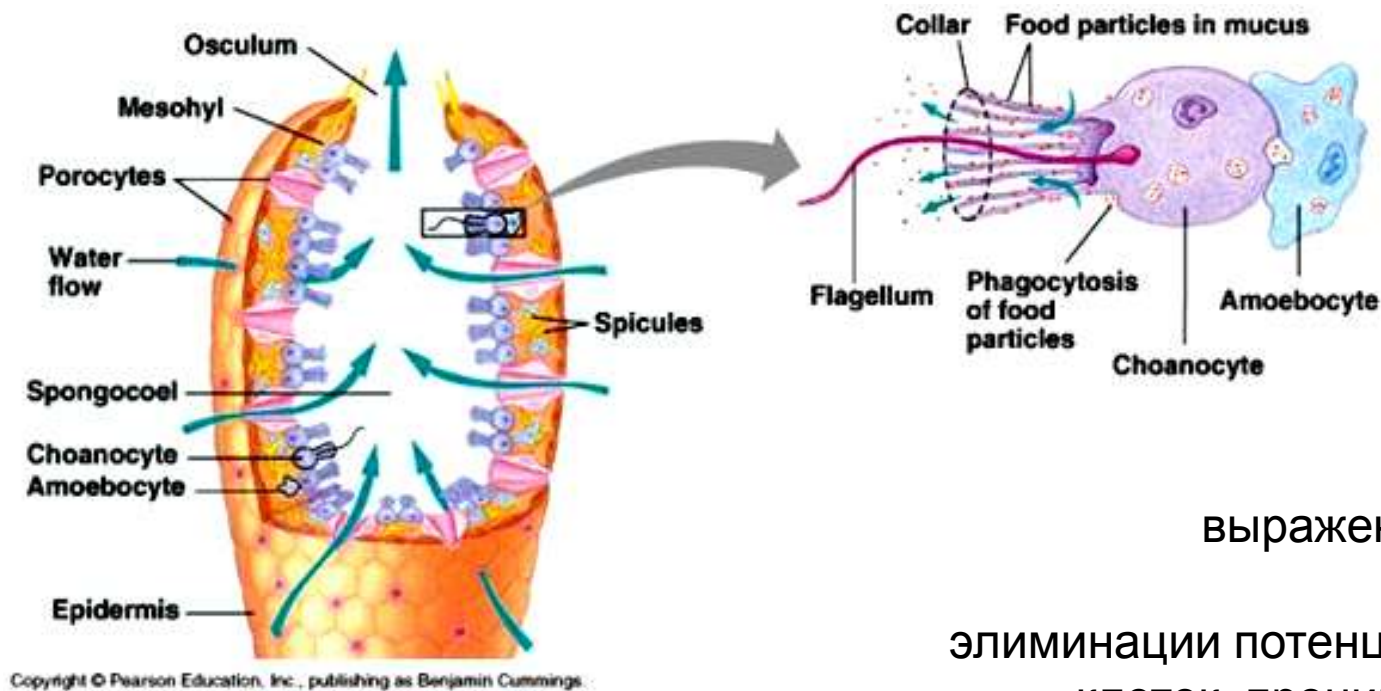


Гипотеза фагоцителлы А.В. Иванова (1967)



Предполагается, что на раннем этапе эволюции многоклеточных фагоцителлы, не имеющие рта и питающие только за счет фагоцитоза, оседали на дно. Подчеркнем, что на этом этапе фагоцителлы имели сформированные кинобласт и фагоцитобласт. Формы, перешедшие к неподвижному образу жизни, дали начало губкам. Другие формы фагоцителл, осевшие на дно, освоили ползающий образ жизни, приобрели способность к внеорганизменному пищеварению и дали начало **пластинчатым**.

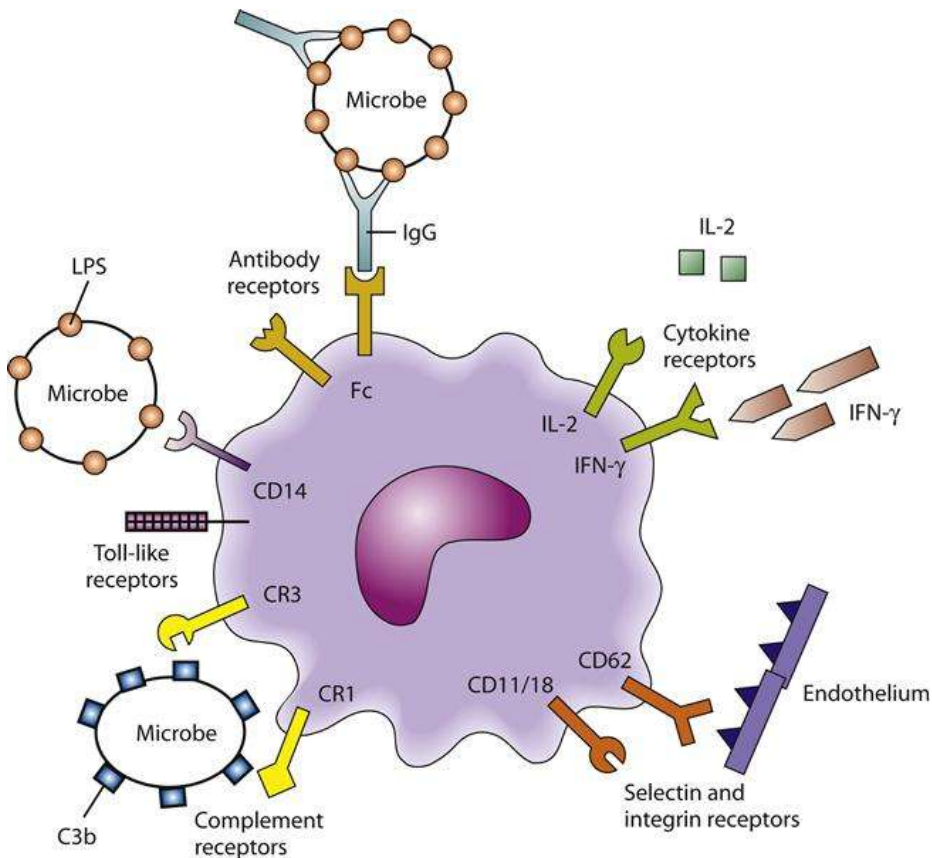
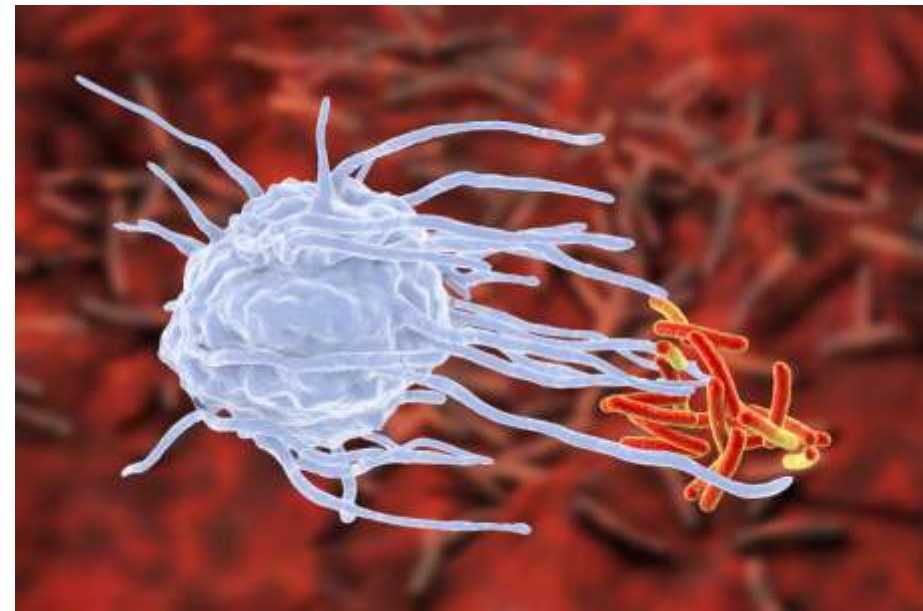
Появление клеток специализированных для обеспечения постоянства охраняемой внутренней среды путем ее освобождения от поступивших извне чужеродных агентов. Ими стали специализированные клетки **мезенхимального происхождения** - **подвижные амебоциты** - будущие фагоциты млекопитающих.



Они обладают
выраженной способностью к
фагоцитозу -
элиминации потенциально агрессивных
клеток, проникших во внутреннюю
среду организма.

Важное условие эффективной работы этого гомеостатического механизма - **способность одних клеток отличать другие - потенциально агрессивные, чужие клетки от собственных** – появление соответствующих распознающих систем.

(III) Возникновение рецепторов, позволяющих “опознать” чужое - стало третьим основополагающим событием на пути формирования иммунитета (после возникновения внутренней среды первых многоклеточных форм жизни и специализированных клеток-фагоцитов).

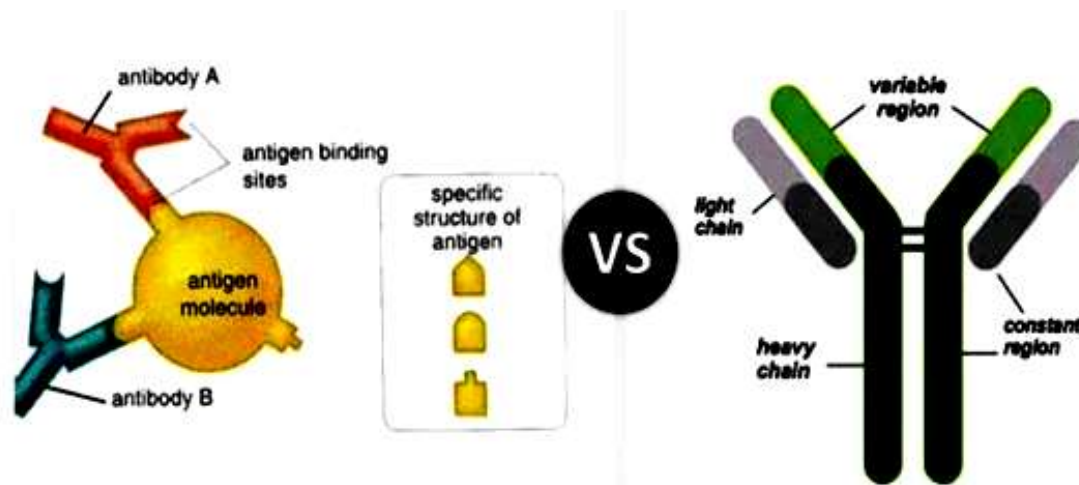


ИММУНИТЕТ

- это свойство многоклеточной целостной системы, выражающееся в способности идентифицировать и разрушать генетически чужеродные (в не зависимости от их патогенности) для макро-организма объекты - антигены (АГ).

ИММУННАЯ СИСТЕМА – совокупность лимфоидных органов, тканей, иммунокомпетентных клеток (лейкоцитов) и образуемых ими **антител**, обеспечивающих механизмы реализации иммунитета.

В основе иммунного ответа, как правило лежит реакция антиген-антитело с образованием соответствующего комплекса, в котором антиген обычно – **утрачивает свою биологическую активность.**



- **Антигенами** называются генетически чужеродные для данного конкретного организма вещества (высокомолекулярные соединения, как правило - белки и полисахариды – **антигенные детерминанты**), в том числе способные вызвать иммунный ответ.

Носителями таких чужеродных веществ будут бактерии, вирусы, грибы, трансплантаты, опухолевые (собственные) клетки макроорганизма.

Виды антигенов

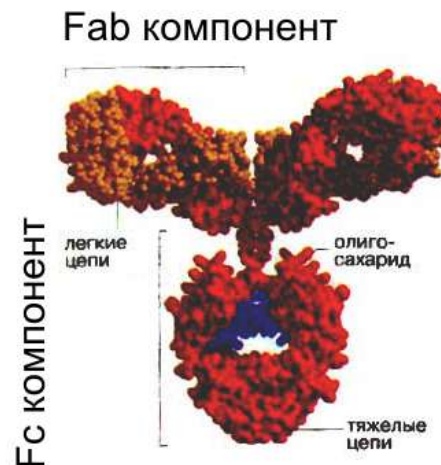
- По физико-химическим свойствам:
растворимые (бактериальные токсины); *корпускулярные* (частицы вирусов, бактериальные клетки, пыльца растений, эритроциты)
- По способности вовлекать в иммунный ответ Т-лимфоциты:
тимусзависимые (большинство природных антигенов)
тимуснезависимые (липополисахарид - ЛПС грамотрицательных бактерий, флагеллин бактерий)
- **Суперантигены** (бактериальные продукты-стафилококковые энтеротоксины, скарлатинозный токсин) - вызывают *избыточную активацию лимфоцитов*, взаимодействуя неспецифически (вне антигенсвязывающего центра) с АГ-распознающими рецепторами лимфоцитов

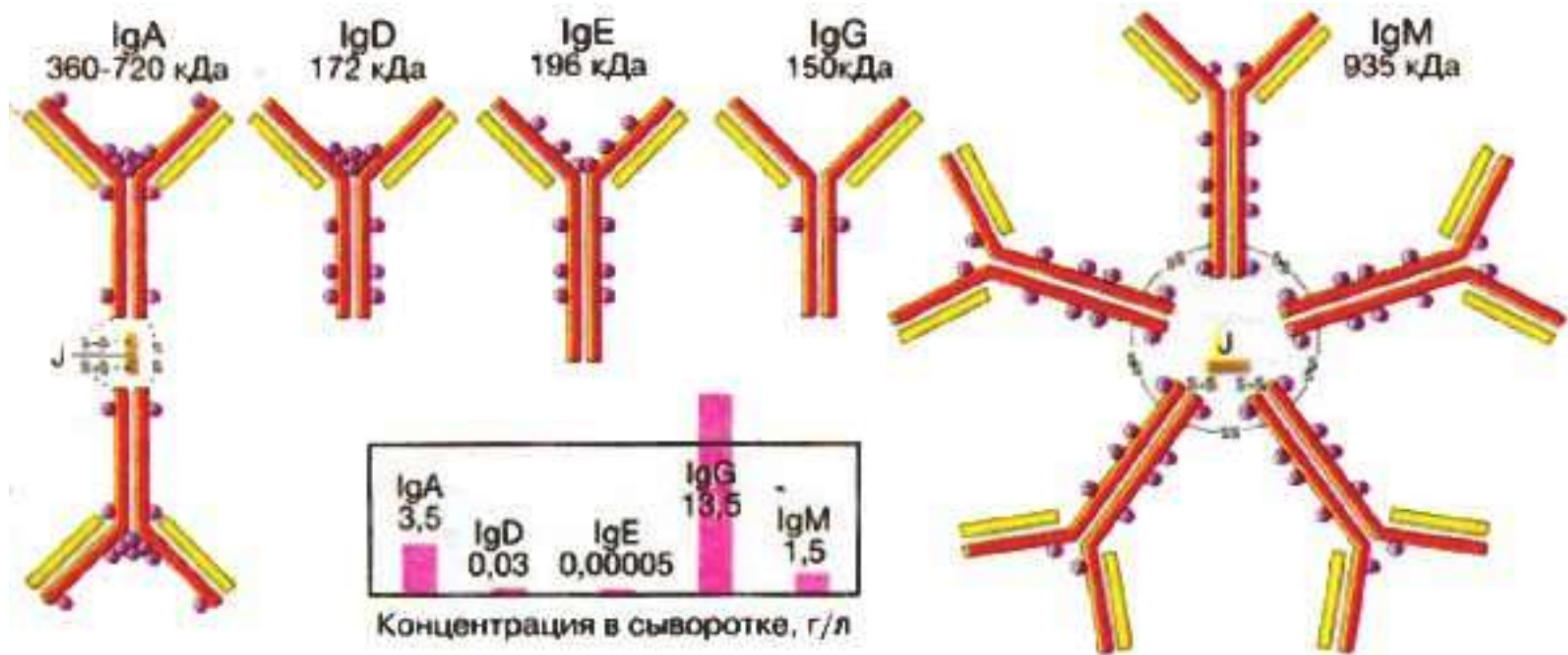
Антитела - иммуноглобулины крови

Гамма глобулины плазмы крови – пять изотипов IgA, IgG, IgE, IgD, IgM,

Молекула антитела имеет две основные функциональные области:

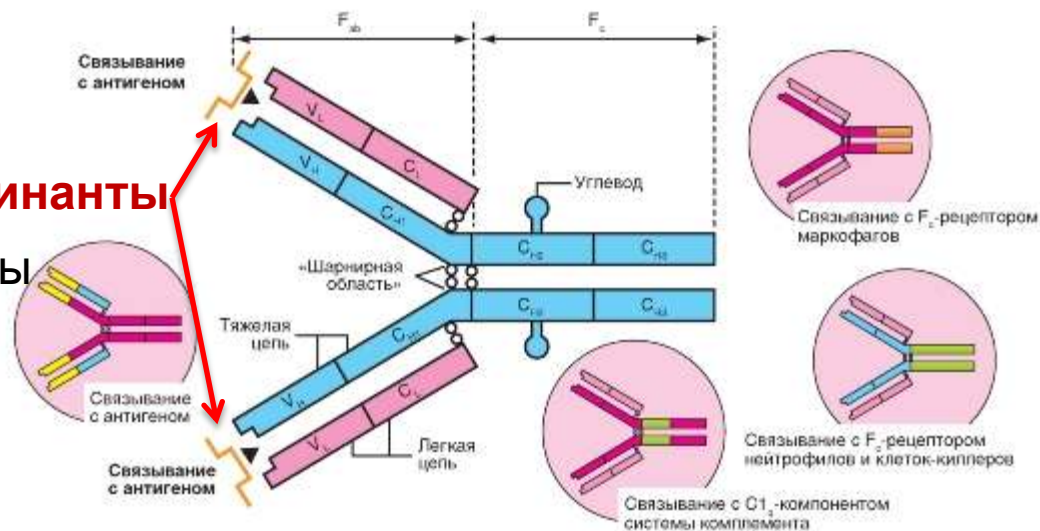
- одна из них вступает в контакт с элементами (клетками) иммунной системы (Fc конец),
- другая предназначена для связывания с конкретным участком антигена - функция внешнего распознавания (Fab участок) - ***антигенсвязывающий центр***.





антигенные детерминанты

как правило - белки и полисахариды



Свойства антител

специфичность - способность взаимодействовать только с комплементарным антигеном.

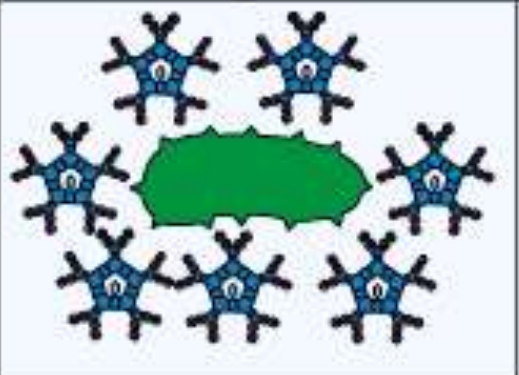
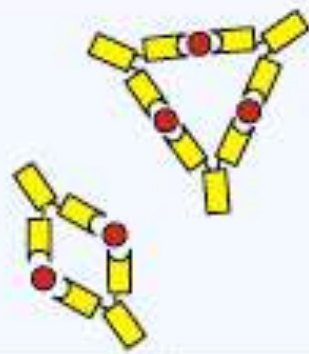
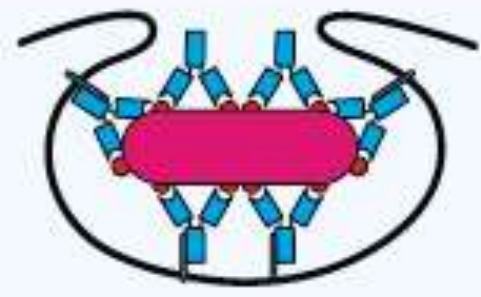
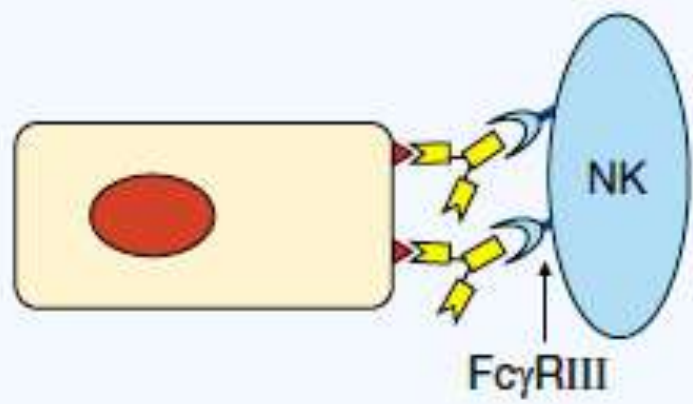
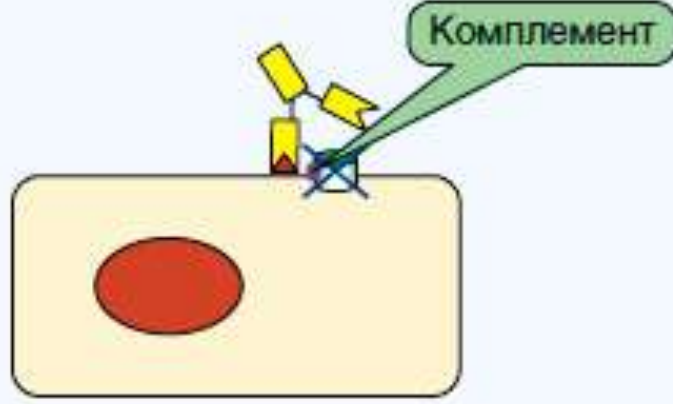
валентность - это количество антидетерминант в молекуле антитела; как правило они бивалентны, хотя существуют 5- и 10-валентные антитела.

аффинность - прочность связи между детерминантами антигена и антидетерминантами антитела.

авидность характеризует прочность связи антигена с антителом в реакции антиген-антитело (определяется аффиннитетом и валентностью антигена).

Функции антител

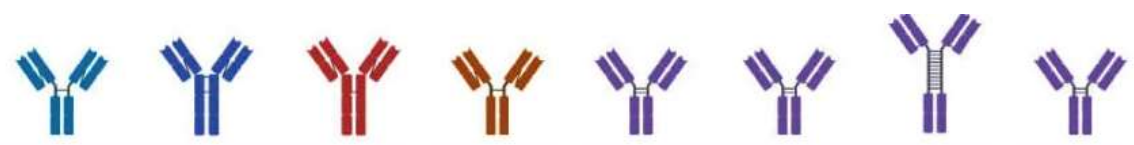
- Специфическое связывание АГ Fab-фрагментом АТ, образование иммунного комплекса (АГ+АТ)
- Связывание комплекса АГ-АТ с макрофагами и нейтрофилами, экспрессирующими на поверхности Fc-рецепторы, и последующая активация фагоцитоза (опсонизация)
- Активация системы комплемента (по классическому пути) и комплемент - опосредованный лизис бактериальной клетки
- Нейтрализация токсинов
- Антителозависимая клеточная цитотоксичность, опосредуемая через Fc-рецепторы на натуральных киллерах (NK-клетки) и запускающая перфорин-гранзимовый механизм цитотоксичности, с уничтожением клетки-мишени
- Связывание комплекса АГ (аллерген) - АТ (IgE) с тучными клетками и базофилами, экспрессирующими на поверхности Fc-рецепторы, последующая дегрануляция этих клеток и высвобождение медиаторов воспаления (гистамин, лейкотриены, простагландины, цитокины)
- Нейтрализация вирусов

1. Нейтрализация		2. Опсонизация, стимулирующая фагоцитоз
микроба	токсина	
		
3. Опсонизация, стимулирующая антителозависимую клеточную цитотоксичность		4. Комплементзависимый цитолиз
		

Основные механизмы действия антител. .

Возможные последствия образования комплекса антиген-антитело

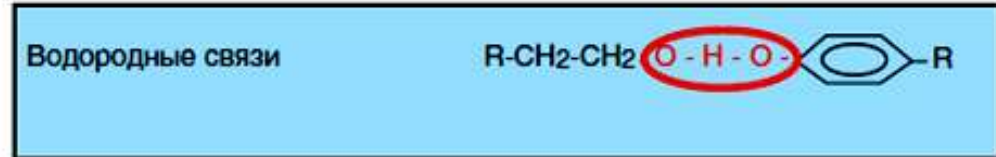
(кооперация разных систем иммунитета)



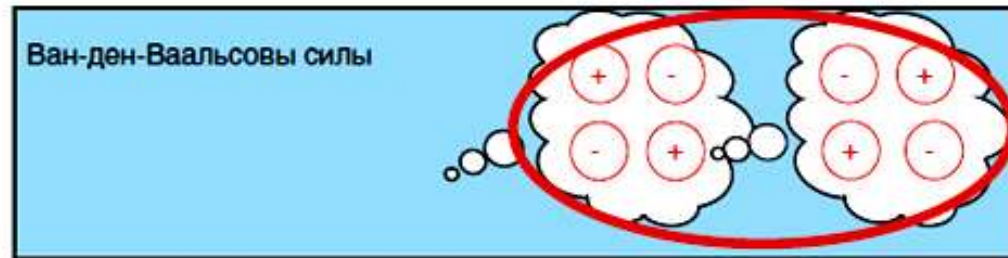
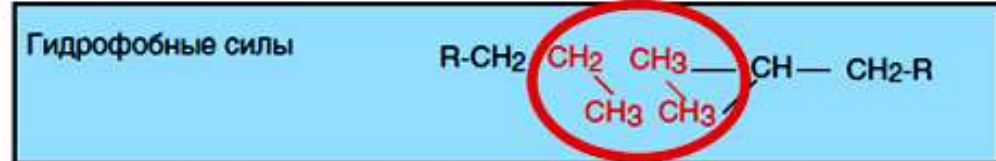
Functional activity	IgD	IgE	IgM	IgA	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
нейтрализация	---	---	+	++	++	++	++	++
опсонизация	---	---	+	+	+++	---	++	+
Усиление активности NK клеток	---	---	---	---	++	---	++	---
Усиление активности тучных клеток	---	+++	---	---	+	---	+	---
Усиление активности системы комплимента	---	---	+++	+	++	+	+++	---

Нековалентные (очень слабые) связи обеспечивающие взаимодействие антигена с антителом без образования общих электронных пар.

Убываю пропорционально квадрату расстояния.



Убываю пропорционально 7 степени расстояния.

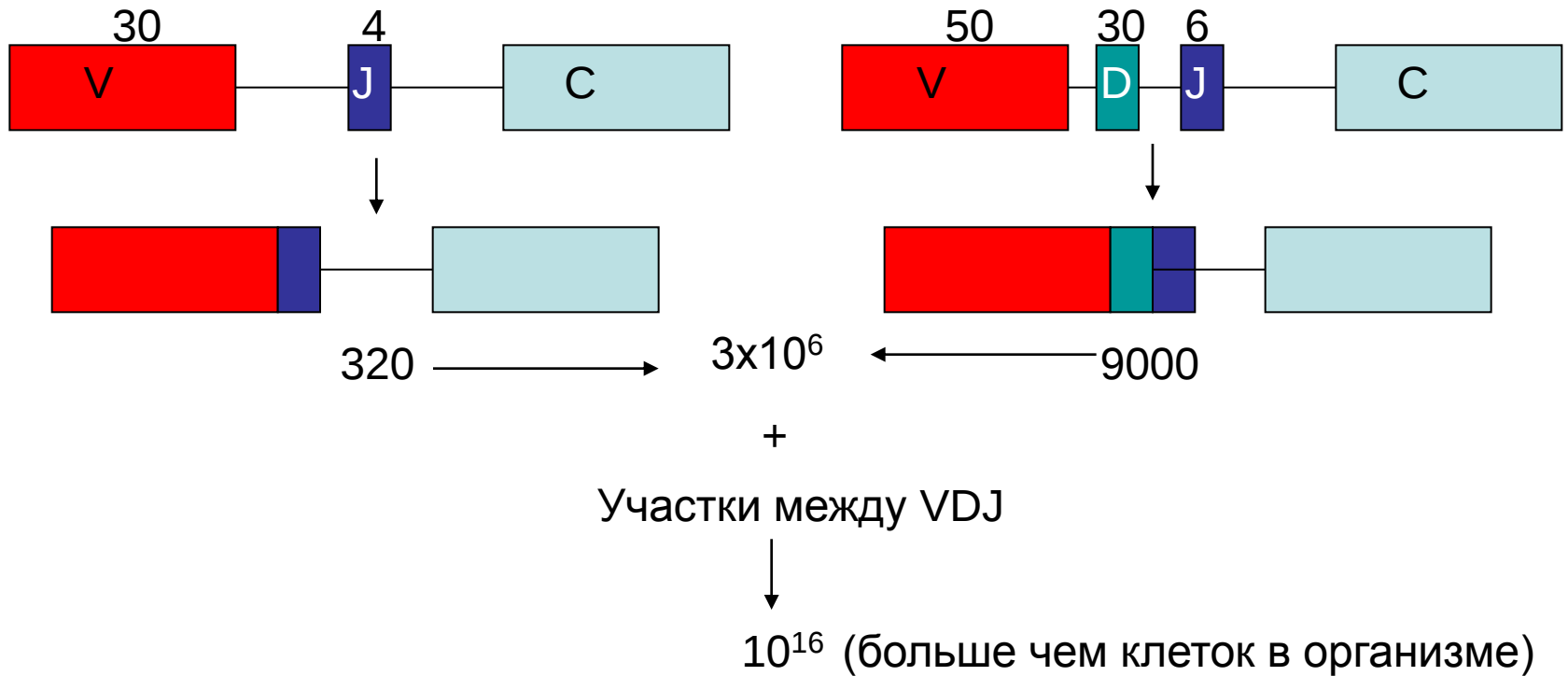


Такие маленькие расстояния между молекулами могут быть достигнуты только при высокой комплементарности эпитопа антигена (детерминанта) и паратопа антитела.

Иммунная система млекопитающих и человека потенциально способна к идентификации любого антигена, отличающегося по одной или несколькими аминокислотным остаткам – детерминантам.

Гены Ig – эмбриональная конфигурация (120 генов):

Рекомбинация соматических генов



Гипер-мутагенез в V-генах Ig (в течении развития иммунного ответа)

Увеличение аффинности антител в 10^3 - 10^4 раз
(вторичный иммунный ответ)

ВИДЫ ИММУНИТЕТА

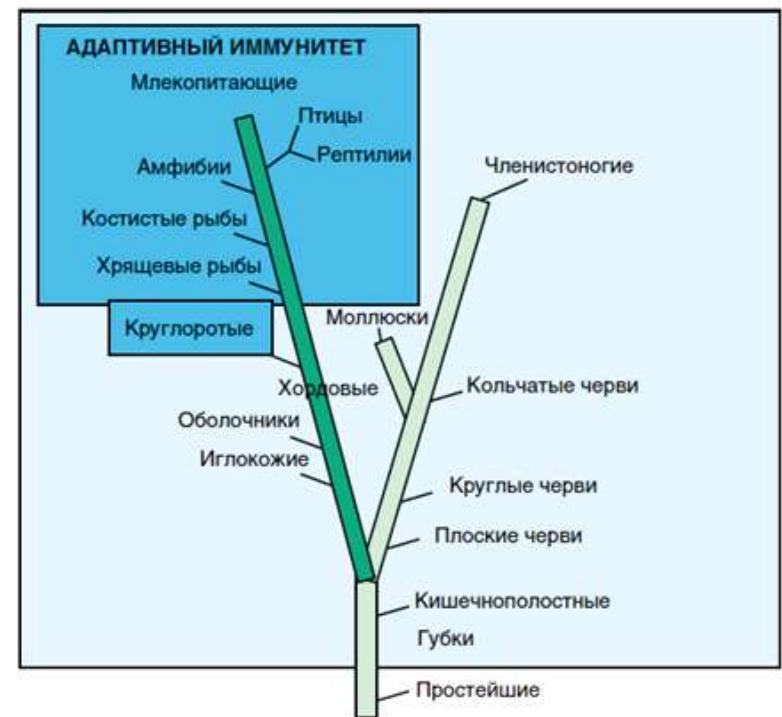
1. По характеру:

- Врожденный (неспецифический) `1,5 млрд лет;
- Приобретенный – адаптивный (специфический) (естественный или искусственный) `500 мл лет.

Развитие иммунной системы (врожденный иммунитет) и появление приобретенного (адаптивного иммунитета), обусловило возможность дальнейшей эволюции и усложнения многоклеточных организмов.

2. По природе чужеродного фактора:

- Неинфекционный
- Инфекционный
- Паразитарный



Филогенез врожденного и адаптивного иммунитета. На упрощенном филогенетическом древе (обозначены только те таксоны, у которых исследовали иммунитет) отмечены зоны действия врожденного и адаптивного иммунитета.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

КОСТНЫЙ МОЗГ

- Место созревания и дифференцировки (лейкоцитов) гранулоцитов
- Место созревания (антиген-независимой дифференцировки) В-лимфоцитов.
- Место созревания предшественников Т-лимфоцитов до стадии на которой они мигрируют в **тимус**.

ТИМУС

Место созревания (антиген-независимой дифференцировки) Т-лимфоцитов. (Позитивная и негативная селекция Т-лимфоцитов).
Продукция и секреция гормонов, необходимых для созревания Т-лимфоцитов).

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ ИММУНИТЕТА

СЕЛЕЗЕНКА

Место сохранения резерва циркулирующих (лейкоцитов) макрофагов и наивных Т и В лимфоцитов (до 25% из них 50% В-лимфотиты), в том числе клеток памяти. Маргинальная зона - локализация наивных дендритных клеток. Захват ими (фагоцитоз), переработка (процессинг) антигена, миграция в белую и красную пульпу и представление антигенов (антиген презентация) Т- и В- лимфоцитам, их активация, пролиферация, дифференцировка, продукция иммуноглобулинов (антител).

Отличительная особенность фагоцитов селезенки состоит в том, что они способны поглощать неопсонизированные микробные частицы, тогда как мононуклеарные фагоциты печени способны фагоцитировать только опсонизированные частицы.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ

Тоже, что и в селезенке, но для антигенов, транспортируемых по лимфатическим путям.

ЛЕЙКОЦИТЫ

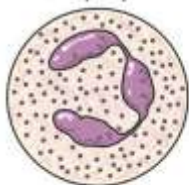
Общее количество: $4 - 9 \cdot 10^9$ /л (4000-9000 в 1 мкл)

ГРАНУЛОЦИТЫ (микрофаги):

Нейтрофилы (40 - 70%),
Базофилы (0 - 1%),
Эозинофилы (2 - 4%)

Гранулоцитарные лейкоциты

Нейтрофил



Эозинофил

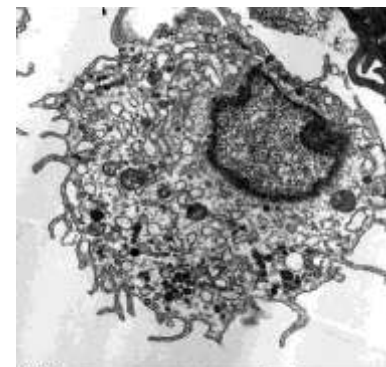
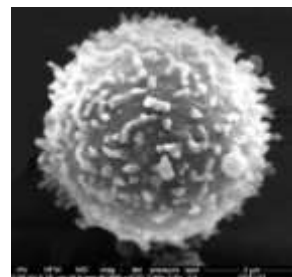


Базофил



АГРАНУЛОЦИТЫ:

Лимфоциты (20 - 40%) и моноциты (макрофаги) (2 - 10%)



1 мкм

Клеточные пулы

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

- костномозговой - 30%; зрелые клетки 3-4 дня
- циркулирующий - 20%; 4-30 часов
- способный к миграции в ткани.
- тканевой – 50%

Функции лейкоцитов

- **Защитная** – участие в иммунологических реакциях, в процессах свертывания крови и фибринолизе.
- **Регенеративная** – способствуют регенерации поврежденных тканей.
- **Транспортная** – транспортируют некоторые ферменты.

Основные свойства врожденного и адаптивного иммунитета

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

Основные типы иммунологического распознавания

Характеристика	Групповое (паттерновое)	Индивидуальное (антигенное)
Объект распознавания	Консервативные молекулярные структуры — образы патогенности	Антигенные эпитопы (в составе свободных молекул или встроенные в молекулы МНС)
Дискриминация «свое—чужое»	Совершенная, сложилась в филогенезе	Несовершенная, формируется в онтогенезе
Потребность в костимуляции	Нет	Есть
Время реализации эффекта	Немедленно	Требует времени (адаптивный иммунный ответ)
Связь с различными формами иммунитета	Связано с врожденным иммунитетом	Связано с адаптивным иммунитетом
Формирование генов рецепторов	Детерминированы генетически	Формируются в процессе дифференцировки клеток
Клетки, несущие рецепторы	Любые ядерные клетки (преимущественно миелоидные)	Только В- и Т-лимфоциты
Распределение на клетках	Все клетки в популяции экспрессируют одинаковые рецепторы	Клональное
Рецепторы	TLR, NLR, CLR, RIG, DAI, <i>Scavenger-рецепторы</i> , растворимые рецепторы	BCR (на В-клетках), TCR- $\gamma\delta$, (на $\gamma\delta$ T-клетках), TCR- $\alpha\beta$ (на $\alpha\beta$ T-клетках)

Барьерные ткани (кожа, ЖКТ, дыхательный тракт и т.п.), секретируемые ими вещества).

Реализуется

Врожденный иммунитет (неспецифический)	Приобретенный Иммунитет (специфический)
Гуморальный иммунитет - система комплимента, лизоцим, лектины, С-реактивный белок, интерфероны α и β и т.д.; Клеточный иммунитет - Гранулоциты; - Моноциты -макрофаги; - Тучные клетки; - Дендритные клетки; - NK-клетки	Гуморальный иммунитет - В (В1, В2) лимфоциты; Клеточный иммунитет - Т-лимфоциты ($\alpha\beta$ -Т-клетки экспрессирующие корцепторы CD4+ и CD8+ и $\gamma\delta$ — Т-клетки) - NK-клетки
Образы патогенности или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP).	Индивидуальные эпитопы антигенов; Стрессорные молекулы.

Распознается

Отличительные свойства врожденного иммунитета

- Является **главной системой (сенсором) распознавания «чужого»** (например, заражения патогенами) и **первой линией защиты**, развивающейся в течении нескольких минут и часов после проникновения патогена.
- Все компоненты врожденного иммунитета (клеточные, гуморальные) **передаются по наследству**, кодируются относительно небольшим количеством генов зародышевой линии и не меняются в течении жизни.
- Из-за ограниченности числа генов рецепторы (сенсоры) врожденного иммунитета (**Toll-подобные рецепторы TLR и др.**) распознают не индивидуальный патоген, а целые классы патогенов (все грамположительные, имеющие пептидогликан, все грамотрицательные, имеющие липополисахарид - ЛПС и др.).
- Клетки врожденного иммунитета **не образуют клонов, клеток-памяти**
- * Активация врожденного иммунитета служит обязательным **условием развития адаптивного иммунного ответа**
- Защищает все **виды живых существ**, в то время как адаптивный иммунитет есть только у высших позвоночных

- **humoral** (complement, lectins, lysozyme, C-reactive protein, INF α и β ect).
- **cellular** (phagocytes).

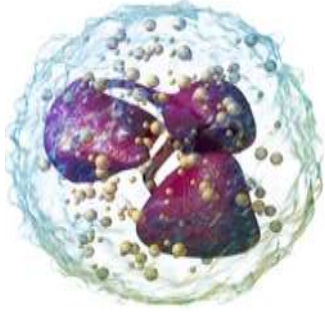
Механизмы распознавания «своего» и «чужого» на начальных этапах врожденного иммунитета

- **Цель распознавания** – раннее установление различий между патогенами и непатогенами
- **Кто распознает ?** – клетки **миеломоноцитарного ряда** (макрофаги, дендритные клетки-ДК, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, а также естественные киллеры-НК-клетки) и др.
- **Что распознается ?** – консервативные, общие для многих видов патогенных микроорганизмов структуры (или образцы -«паттерны») - **PAMP** (ЛПС, пептидогликаны, белок флагеллин и т.д.).
- **Чем распознают ?** – паттернраспознающими рецепторами (**PRR**) – молекулярные структуры распознавания различных типов микроорганизмов (Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-1, NOD-2, RIG и др.)

Паттерн-распознающие рецепторы к PAMP

Типы и виды рецепторов	Лиганды	Функции
Мембранные		
Толл-подобные рецепторы (TLR 1–11)	Образы патогенности (PAMP)	Активация клеток врожденного иммунитета
C-лектины	Углеводные остатки	Интернализация
Scavenger-рецепторы («мусорщики»)	Липопротейны, липополисахарид, липотейхоевая кислота, апоптотические клетки	Интернализация
Интегрины	Рецепторы из суперсемейства иммуноглобулинов, белки межклеточного матрикса	Адгезия, подвижность
Внутриклеточные		
NOD-подобные (NLR)	Пептидогликаны	Активация клеток врожденного иммунитета
RIG-подобные (RLR)	РНК	То же
DAI	ДНК	То же
Растворимые (секретируемые)		
Пентраксины	PAMP, иммуноглобулины, компонент комплемента C1q, полиэлектролиты, белки межклеточного матрикса, гепарин, гистоны	Активация комплемента, хемотаксис
Коллектины	Fc-Ig, углеводные остатки	Активация комплемента
Компоненты системы комплемента	Белки и полисахариды	Опсонизация, цитоллиз, хемотаксис и т.д.
Фиколины	TGF-β, мембранные белки, полисахариды	Опсонизация

ГРАНУЛОЦИТЫ:



Размер 12-15 мкм.

Нейтрофилы – содержат набор антибиотических белков (в гранулах двух типов).

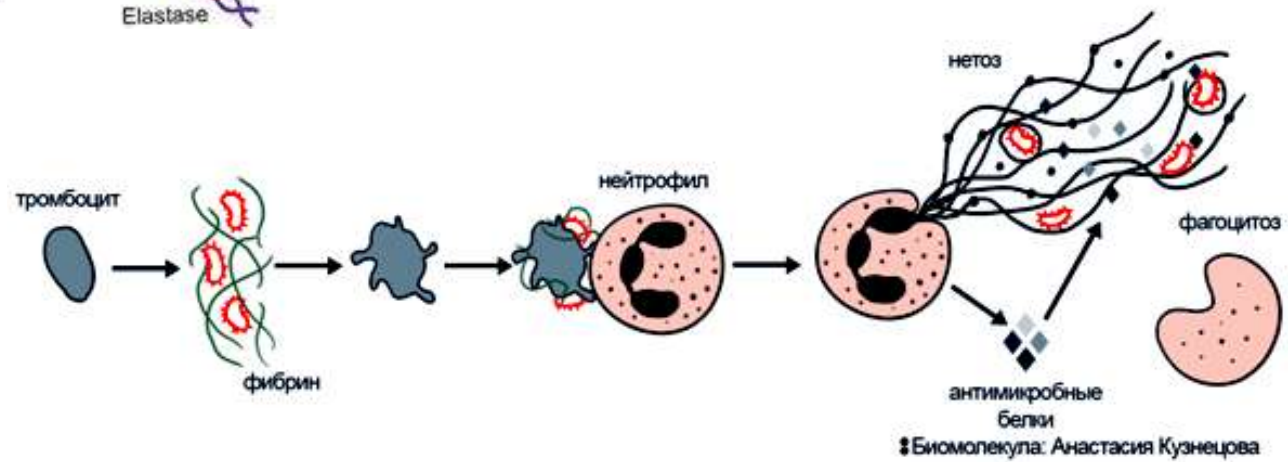
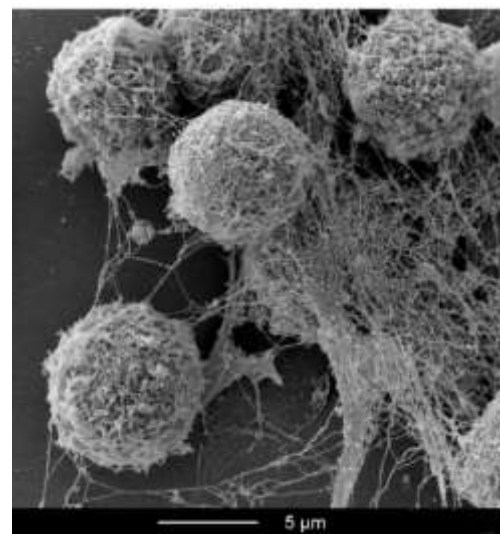
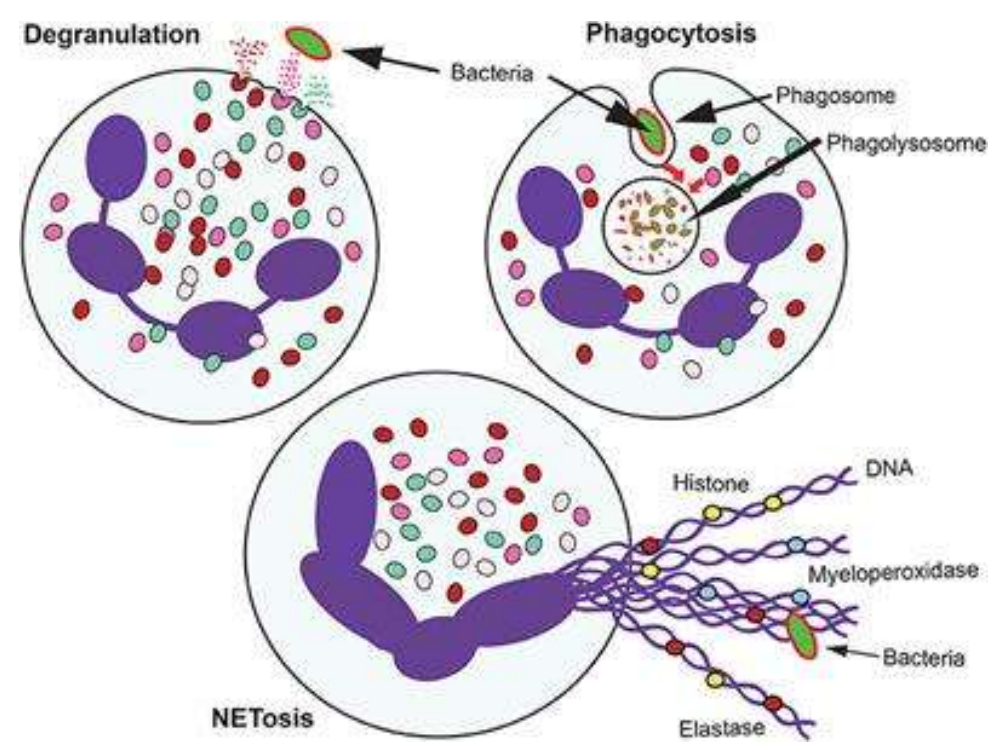
Азурофильные (первичные) - это лизосомы (кислые гидролазы, миелопероксидаза и **ЛИЗОЦИМ**).

Специфические (вторичные) - лактоферрин, антибиотические катионные белки - **дефензины**, сепроцидины, кателицидины и белки повышающие проницаемость мембраны бактериальных клеток.

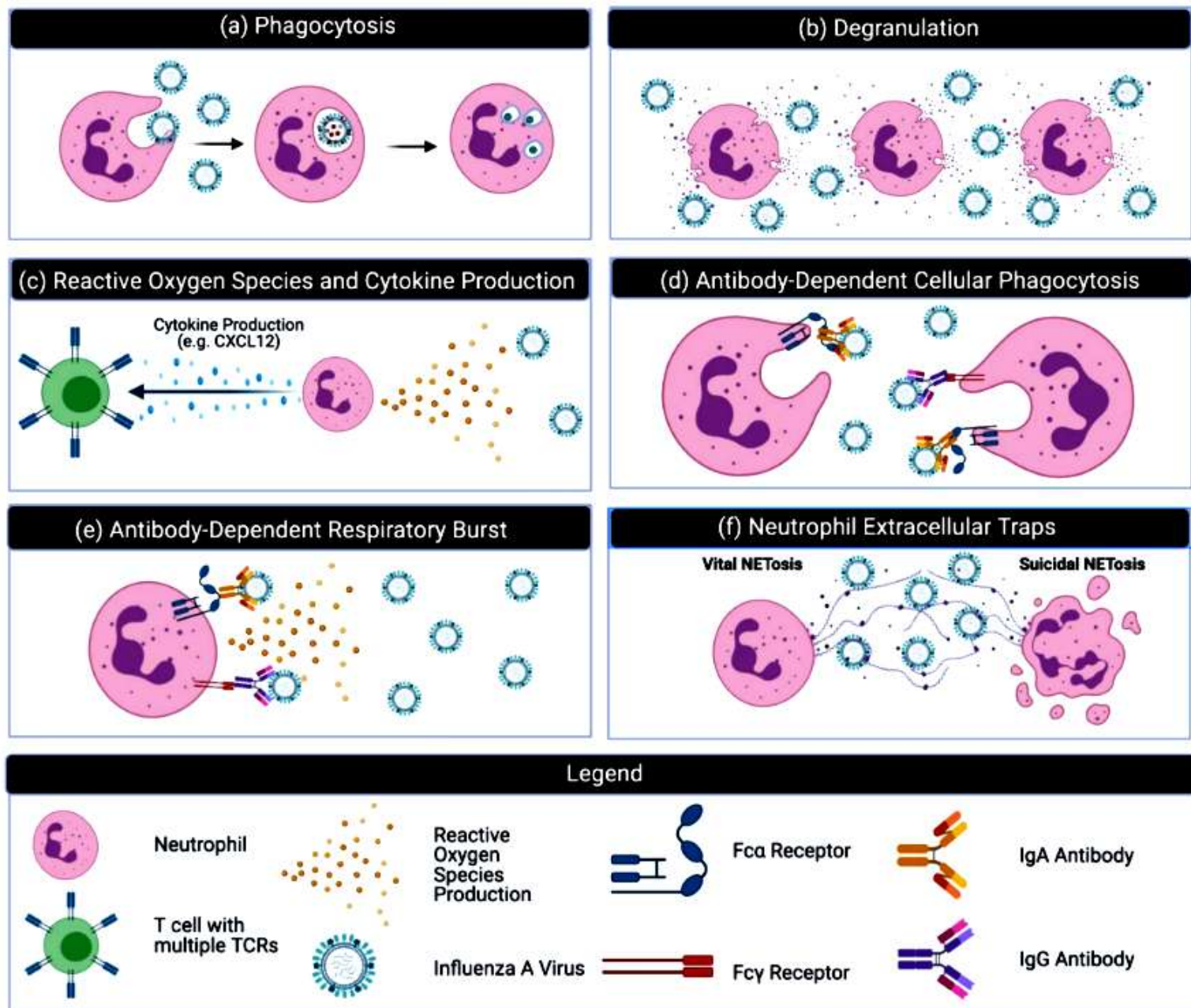
Нейтрофилы играют очень важную роль в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций, и сравнительно меньшую в защите от вирусов.

- Неделящиеся клетки с многодольчатым (сегментированным) ядром и набором первичных и вторичных гранул. Время жизни (2-3 суток).
- Очень мобильны (хемотаксис-миграция в ткани), первыми мигрируют в ткани и вступают в контакт с антигеном – в течении минут после его инвазии. Способны к одно- двухкратному **фагоцитозу**, а так же к **дегрануляции** и гибели. Иницируют воспалительную реакцию. Оксидативный взрыв. Нетоз. Способны к гликолизу, что делает возможным их существование в очаге воспаления в условиях гипоксии.

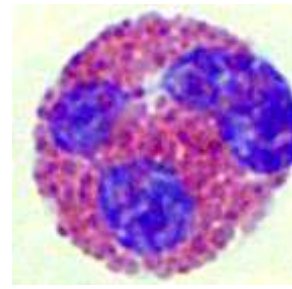
Нейтрофилы выбрасывают сети из своей ДНК и белков — NETs ([*neutrophil extracellular traps*](#)). Эту реакцию открыли в 2004 г.. ДНК запутывает антигены, а связанные с ней белки нейтрализуют их.



Биомолекула: Анастасия Кузнецова

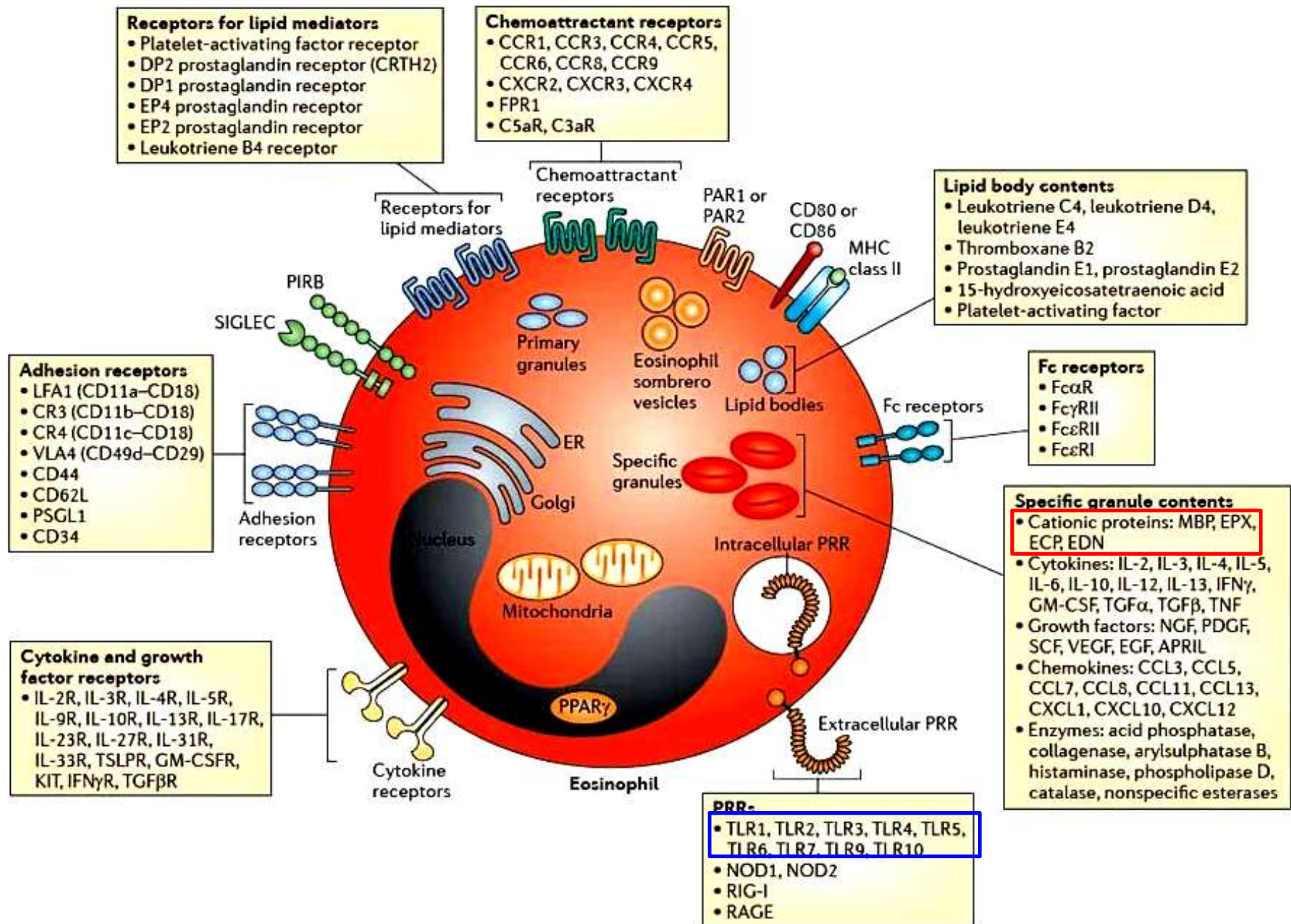


ГРАНУЛОЦИТЫ:



Эозинофилы

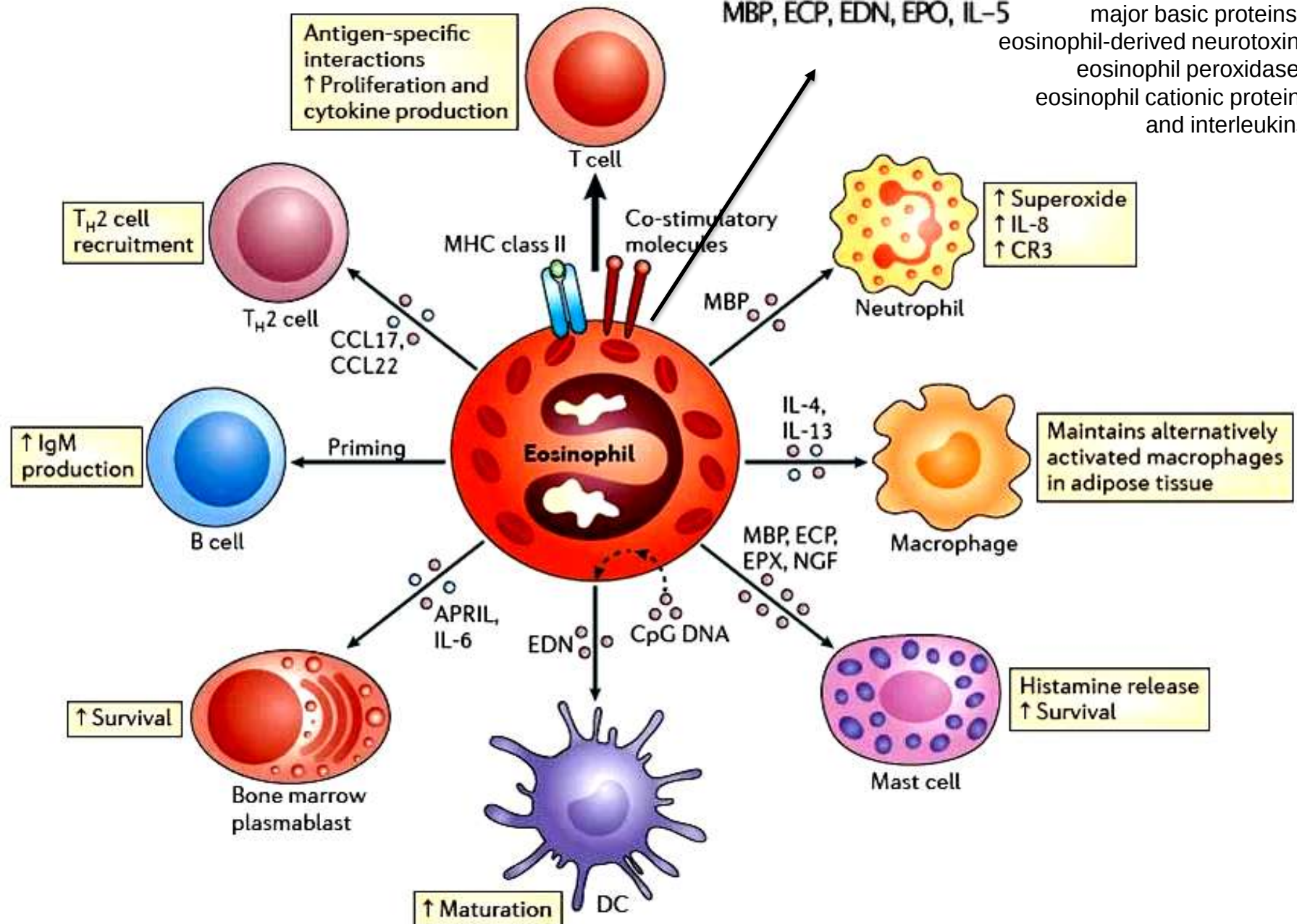
- Размер - 18-20 мкм.
- Специализированная популяция лейкоцитов, осуществляющая внеклеточное уничтожение – **цитоллиз (дегрануляция)** - и способная поражать крупные паразитические организмы (нитчатые черви нематоды). **Антипаразитарная активность.**
- Противоопухолевая активность.
- Синергия с базофилами и тучными клетками в аллергическом ответе. (Подавление выраженности аллергических реакций - гистаминаза).
- Но способны играть так же проаллергическую роль.
- Процентное содержание эозинофилов в крови увеличивается при аллергических состояниях.
- Циркулируют в крови ~ 30мин. Время жизни ~12 суток. Суточные колебания их количества.
- Способны к **фагоцитозу**, но в меньшей степени.



Helminth resistance

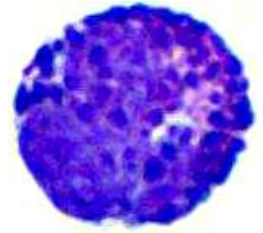
MBP, ECP, EDN, EPO, IL-5

major basic proteins (**MBP**),
eosinophil-derived neurotoxin (**EDN**),
eosinophil peroxidase (**EPO**),
eosinophil cationic protein (**ECP**),
and interleukins (**IL-5**).

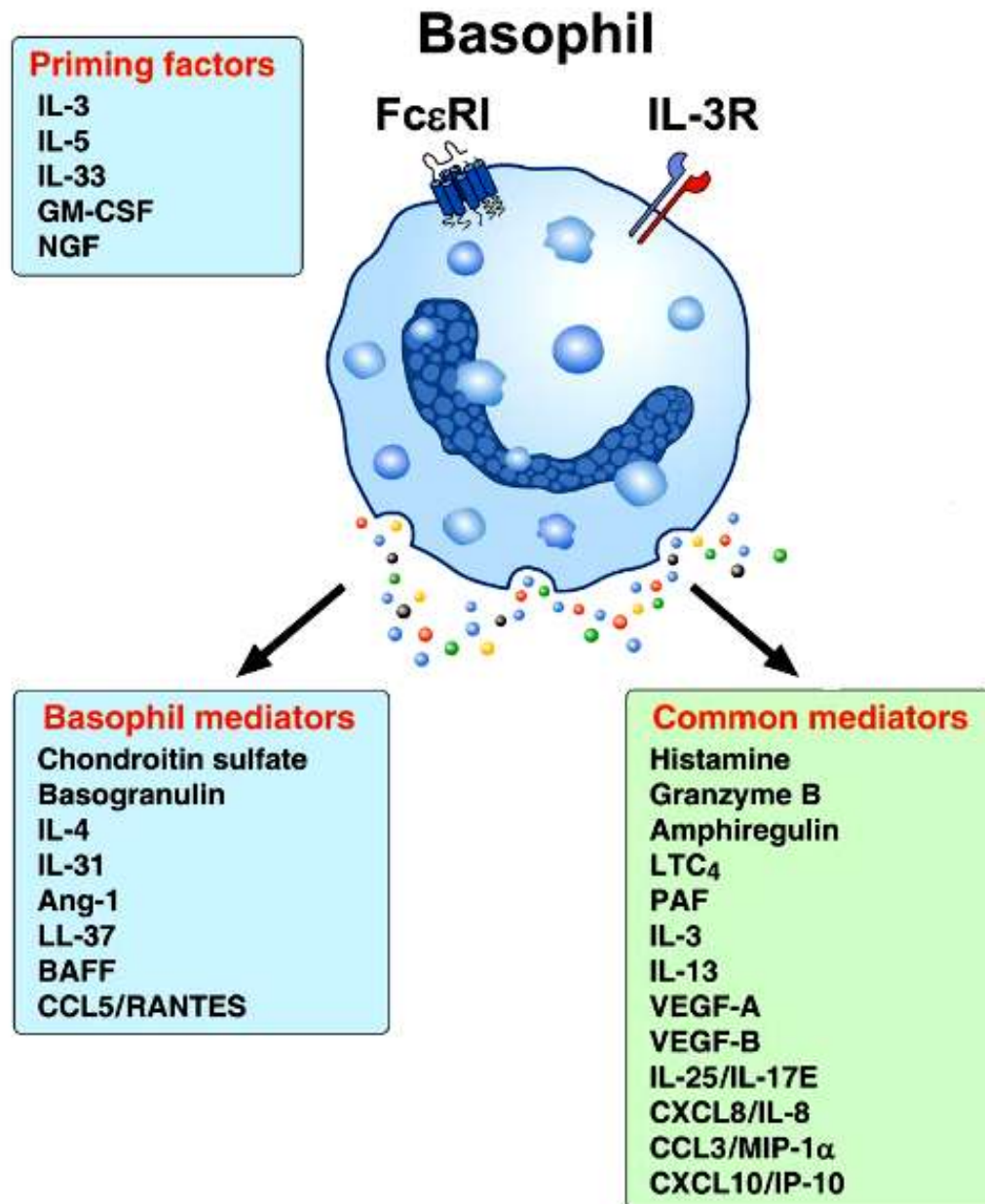


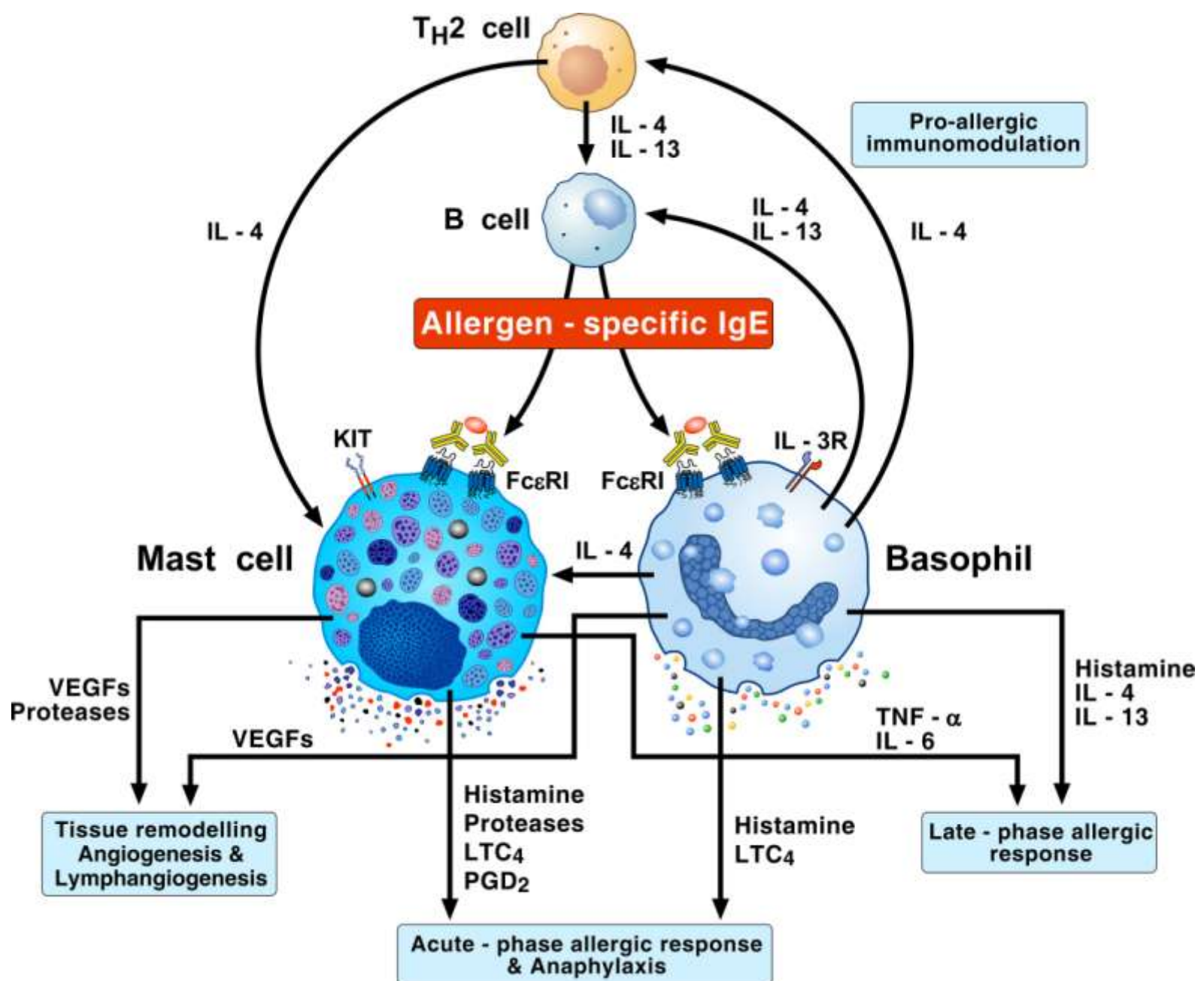
ГРАНУЛОЦИТЫ:

Базофилы (тканевые аналоги - тучные клетки)



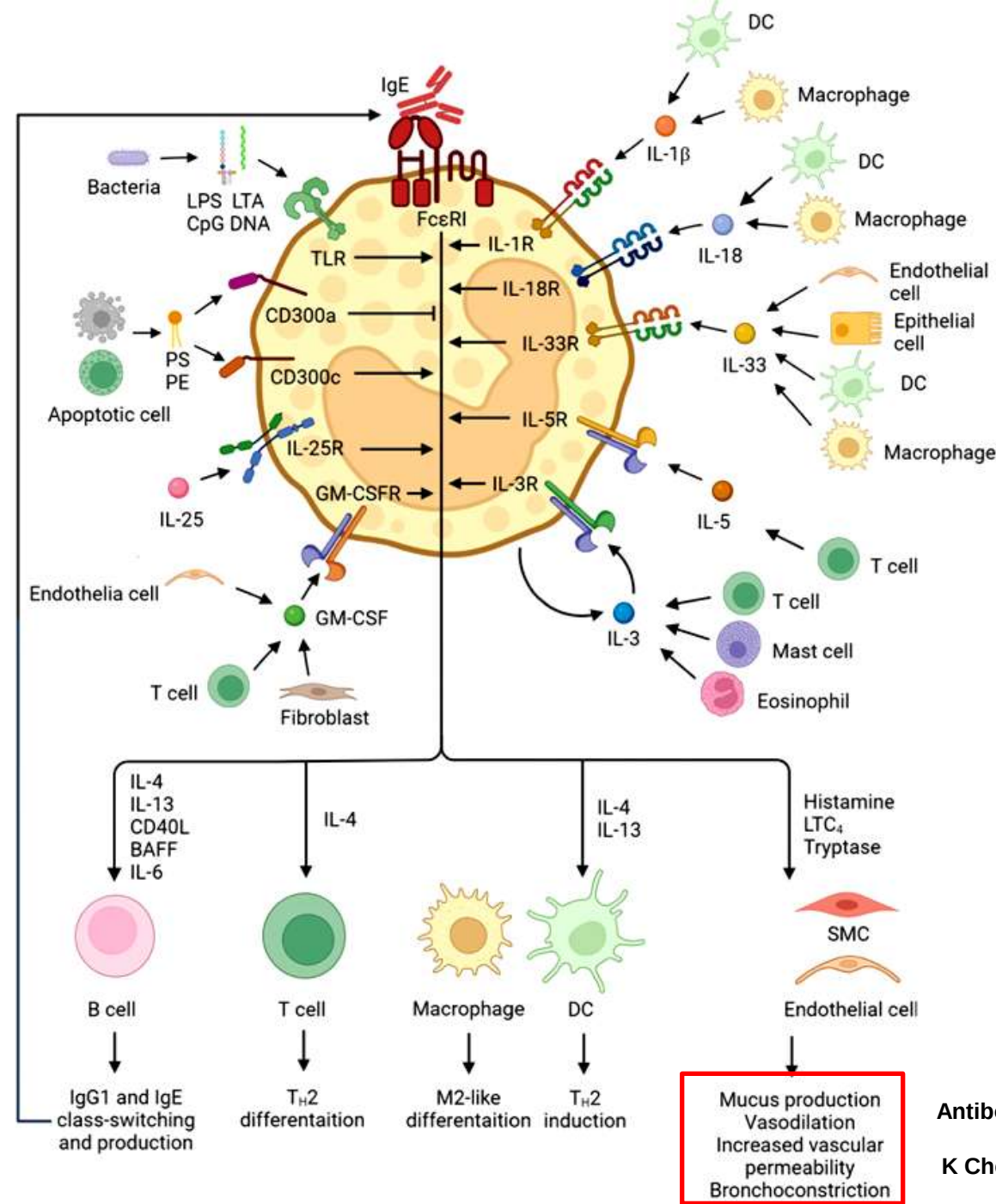
- Размер - 10-12 мкм.
- В крови базофилы находятся 1-2 суток. При стимуляции и активации базофилы могут покидать кровоток, но их способность к амебоидному движению ограничена.
- Основная функция - **мгновенная дегрануляция**, ведущая к усилению кровотока, увеличению проницаемости сосудов, увеличению притока крови (жидкости) и прочих гранулоцитов.
- Выделение **гистамина и гепарина** (гистамин зависимые аллергические реакции), а так же факторов хемотаксиса эозинофилов.
- Способны к **фагоцитозу**, но в меньшей степени.
- Активация липолиза в сыворотке крови.





Human mast cells and basophils—How are they similar how are they different?

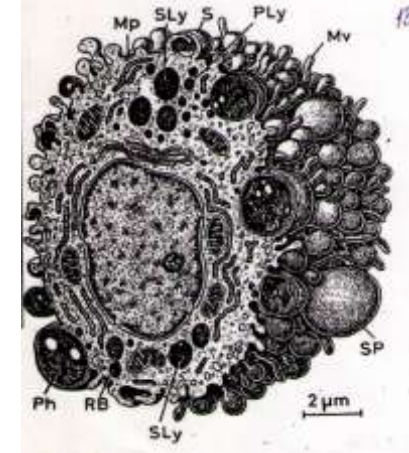
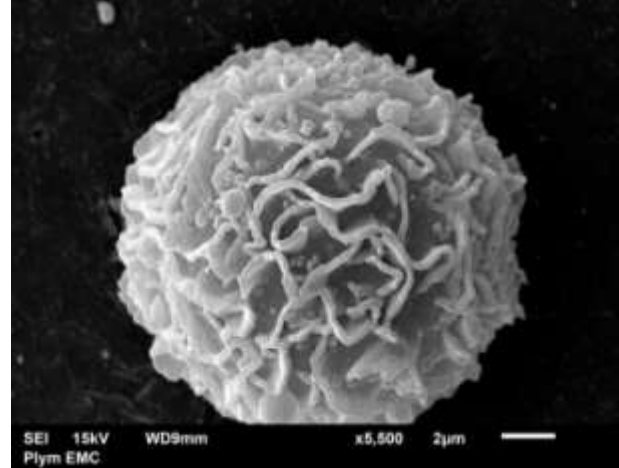
G Varricchi et al. Immunological Reviews. 2018;282:8–34.



Antibody-mediated regulation of basophils: emerging views and clinical implications
 K Chen et al. // Trends in Immunology, June 2023, Vol. 44, No. 6,
<https://doi.org/10.1016/j.it.2023.04.003>

АГРАНУЛОЦИТЫ:

Моноциты



Диаметр `15 мкм.

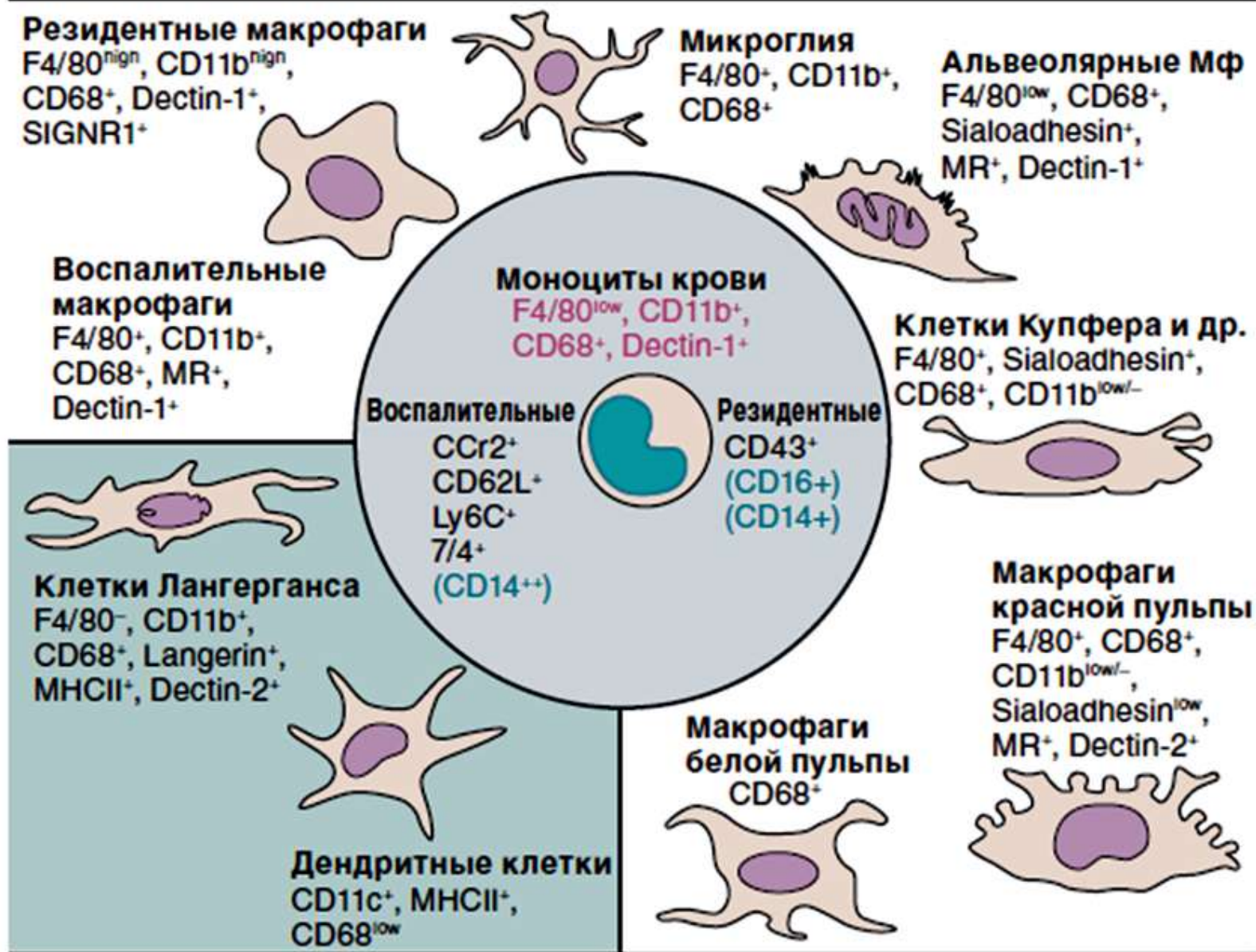
Цитоплазма включает многочисленные лизосомы, содержащие кислые гидролазы, арилсульфатазу, катепсин С, кислую фосфатазу, пероксидазу и т.д.

Циркулируют в крови `2-4 суток. Ярко выражена способность к **многократному фагоцитозу** и хемотаксису.

- инициируют противоопухолевый, противовирусный, и осуществляют противомикробный иммунитет:
- участвуют в регуляции **гемопоза** (кроветворения).

Главная функция моноцитов и макрофагов (тканевая форма моноцита) – **фагоцитоз и презентация АГ** (в комплексе с молекулами МНС) на своей мембране лимфоцитам.

Фенотипическая гетерогенность моноцитов/макрофагов и дендритных клеток



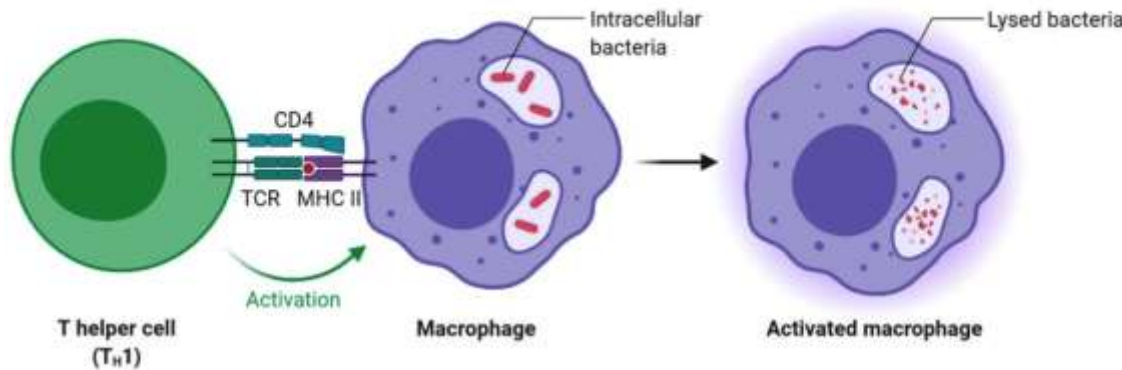
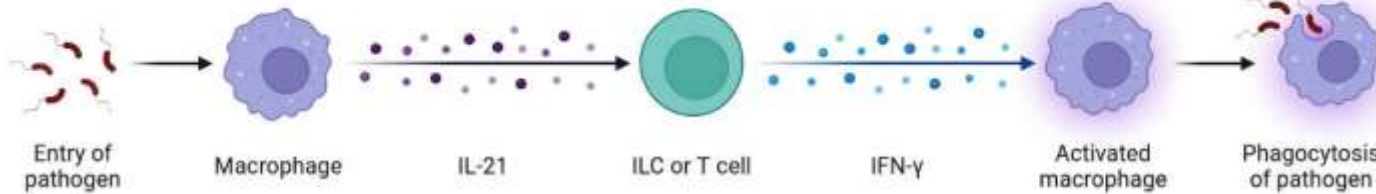
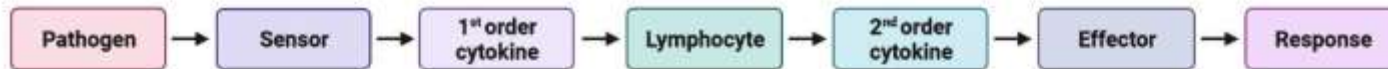
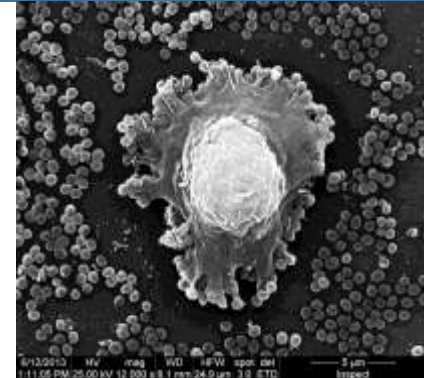
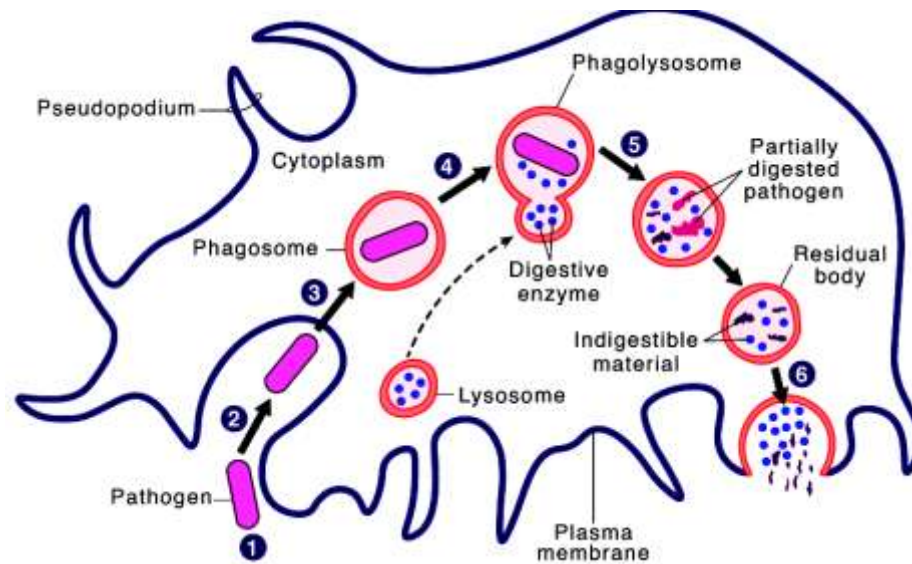
Продукты секреции макрофагов

Группа факторов	Факторы	Условия секреции	Функциональная значимость
Белки матрикса	Фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны	Спонтанно, усиливается при активации	Формирование межклеточного матрикса, межклеточные контакты
Интегрины	β_1, β_2	То же	Межклеточные контакты, движение и активация клеток
Компоненты комплемента	C1–C9, факторы B, D, I, H	— << —	Эффекторные реакции иммунитета: бактериолиз, фагоцитоз
Факторы свертывания крови	Факторы V, VII, IX, X, протромбиназа	— << —	Свертывание крови, воспаление
Сывороточные белки (транспортные, ингибиторы и т.д.)	Трансферрин, авидин, α_2 -макроглобулин, транскобаламин, ингибиторы протеаз и др.	— << —	Транспорт и метаболизм белков, воспаление и др.
Метаболиты арахидоновой кислоты	PGE ₂ , LTB, LTC, TxA ₂ , 5-HETE, 15-HETE	— << —	Регуляция воспаления, иммунного ответа, аллергии
Активные формы кислорода и азота	O ₂ ⁻ , H ₂ O ₂ , OH [*] , NO, OO [*] NO и др.	При активации	Бактерицидное, опухолецидное, цитотоксическое действие
Ферменты	Кислые гидролазы, нейтральные протеазы, миелопероксидаза, лизоцим и др.	При активации (лизоцим — спонтанно)	То же
Цитокины	IL-1, TNF α , IL-6, IL-8, IFN α , GM-CSF, G-CSF, M-CSF и др.	В основном при активации	Обеспечение воспалительного и иммунного процессов, гемопоэза
Гормоны, нейропептиды	Соматотропный гормон, адренокортикотропный, β -эндорфины	То же	Регуляция различных процессов, в том числе воспалительного и иммунного



A scanning electron microscopy image of a macrophage, total magnification x5500.

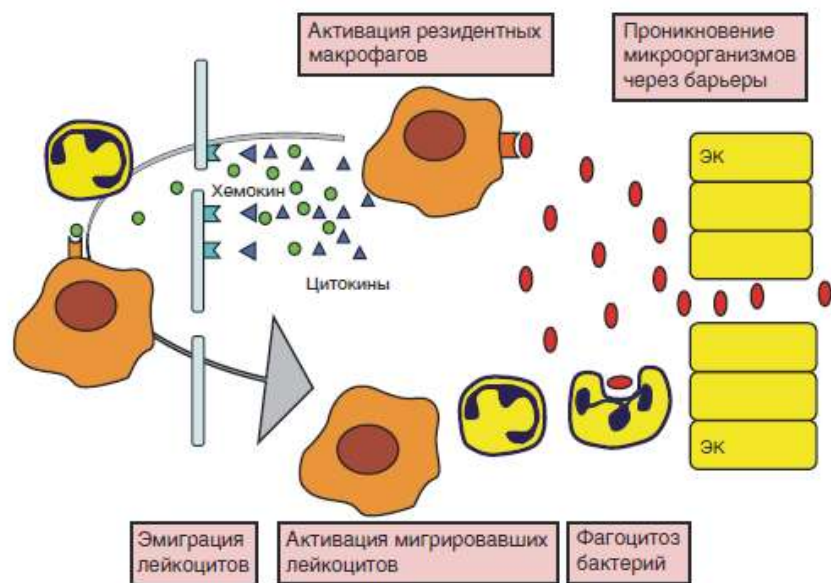
Фагоцитоз



Кооперация Т-лимфоцитов
и макрофагов
(ко-стимуляция).

Важнейшее условие участия миелоидных клеток в реакциях врожденного иммунитета – **хемотаксис** - направленное движение клеток, определяемое градиентом химических факторов (хемо-аттрактантов):

- Прежде всего это продукты, выделяемые самими микроорганизмами. Наиболее известен пептид ***N*-формил-метионил-лейцил-фенилаланил (fMLP)**
- Факторы пептидной, белковой и липидной природы, образующиеся в очаге воспаления. Среди них наиболее изучены малые **фрагменты компонентов комплемента (C3a и C5a), лейкотриены и цитокины (хемокины)**.



Первичная реакция местных клеток на поступление патогена. Под влиянием патогенов макрофаги и другие местные клетки активируются, секретируют цитокины и хемокины. Цитокины определяют изменение свойств клеток эндотелия сосудов (они активируются и сами продуцируют хемокины), что позволяет лейкоцитам мигрировать через сосудистую стенку и далее — в направлении очага воспаления. Микроорганизмы фагоцитируются в очаге поражения нейтрофилами и моноцитами

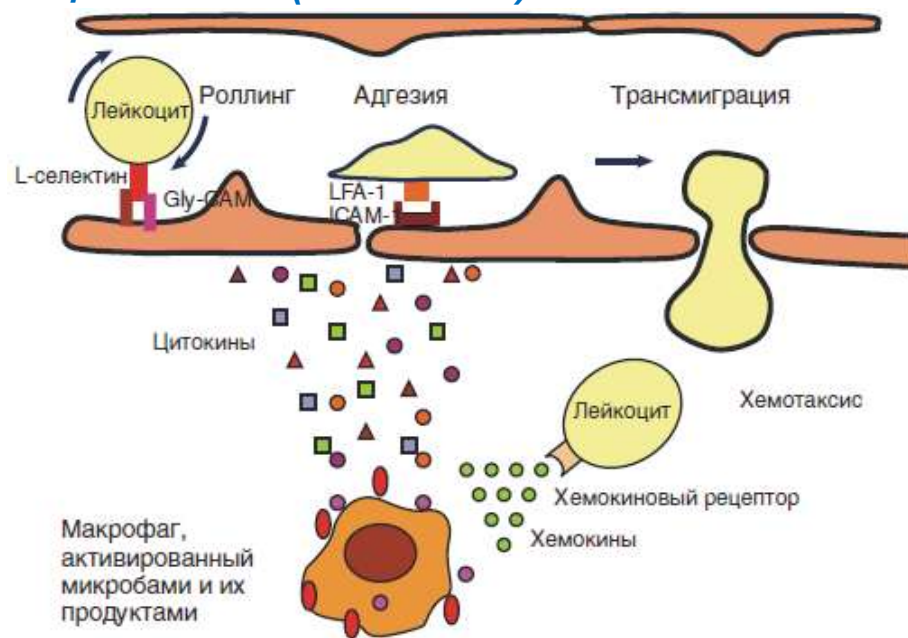


Схема транссосудистой миграции лейкоцитов

Название	Синонимы	Молекулярная масса	Рецепторы	Клетки-мишени	Функция
СХС-хемокины					
CXCL1	GRO α ; MIP-2 α	7,9	CXCR2; CXCR1	Н	Воспаление
CXCL2	GRO β ; MIP-2 β	7,9	CXCR2	Н	Воспаление
CXCL3	GRO γ	7,9	CXCR2	Н	Воспаление
CXCL4	PF-4	7,8	Нет данных	Ф	?
CXCL5	ENA-78	8,4	CXCR2	Н	Воспаление
CXCL6	GCP2	8,3	CXCR1; CXCR2	Н	Воспаление
CXCL7	NAP-2	7,6	CXCR1; CXCR2	Н	Воспаление
CXCL8	IL-8	8,4–8,9	CXCR1, CXCR2	Н	Воспаление
CXCL9	MIG	11,7	CXCR3	Т-акт (Th1), НК, М, ЭК	Гомеостаз, ангиогенез
CXCL10	IP-10	8,6	CXCR3	Т-акт (Th1), НК, М, ЭК	Гомеостаз, ангиогенез
CXCL11	I-TAC	8,3	CXCR3	Т-акт (Th1), НК, М, ЭК	Гомеостаз, ангиогенез
CXCL12	SDF-1	8,0;8,5	CXCR4	ЭК, все лейкоциты	Гомеостаз, ангиогенез
CXCL13	BCA, BLC	10,3	CXCR5	В, ЭК	Гомеостаз, ангиогенез
CXCL14	BRAK	9,4	Нет данных	М, ЭК	Воспаление, ангиогенез
CXCL15*	<i>Lungkine</i>	Нет данных	Нет данных	Н, ЭК	Воспаление, ангиогенез
CXCL16	SIC	10,2	CXCR6	Т-акт, ЭК	Гомеостаз, ангиогенез
СС-хемокины					
CCL1	I-309	8,5	CCR8	ДК, Т-акт (Th2)	Воспаление
CCL2	MCP-1	8,7	CCR2	В, М, Т-акт (Th1), НК, ДК	Воспаление
CCL3	MIP-1 α	7,7	CCR1, CCR2	Эо, Т-акт (Th1), М, НК, ДК	Воспаление
CCL4	MIP-1 β	7,8	CCR5	М, Т-акт (Th1), НК, ДК	Воспаление
CCL5	RANTES	7,9	CCR1, CCR3, CCR5	Эо, В, Т-акт (Th1), М, НК, ДК	Воспаление
CCL6*	C-10		CCR1, CCR2, CCR3	М, Т-акт (Th1)	Воспаление
CCL7	MCP-3	9,0	CCR1, CCR2, CCR3	Эо, В, Т-акт (Th1), М, НК, ДК	Воспаление

Название	Синонимы	Молекулярная масса	Рецепторы	Клетки-мишени	Функция
CCL8	MCP-2	8,9	CCR1, CCR3, CCR5	В, М, Т-акт (Th1), НК, ДК	Воспаление
CCL9/10*	MIP-1 γ		CCR1	Н, Т-акт	Воспаление
CCL11	Eotaxin	8,4	CCR3	Эо, В, Т-акт (Th2), ДК	Воспаление
CCL12*	MCP-5		CCR2	В, М, Т-акт, НК, ДК	Воспаление
CCL13	MCP-4	8,6	CCR1, CCR2, CCR3	Эо, В, Т-акт (Th1), М, НК, ДК	Воспаление
CCL14	HCC-1	8,7	CCR1	Эо, М	Воспаление
CCL15	HCC-2, MIP-18	9,2	CCR1, CCR3	Н, М, Эо,	Воспаление
CCL16	HCC-4, LEC	11,2	CCR1	М, Т-акт,	Воспаление
CCL17	TARC	8,1	CCR4	Т-акт (Th2)	Воспаление, гомеостаз
CCL18	PARC, MIP-4	7,9	CCR3	Т, ДК	Гомеостаз
CCL19	ELC	8,8	CCR7	Т, ДК	Гомеостаз
CCL20	LARC	8,0	CCR6	Т, В, ДК	Гомеостаз
CCL21	SLC	12,3	CCR7	Т, ДК	Гомеостаз
CCL22	MDC	8,1	CCR4	Т-акт (Th2), ДК	Гомеостаз
CCL23	MIP-3	11,4	CCR1	Н, М, Т	Воспаление
CCL24	Eotaxin-2	10,5	CCR3	Эо, В, Т-акт (Th2), ДК	Воспаление
CCL25	TECK	14,2	CCR9	Т, тимоциты	Гомеостаз
CCL26	Eotaxin-3	8,4	CCR3	Эо, В, Т-акт (Th2), ДК	Воспаление
CCL27	CTACK	10,2	CCR3, CCR2, CCR10	Т-акт	Гомеостаз
CCL28	MEC	12,4	CCR10	Т-акт	Гомеостаз
С-хемокины					
XCL1	<i>Lymphotactin</i>	10,3	XCR1	Т	Гомеостаз
XCL2	SCM-1 β	10,3	XCR2	Т	Гомеостаз
СХ₃С-хемокины					
CX3CL1	<i>Fractalkine</i>	8,6	CX ₃ CR1	Т-акт, НК, М	Гомеостаз

* — у человека не обнаружен; Н — нейтрофилы; Эо — эозинофилы; М — моноциты; ДК — дендритные клетки; ЭК — эндотелиальные клетки; Т — Т-лимфоциты; Т-акт — активированные Т-лимфоциты (субклассов Th1 или Th2); В — В-лимфоциты; НК — НК-клетки; Ф — фибробласты.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

- **ГРАНУЛОЦИТЫ** (микрофаги)
фагоцитоз, частичная или полная дегрануляция,
внеклеточный киллинг, нетоз;
- **МОНОЦИТЫ** (макрофаги) (фагоцитоз,
распознавание и презентация антигенов);
- **НК клетки** (цитотоксическое действие).
Содержат лизосомальные ферменты, которые
разрушают фагоцитируемые микроорганизмы, остатки
клеток, комплексы антиген-антитело.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Система комплемента

- представляет сложный комплекс белков, действующих совместно (каскадно) для удаления внеклеточных форм патогена. Активируется спонтанно определенными АГ или комплексом **антиген-антитело**.

Активированные белки (1) - непосредственно разрушают патоген (киллерное действие), (2) - обеспечивают лучшее их поглощение микро и макрофагами (**опсонизирующее действие**), (3) - выполняют функцию **хемотаксических факторов**, привлекая в зону проникновения патогена другие иммунокомпетентные клетки – развитие воспаления.

- **Классический путь**

инициируется взаимодействием компонента **C1q** с иммунными комплексами (антиген-антитело); в результате последующего развития каскада реакций образуются C1qrs и другие белки с цитолитической (киллерной) активностью – **литический комплекс**, а также опсонины и хемоаттрактанты.

- **Альтернативный путь** – наиболее древний

инициируется спонтанной и непрерывной активацией (гидролизом тиоэфирной связи в молекуле C3) **C3**. Происходит постоянно, но в очень немногих молекулах C3 (0,5% от общего числа). Далее комплекс C3bBb стабилизируется, но только на мембране патогена эскс C3bBb.

Таким образом, постоянно происходящая в организме активация комплемента по альтернативному пути не повреждает собственные клетки организма, но обеспечивает защиту от патогенов.

- **Лектиновый путь**

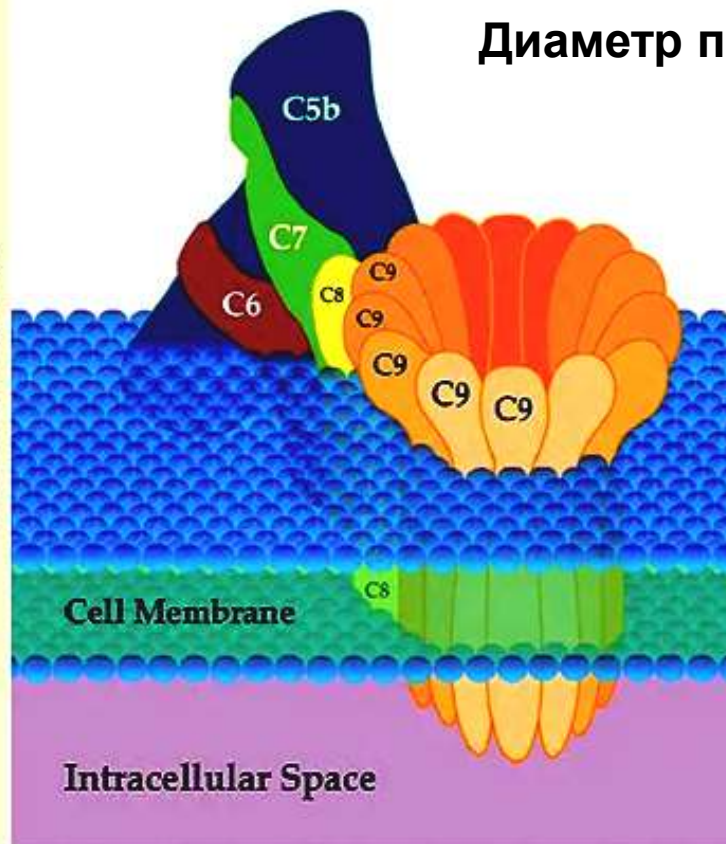
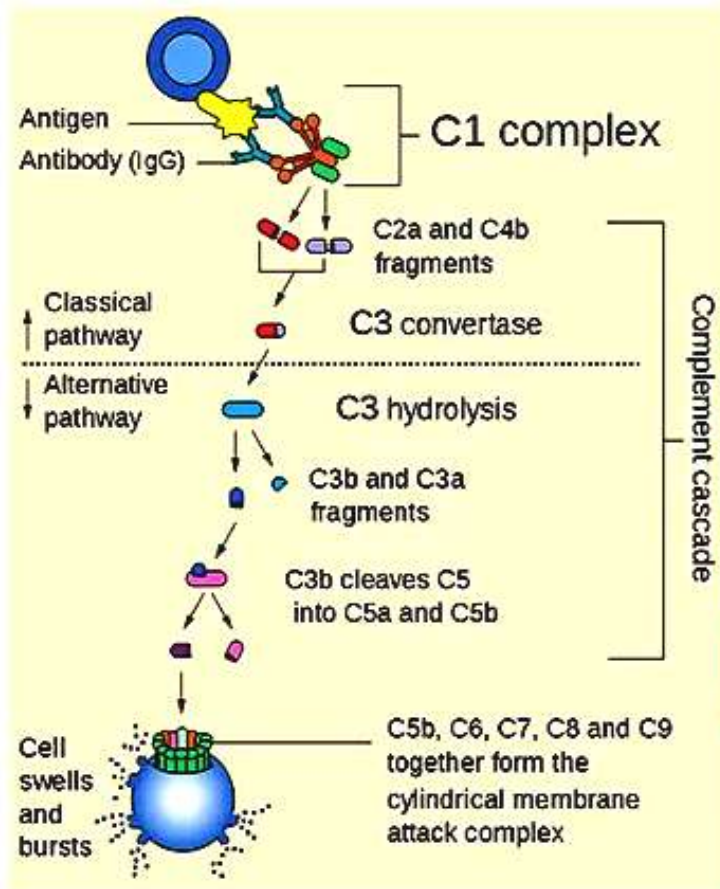
коллектины - (маннозосвязывающий лектин - **MBL**) и фиколины - растворимые патогенраспознающие рецепторы к углеводным «образам патогенности».

• Белки -

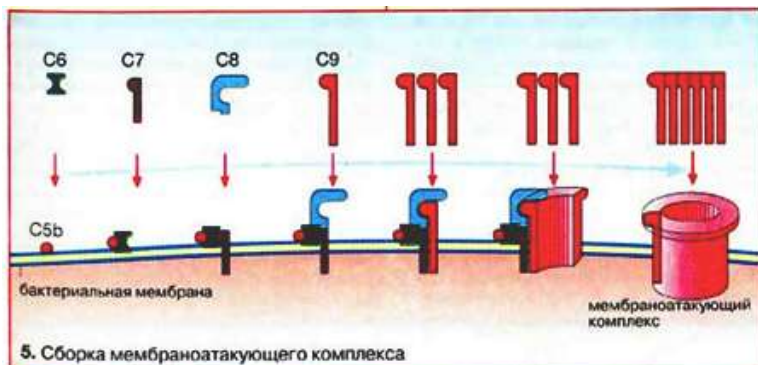
MASP-1, MASP-2, MASP-3 (от англ. *MBL-associated serine proteases*) и MAP19 (*MBL-associated protein 19*).

Комплекс MBL-II-MASP-1-MASP-2 аналогичен по структуре комплексу C1qrs.

Система комплимента



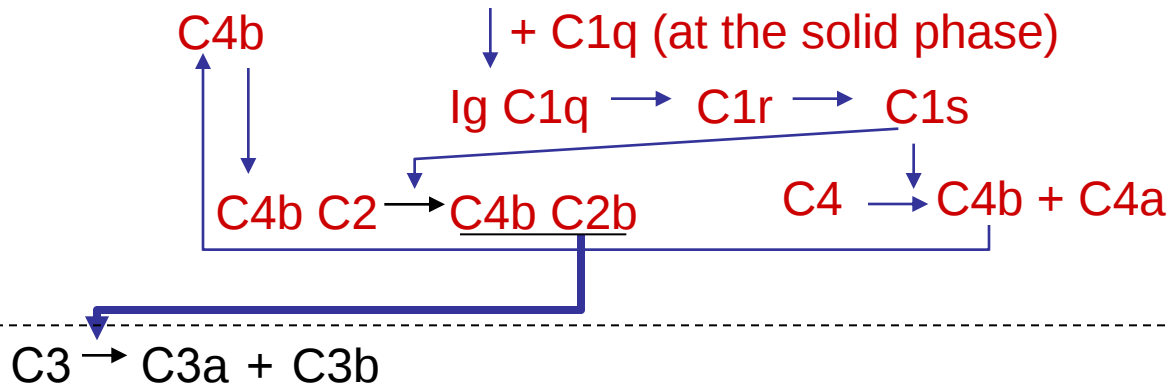
Диаметр поры – 10-12 нм,
Высота - 15 нм



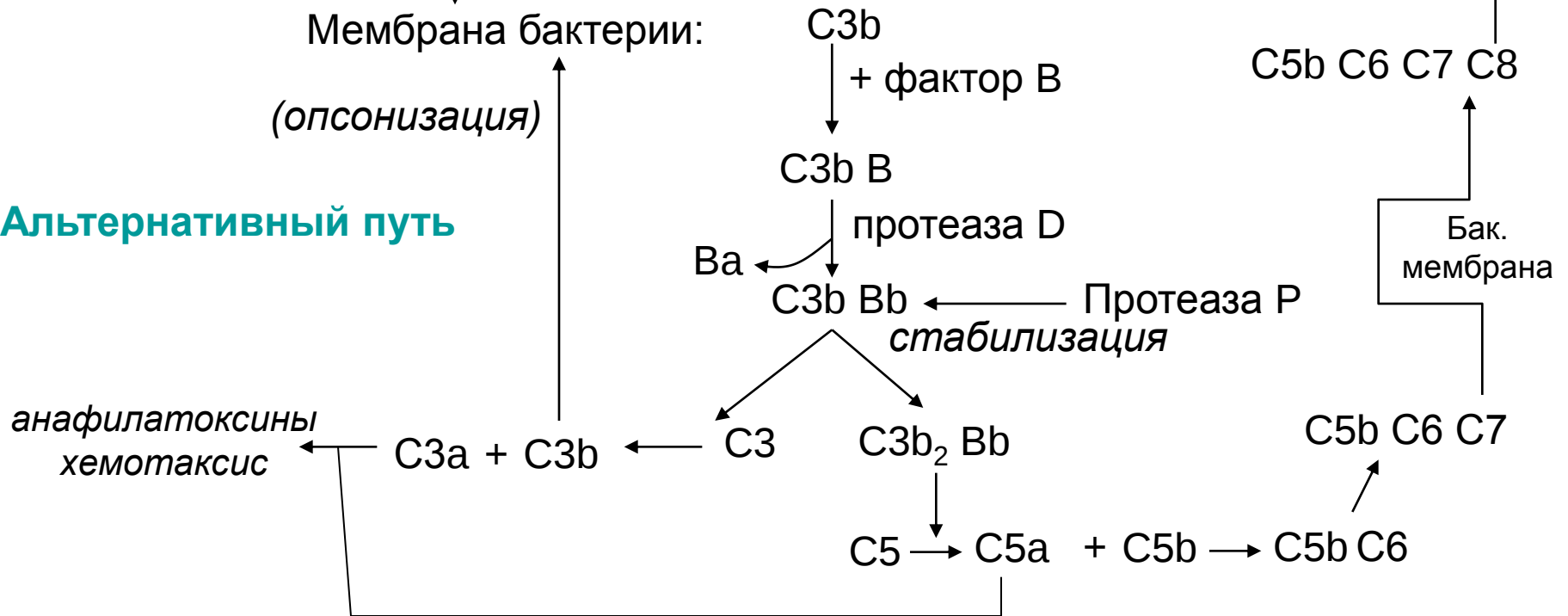
Ig M, IgG3, IgG1

Классический путь

Мембрана бактерии: Ig



Альтернативный путь

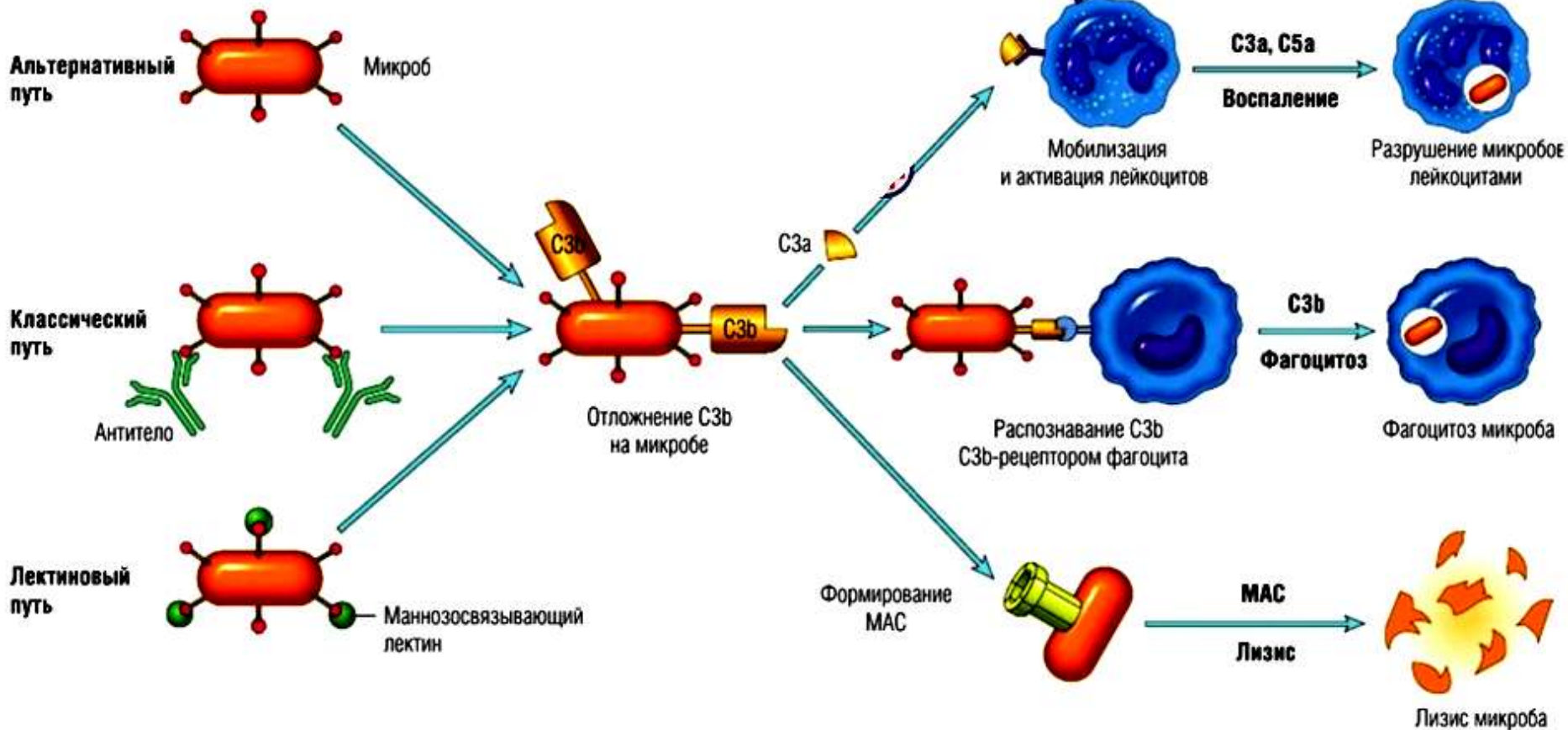


Кооперация с клетками неспецифического иммунитета

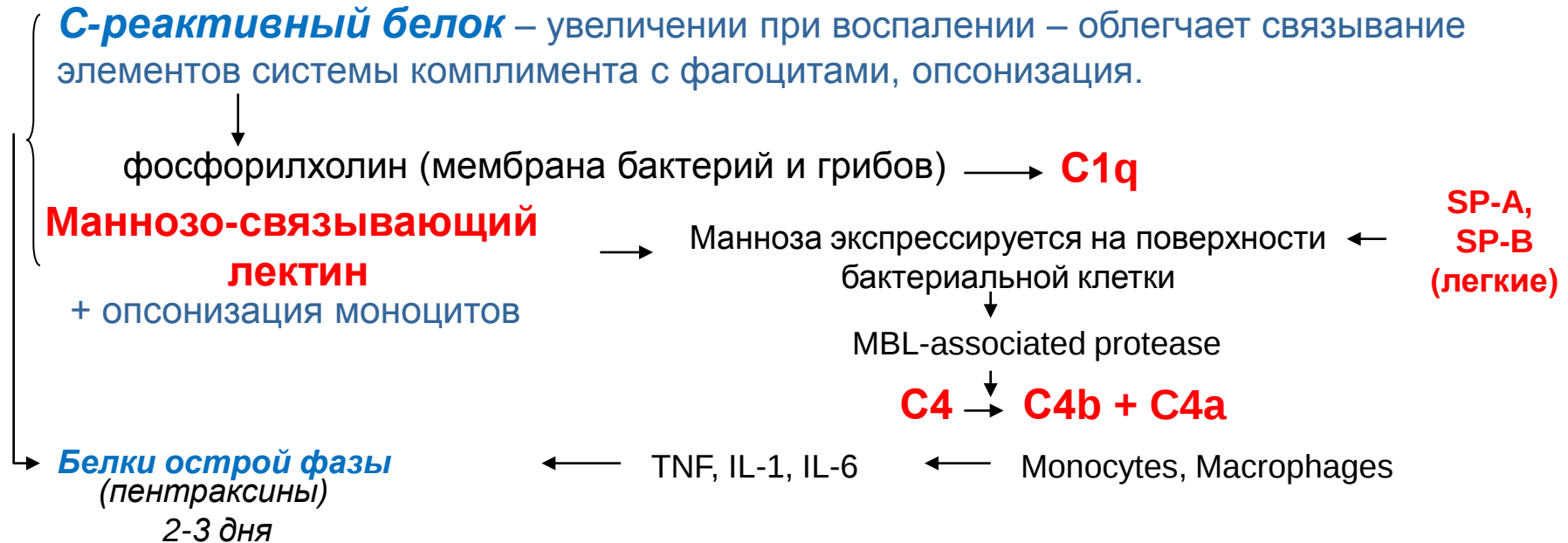
функционирование системы комплемента

АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

ЭФФЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ



- **humoral** (complement, lectins, lysozyme, C-reactive protein, INF α и β ect).
- **cellular** (phagocytes).



Эндогенные пептиды – катионные пептиды
(антибиотические свойства):

-могут формировать поры
в мембране

α -дефензины (нейтрофилы)
 β -дефензины (клетки покровных тканей).

Лизоцим – повреждает клеточную стенку грамположительных бактерий.

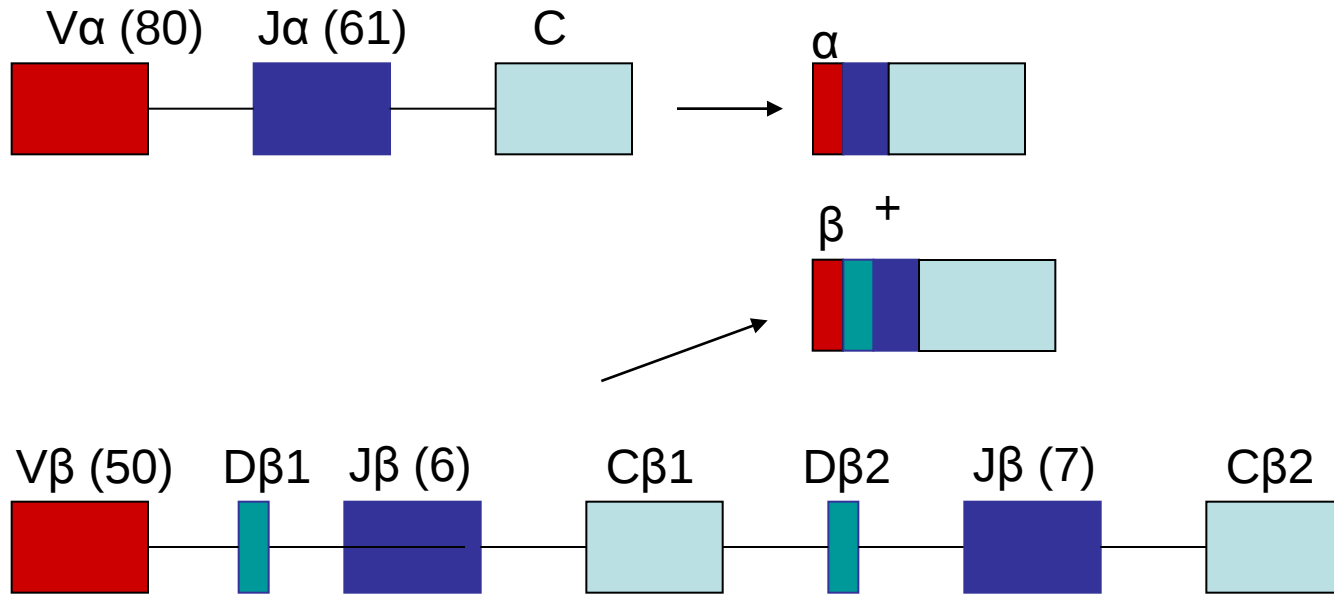
Условием включения **адаптивного (специфического) иммунитета** является предварительная активация врожденного (неспецифического) иммунитета.

Адаптивный иммунитет практически не располагает собственными эффекторными механизмами, поэтому использует эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им большую прицельность и повышая их эффективность

Адаптивный иммунитет

- Эволюционно более поздний.
- **Эффекторы адаптивного иммунитета:**
 - Т- и В-лимфоциты с их антигенраспознающими рецепторами (TCR и BCR)
 - cellular (T-killers, T memory cells, Th1 cells)
 - humoral (B-cells, T-helpers class 2, Th17).
- **Антитела** (иммуноглобулины – IgM, IgG, IgA, IgE)
- **TCR и BCR рецепторы** образуются в результате **рекомбинации** генов зародышевой линии. Теоретически TCR и BCR готовы к распознаванию любого АГ, благодаря генетической рекомбинации, проходящей в формирующихся Т- и В-лимфоцитах. (тимус, красный костный мозг, лимфоузлы)
- Опасности процесса рекомбинации - образование аутореактивных клонов, способных реагировать на антигены собственного организма. Отбраковка (селекция) таких клонов идет в тимусе и красном костном мозге).

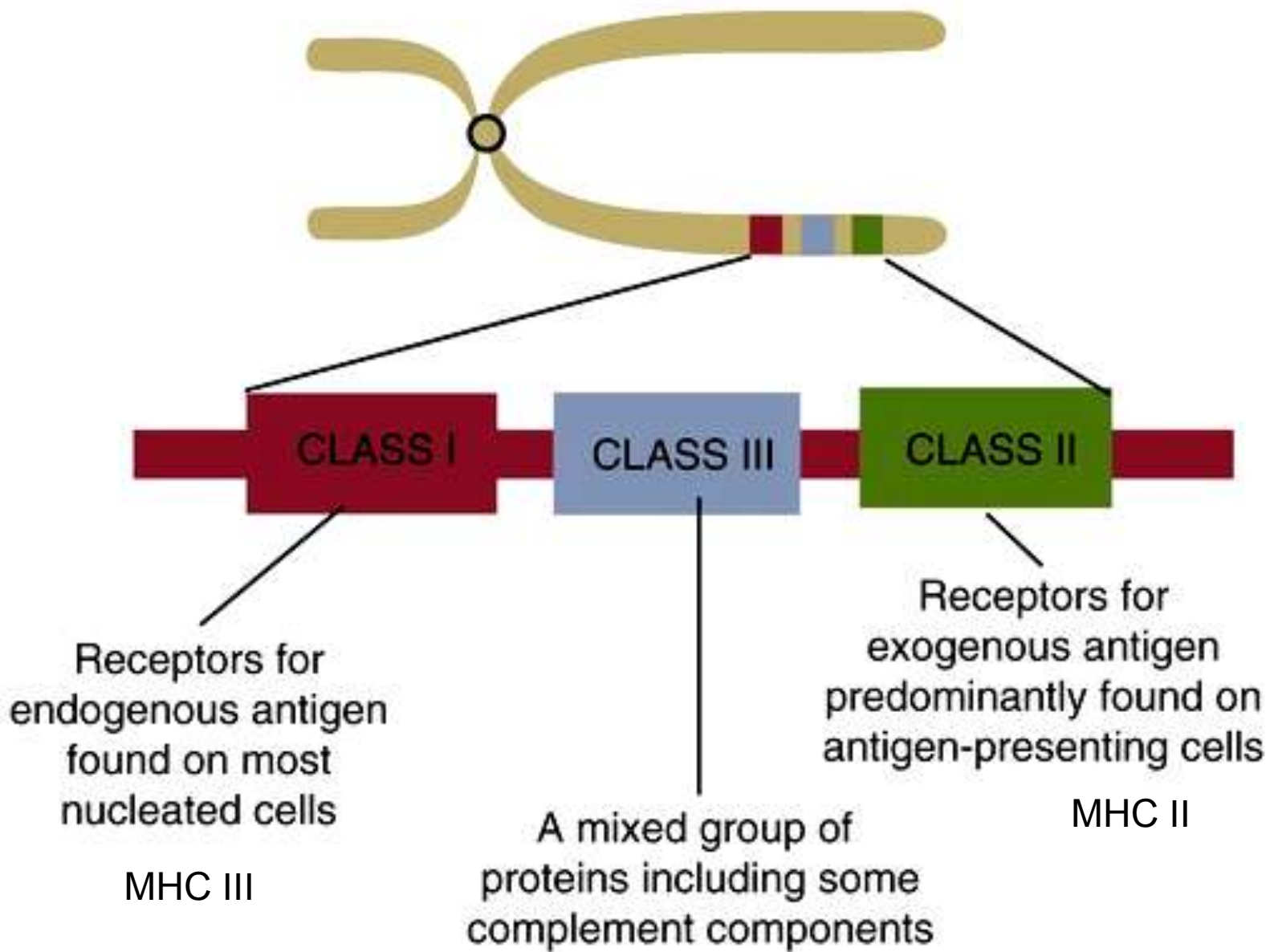
Гены α - и β - цепей TCRs



10^{16-18} вариантов TCRs

Агранулоциты – **лимфоциты** – клетки адаптивного иммунитета

Признак Органы, в которых дифференцируются клетки	В-лимфоциты Костный мозг	Т-лимфоциты Тимус	NK-клетки Костный мозг
Рецептор для антигена	В-клеточный рецептор	Т-клеточный рецептор (αβ или γδ)	Нет
Распознаваемые молекулы	Свободный антиген	Пептиды или липиды (АГ) в составе молекул МНС II	Стрессорные моле- кулы, молекулы МНС I
Основные мембран- ные маркеры	CD19, мембранный иммуноглобулин (менее специфичны)	Комплекс CD3— TCR (менее спе- цифичны CD2, CD7)	CD56 (менее специ- фичны NKG2, KIR и др.)
Маркеры субпопу- ляций	CD20, CD21, CD72) CD5, CD43	CD4, CD8	CD16
Содержание в крови, %	10-18	65-75	10-20
Рециркуляция	Слабая	Сильная	Отсутствует



- **МНС** – **главный комплекс гистосовместимости**; у человека обозначается как **HLA**

Комплекс тесно сцепленных генетических локусов и кодируемых ими молекул, ответственных за развитие и регулирование иммунного ответа и тканевую совместимость

Свойства молекул МНС I класса

- МНС I класса присутствуют на поверхности всех ядросодержащих клеток и синтезируются постоянно.
- Определяют индивидуальный паспорт человека.
- МНС I класса связывают пептид (антиген) и представляют его CD-8 цитотоксическим лимфоцитам (ЦТЛ, Т- киллеры).

Свойства молекул МНС II класса

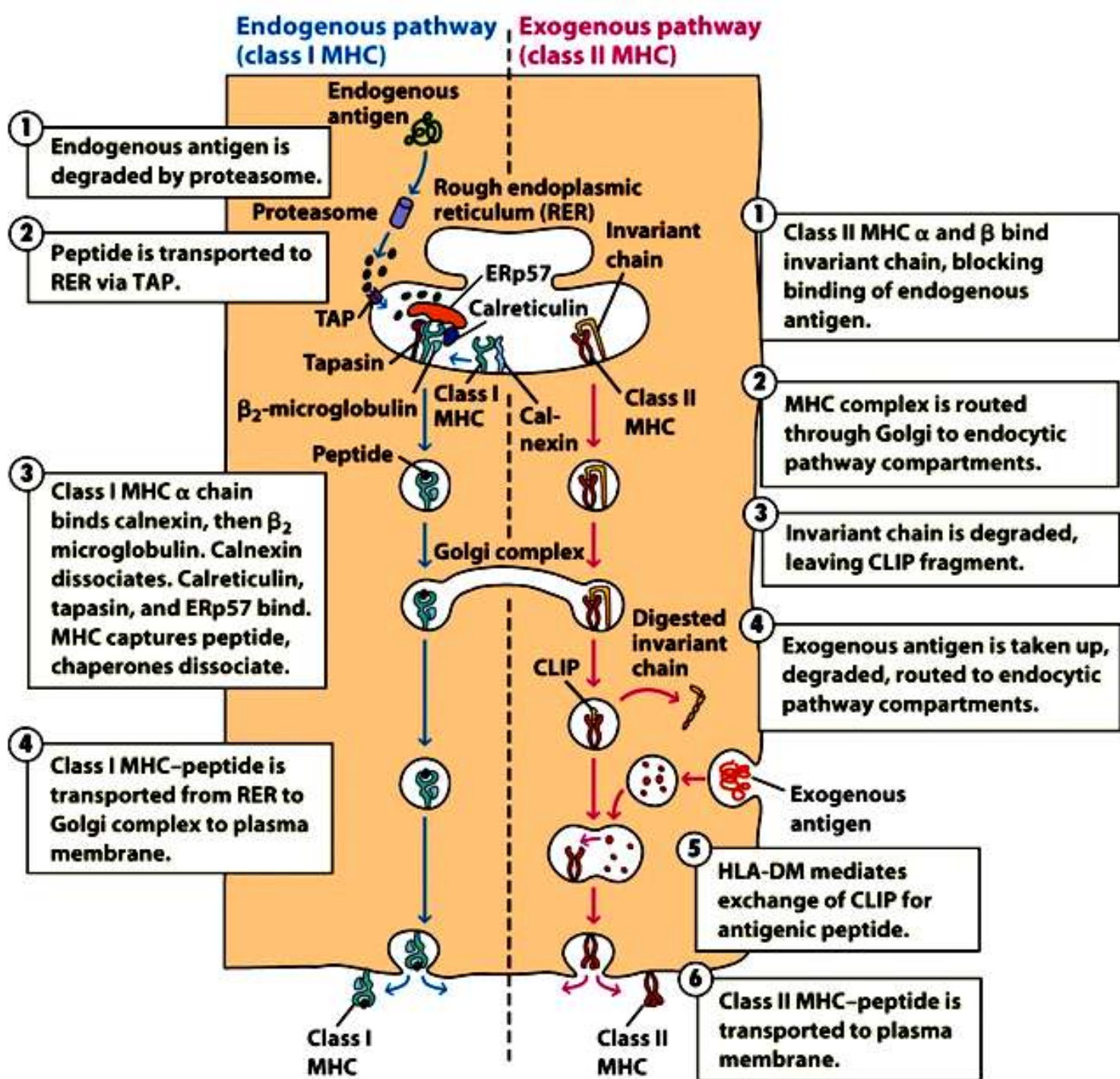
- МНС II класса располагаются на мембране профессиональных АПК: дендритных клетках (ДК), макрофагах, В-лимфоцитах, активированных Т –лимфоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.
- МНС II класса связывают пептид (антиген) и представляют его для распознавания Т-хелперам (CD- 4 лимфоциты).
- Экспрессия МНС II класса усиливается при развитии иммунного ответа

Свойства молекул МНС III класса

Кодируют компоненты системы комплемента

Общие свойства молекул МНС

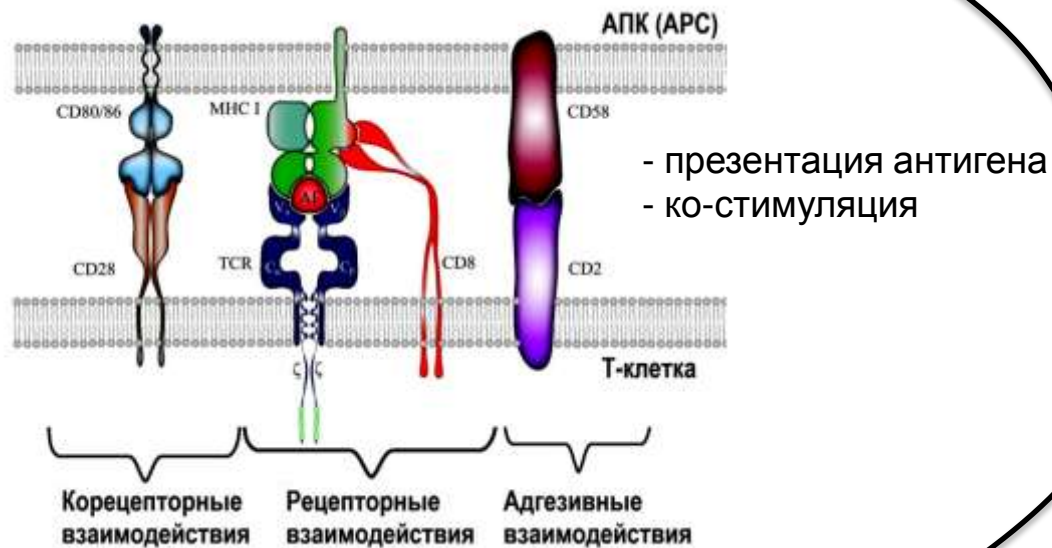
- Определяют индивидуальность иммунного ответа (уровень экспрессии молекул МНС), гены иммунного ответа (*Ir*) сцеплены с HLA



Врожденный иммунитет

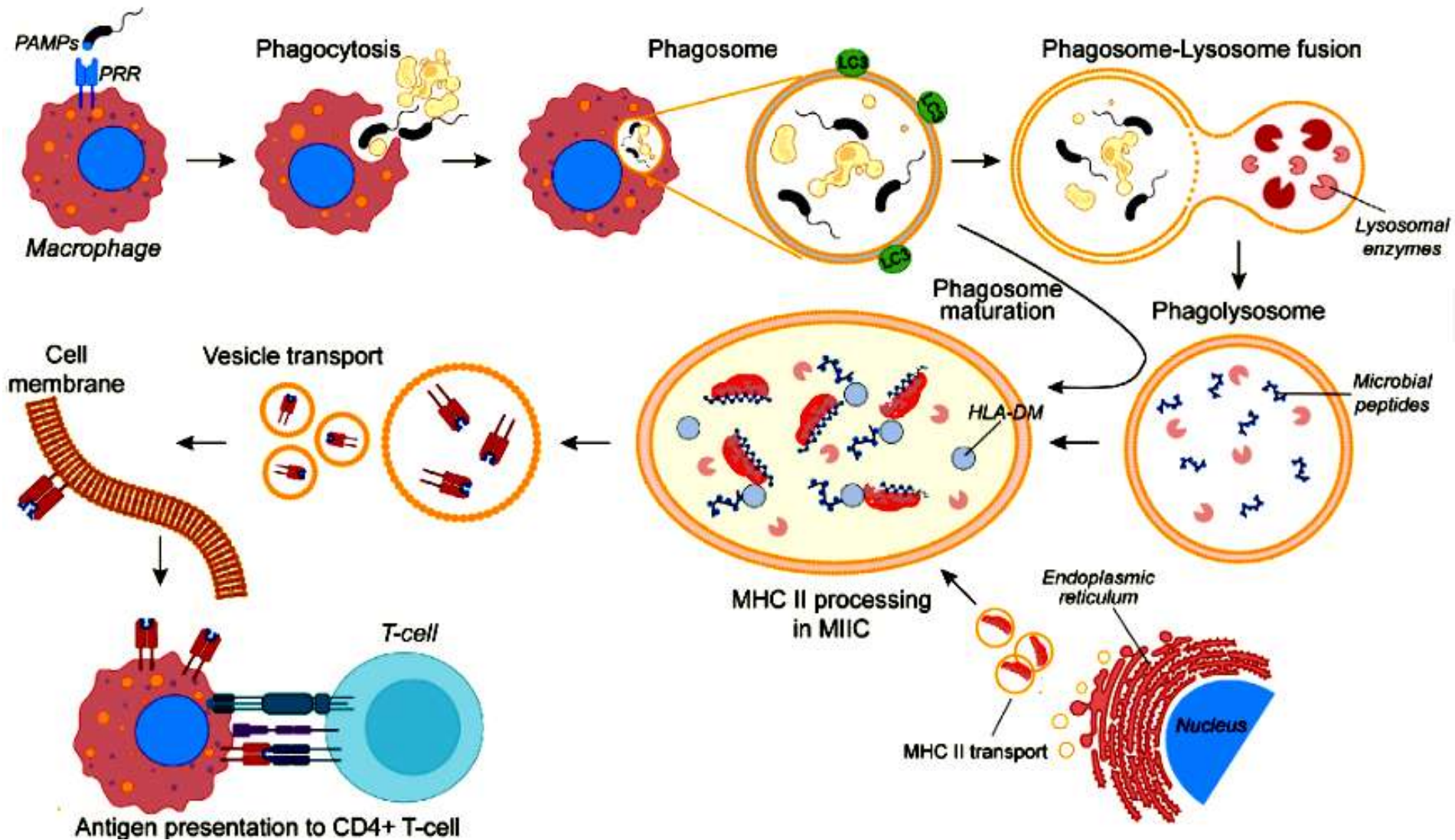
ЦИТОКИНЫ

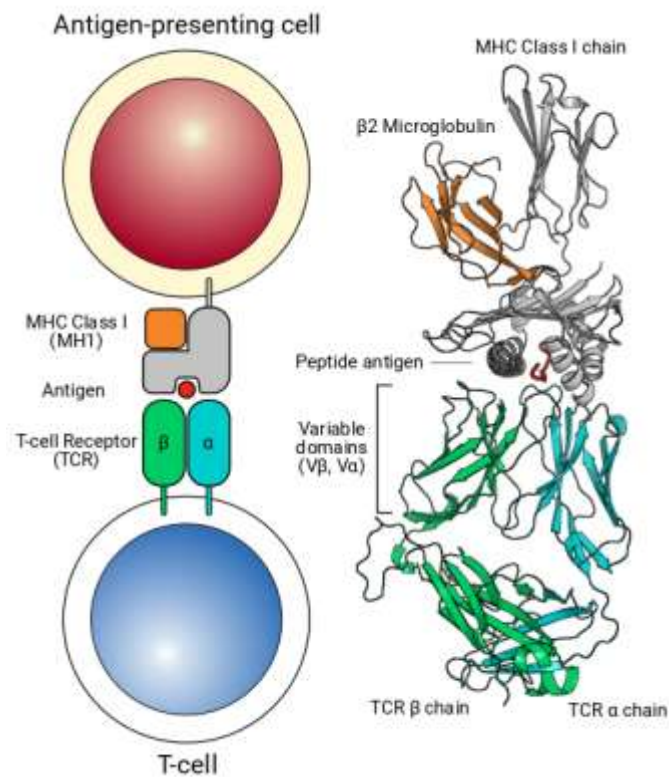
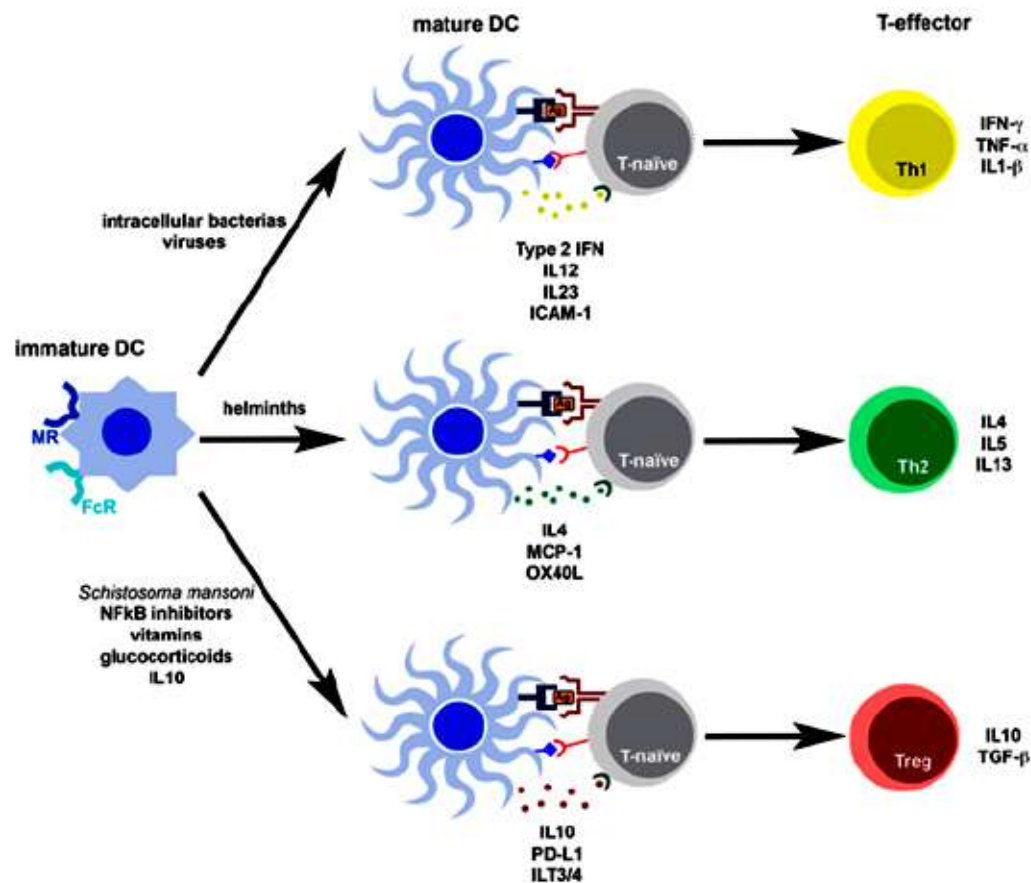
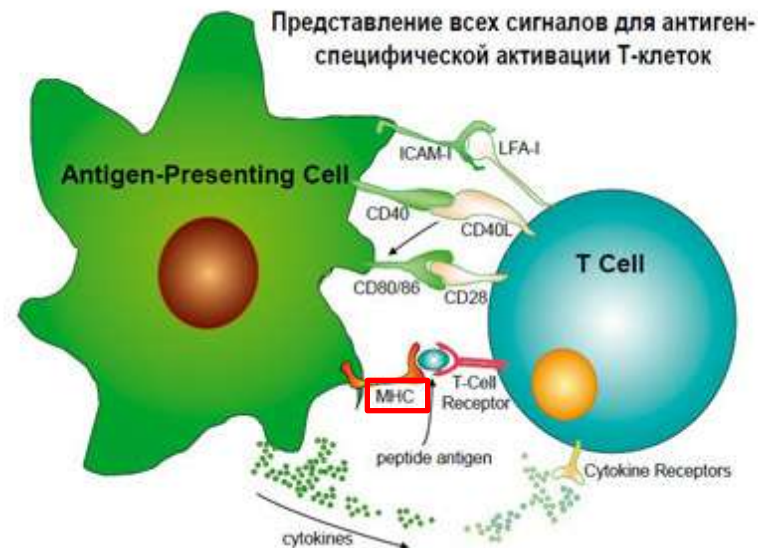
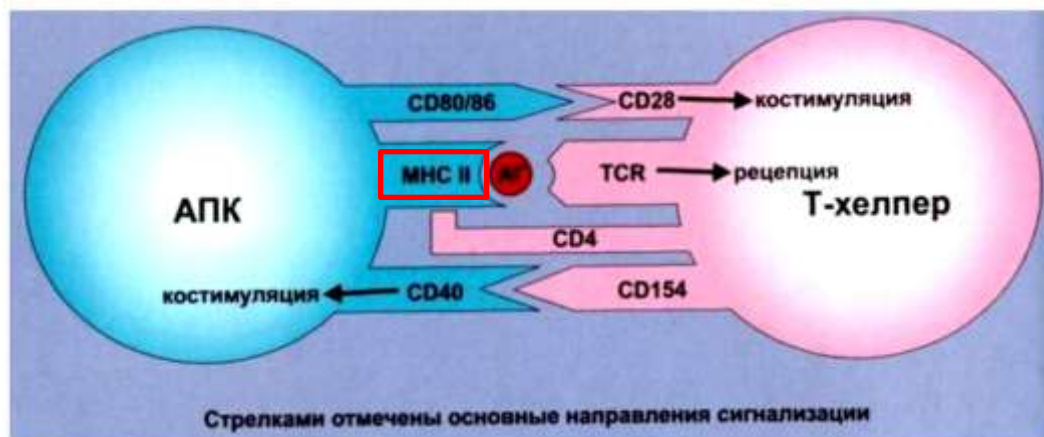
антитела



Адаптивный иммунитет

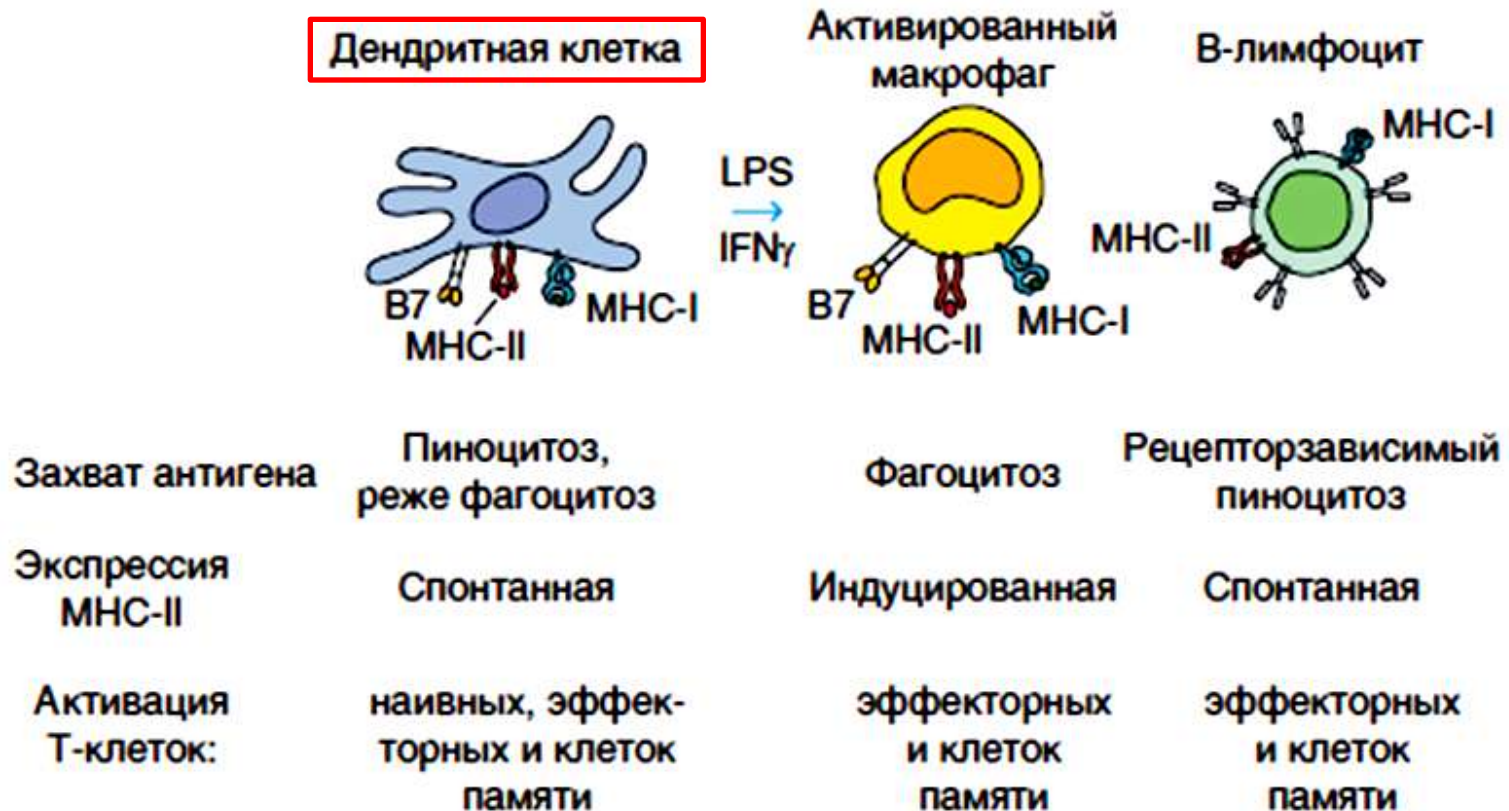
Антиген презентация

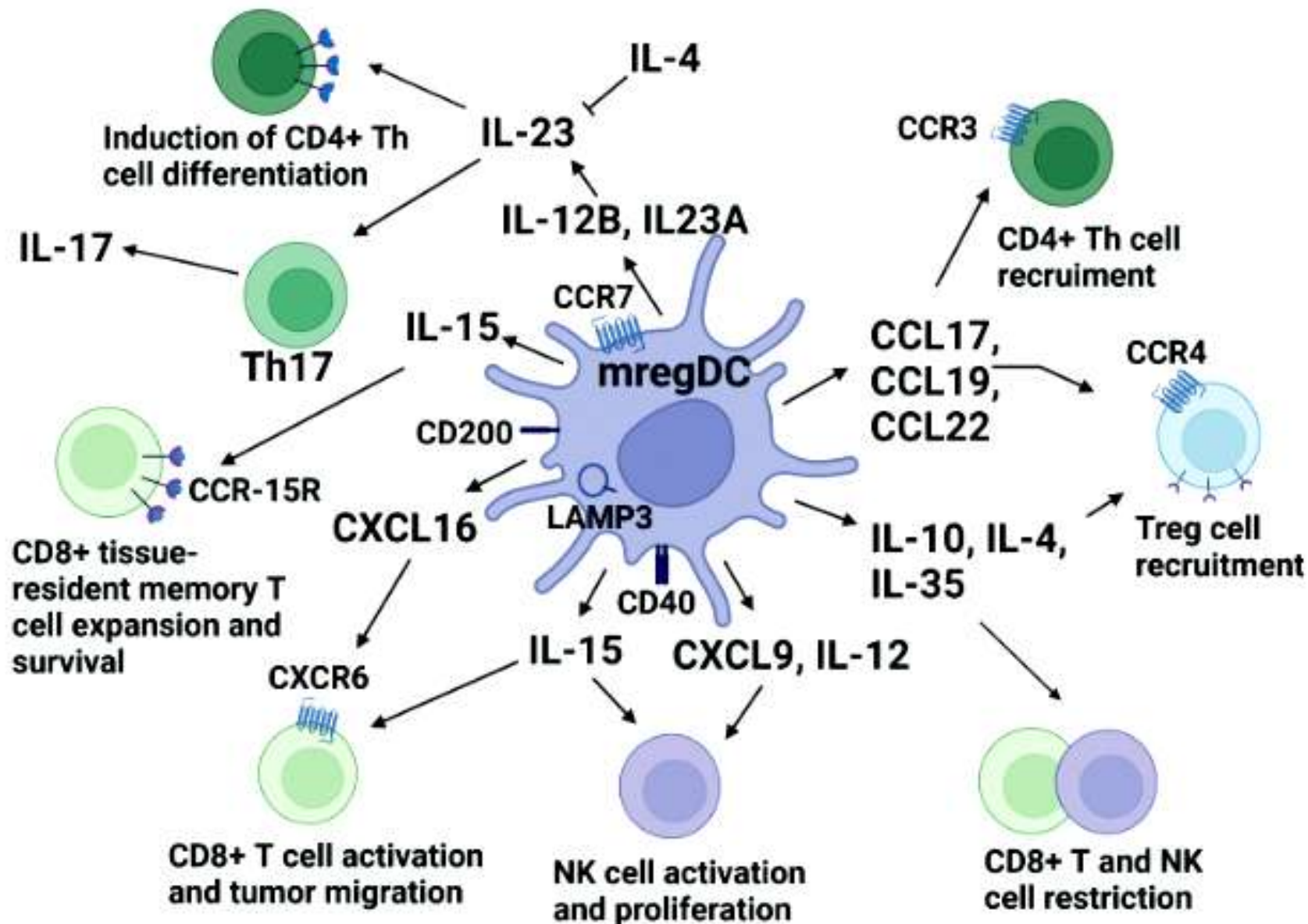




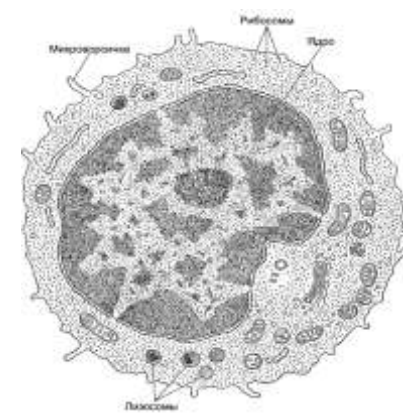
АНТИГЕН ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Основные разновидности «профессиональных» антигенпрезентирующих клеток





Лимфоциты



Продолжительность жизни
от нескольких месяцев до нескольких лет.

Выделяют **В-лимфоциты**, **Т-лимфоциты** и **НК-клетки**.

В-лимфоциты менее 15%. Активированные В-лимфоциты (плазматические клетки) вырабатывают моноклональные (к определённом антигену) АТ. Три субпопуляции (В1, В2-лимфоциты, В клетки маргинальной зоны селезенки - МЗВ - клетки).

Т-лимфоциты - 80% и более. Реагируют на конкретные антигены в комплексе с молекулами МНС II представляемыми АП клетками. Т-лимфоциты уничтожают аномальные (измененные) клетки макроорганизма, участвуют в аллергических реакциях, отторжении чужеродного трансплантата.

НК-клетки - составляют около 5-10%, уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки.

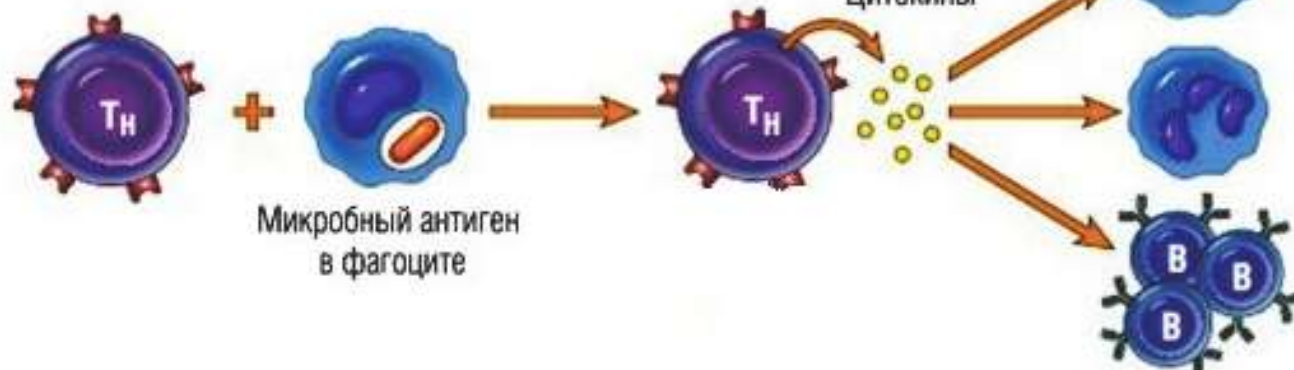
Основные классы лимфоцитов

В-лимфоцит



Секреция антител

Хелперный Т-лимфоцит CD4+



Активация макрофагов

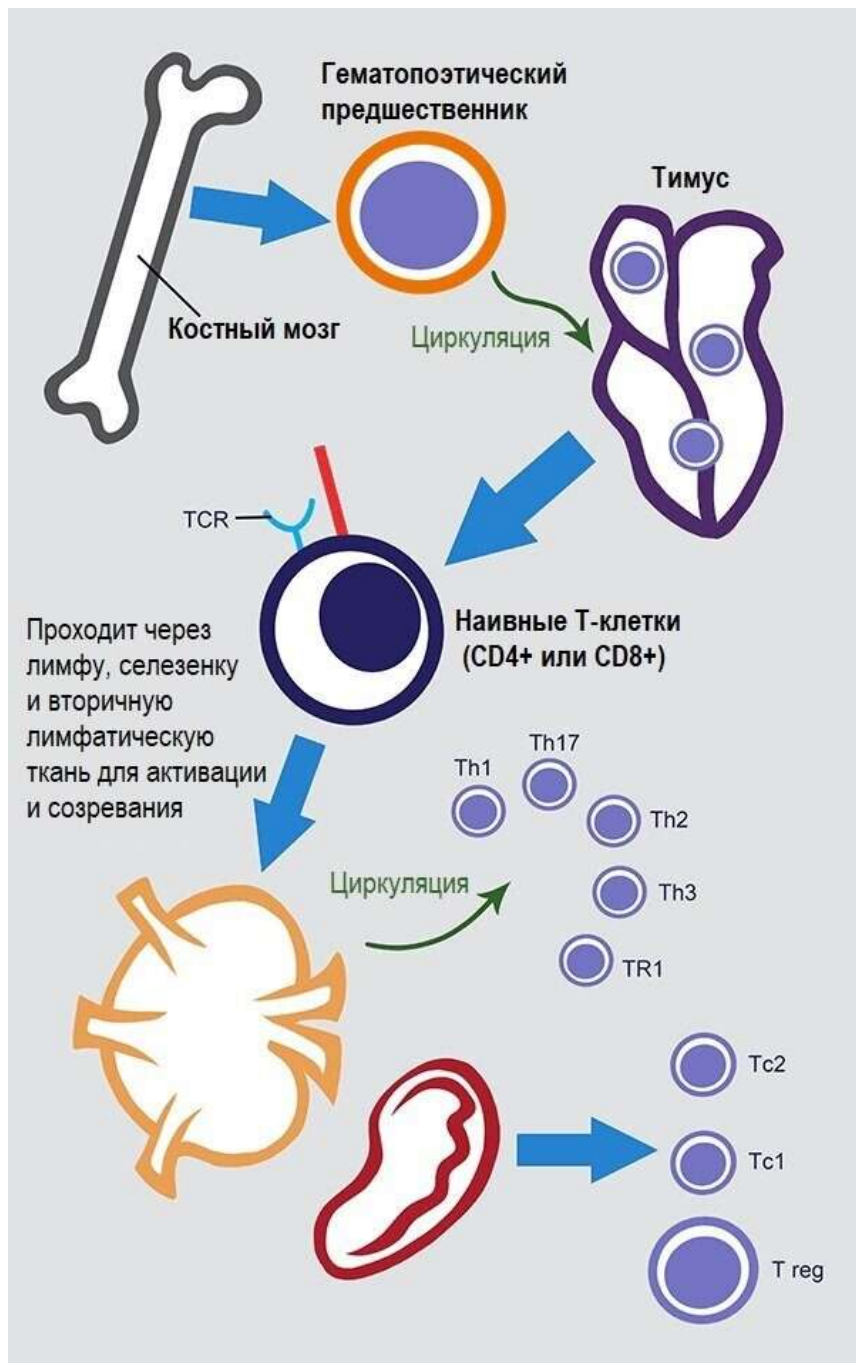
Воспаление

Стимуляция В-лимфоцитов

Цитотоксический Т-лимфоцит CD8+



Киллинг инфицированной клетки



Основные группы Т- лимфоцитов.

CD4 клетки.

1. **T- helper 1** активируют (секреция IFN γ) цитотоксическую функцию макрофагов (секретируют IL-12) в ответ на внутриклеточную инфекцию.
2. **T- helper 2** секретируют IL-4, IL-5, and IL-13 и активируют эозинофилы и тучные клетки, макрофаги в случае внеклеточной инфекции, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В- лимфоцитов в антителопродуцирующие (плазматические) клетки, синтез антител.
3. **T- helper 17** - в больших количествах продуцируют провоспалительный цитокин - IL-17. Способны провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний. Распознают чужеродный эпитоп вирусного антигена в комплексе с молекулой класса МНС II в плазматической мембране АПК.

CD8 клетки.

3. **T- killer - цитотоксические клетки (CTL).** Лизируют клетки- мишени, несущие чужеродные антигены или измененные аутоантигены (трансплантат, опухоль, вирус и др.). Распознают чужеродный эпитоп вирусного или опухолевого антигена в комплексе с молекулой класса МНС I в плазматической мембране клетки-мишени.

CD 25 клетки.

4. **T – helper 3 – T reg - Индукторы T-helper**, отвечают за экспрессию антигенов МНС 2 класса на макрофагах и других клетках.
- **Индукторы T- супрессоров**, отвечают за секрецию ИЛ-1 макрофагами, активацию дифференцировки предшественников Т- супрессоров.
- **T- супрессоры** имеют важное значение в регуляции иммунитета, обеспечивая подавление функций Т- h1 и h2, В- лимфоцитов.
- **T- контрсупрессоры**. Способствуют подавлению функций Т- супрессоров, вырабатывают резистентность Т- h к эффекту Т- супрессоров.

5. T-клетки памяти –

Три субпопуляции, различающиеся экспрессией хемокиновых рецепторов CCR7 и L-селектина (CD62L).

Центральные клетки памяти T_{CM} экспрессируют L-селектин и CCR7, также секретируют IL-2, но не секретируют IFN γ или IL-4.

Эффекторные клетки памяти T_{EM} не экспрессируют L-селектин и CCR7, а секретируют IFN γ и IL-4.

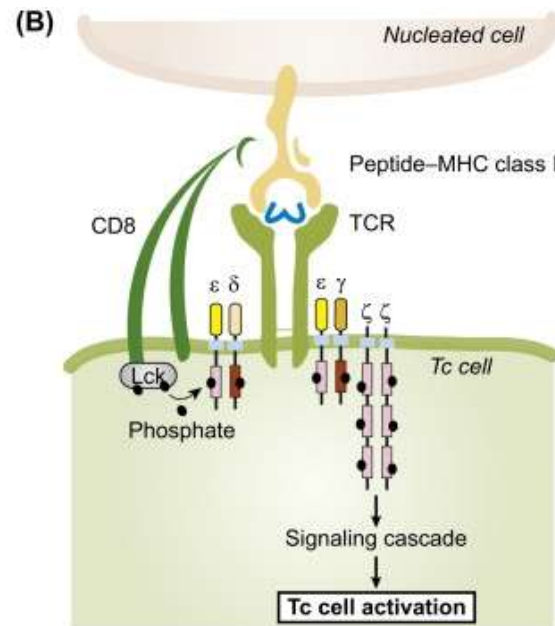
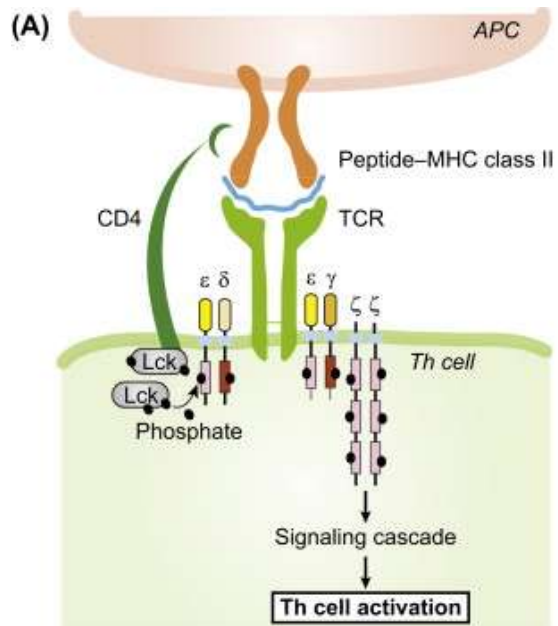
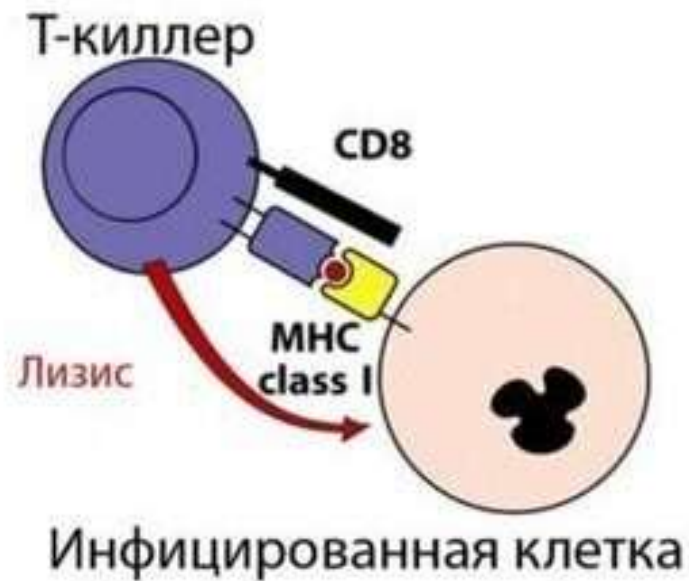
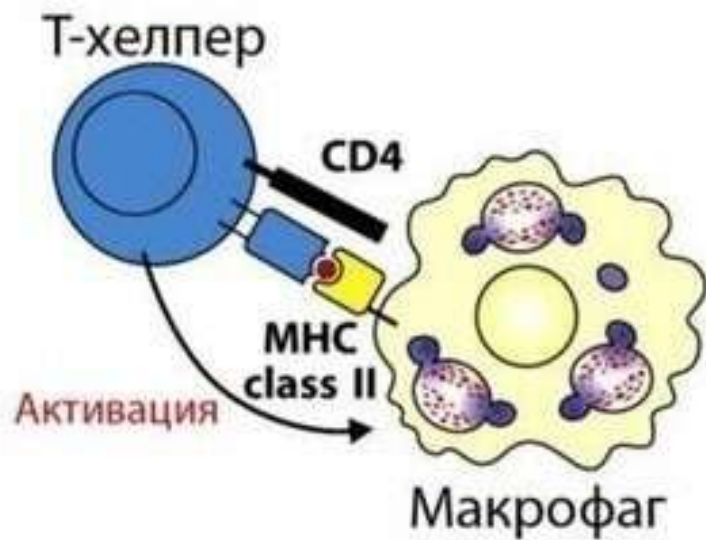
Так же выделены субпопуляции на основе CD27 и CD28 экспрессии в дополнение к CCR7 и CD62L.

В реализации функций врожденного иммунитета участвуют также и естественные киллеры или **НК-клетки** (от *Natural killer*).

НК клетки распознают **сигналы опасности** в виде эндогенных стрессорных молекул, а основная функция этих клеток — **контактный цитолиз** несущих сигналы опасности клеток (DAMP).

Основные компоненты гранул - перфорин, гранзимы и гранулолизин.

Высокая цитотоксическая активность в отношении измененных (трансформированных, инфицированных вирусами, подвергшихся действию стресса) клеток организма и секреция цитокинов. Эти свойства реализуются за счет поликлонального распознавания маркеров клеточного стресса в сочетании с контролем “свой–чужой” (по экспрессии клетками-мишенями молекул MHC-I).





Cytotoxic T
Lymphocytes
(CTL)



Helper (Th)

Unknown

Cytotoxic killing/
Cytokine



Cytokine production



CD8 regulatory T
cell

**CD8 cytotoxic
T cells**

CD4 T_H1 cells

CD4 T_H2 cells

CD4 T_H17 cells

**CD4 regulatory
T cells
(various types)**



Suppress
T-cell
responses

Kill
virus-infected
cells

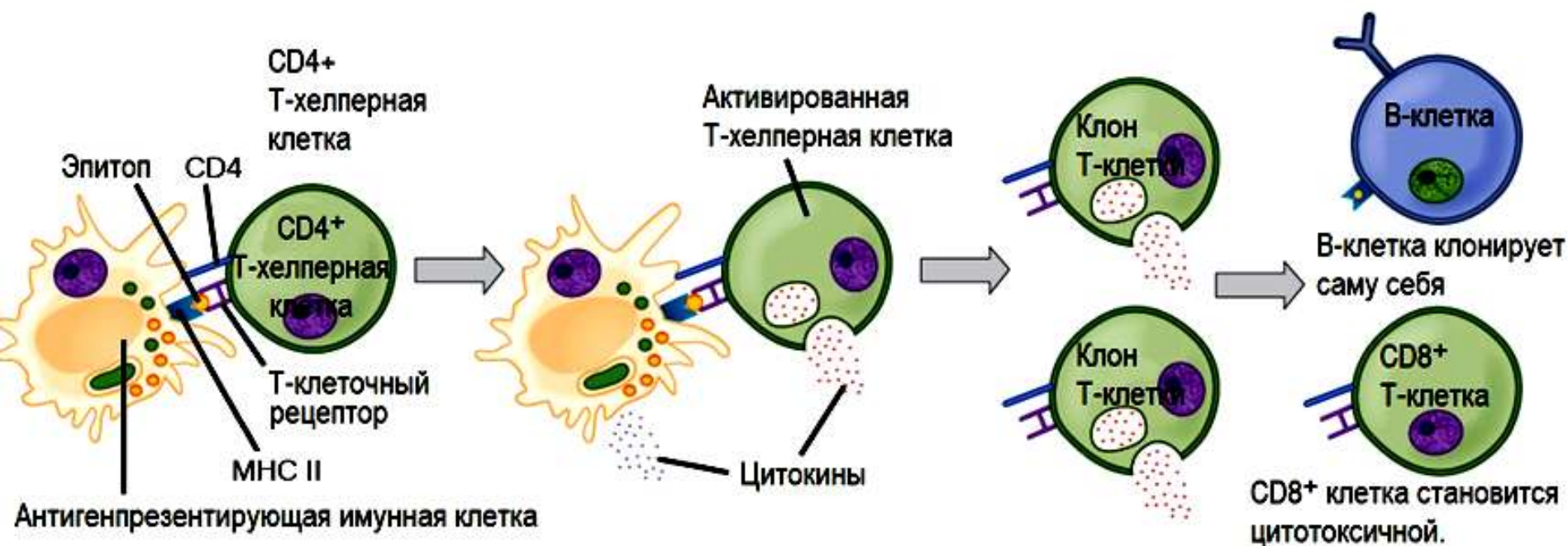
Activate infected
macrophages
Provide help to
B cells
for antibody
production

Provide help to
B cells for
antibody
production,
especially
switching to IgE

Enhance
neutrophil
response

Suppress
T-cell
responses

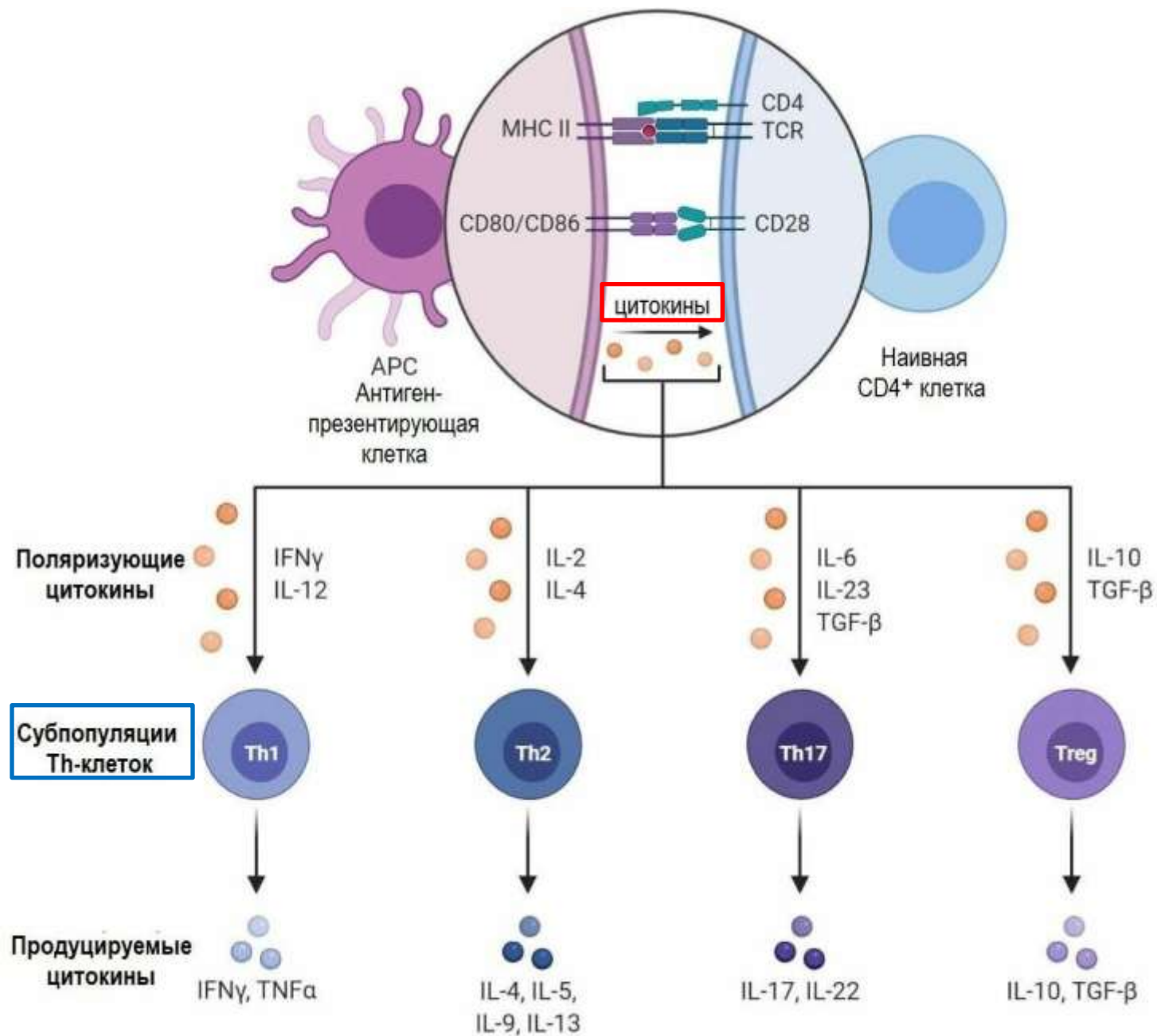
CD4+ Т-клетки

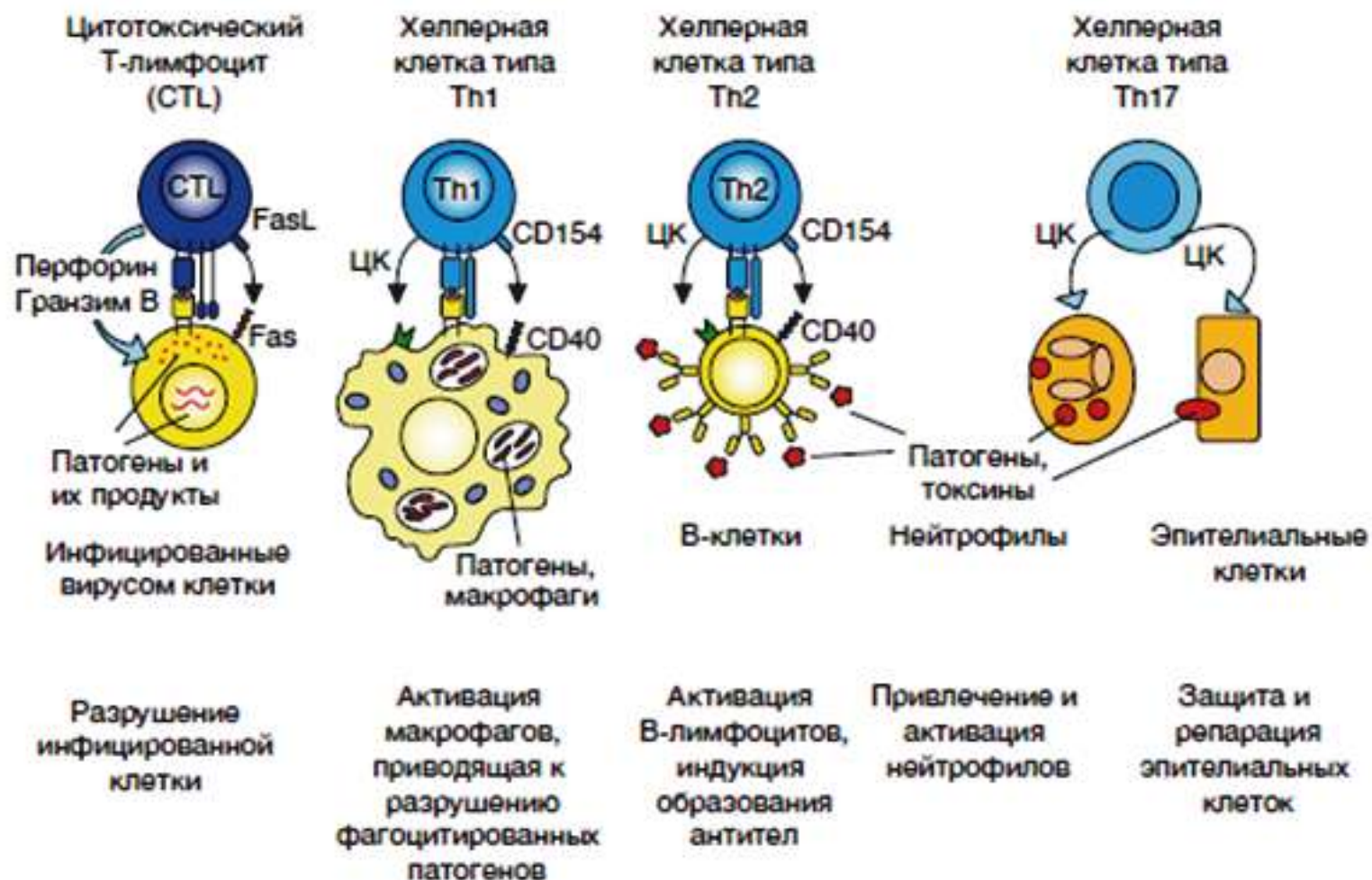


1. Когда CD4+ Т-хелперная клетка связывает комплекс MHC II-антиген с антигенпрезентирующей клеткой, как антигенпрезентирующая клетка, так и Т-клетка **высвобождают цитокины**.

2. В ответ на цитокины Т-клетки клонируют сами себя.

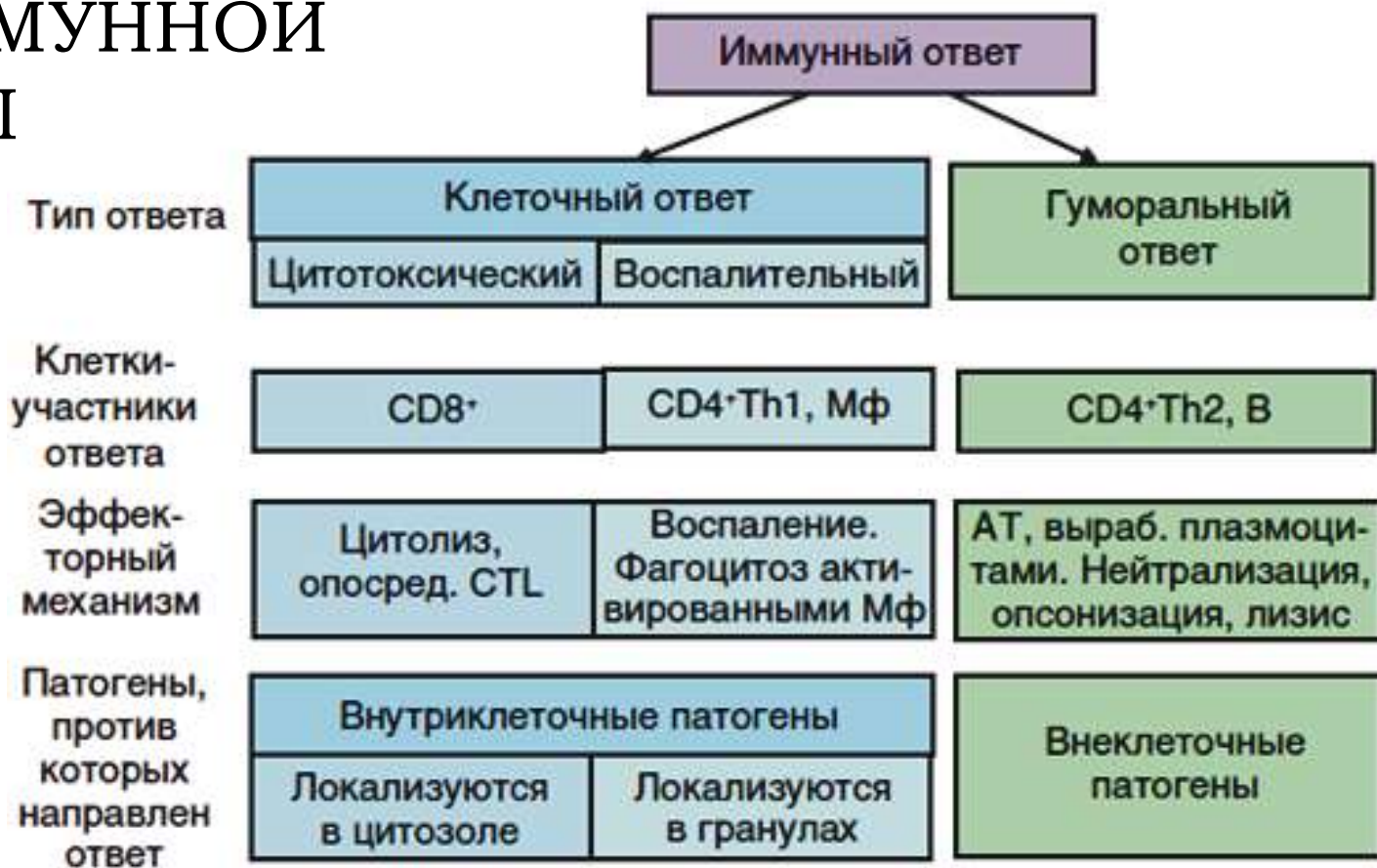
3. Клонированные Т-клетки продуцируют различные цитокины, которые активируют В-клетки и CD8+ клетки.





Типы эффекторных Т-клеток и их функции.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПАТОГЕНА ОПРЕДЕЛЯЕТ ТИП ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

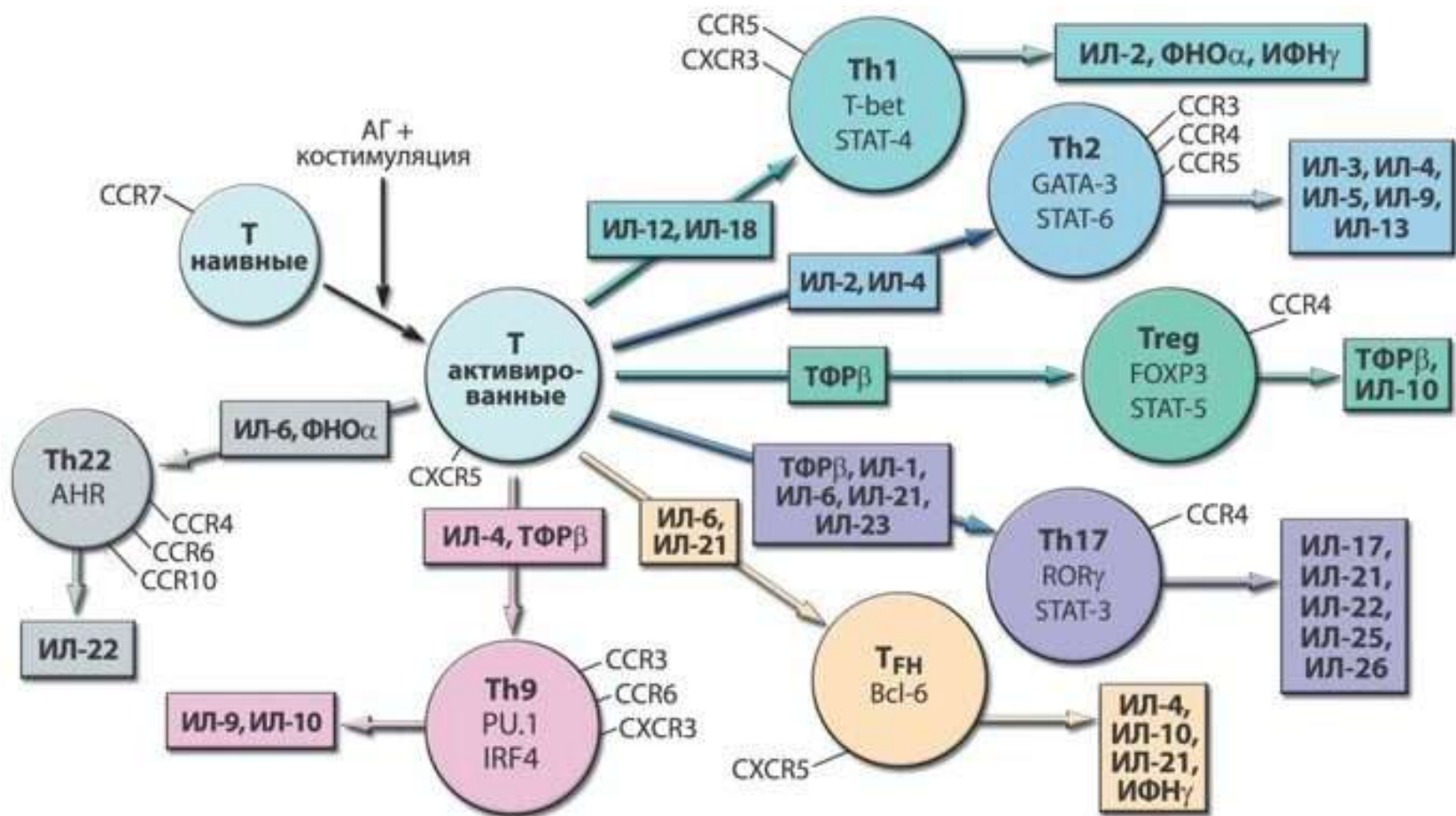


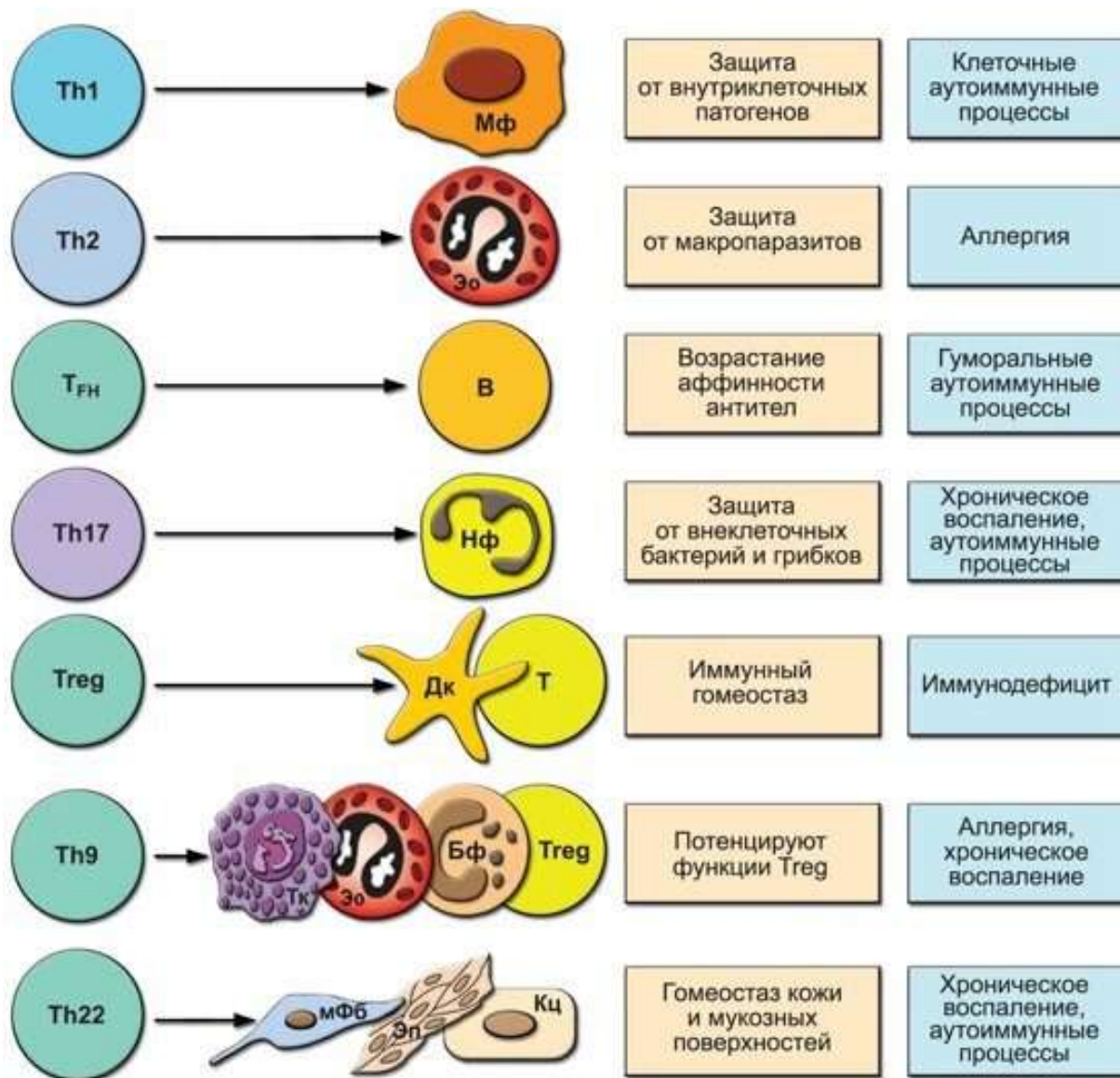
Типы иммунного ответа, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией (участвующие клетки и механизмы)

Вирусы
Хламидии
Пистерии

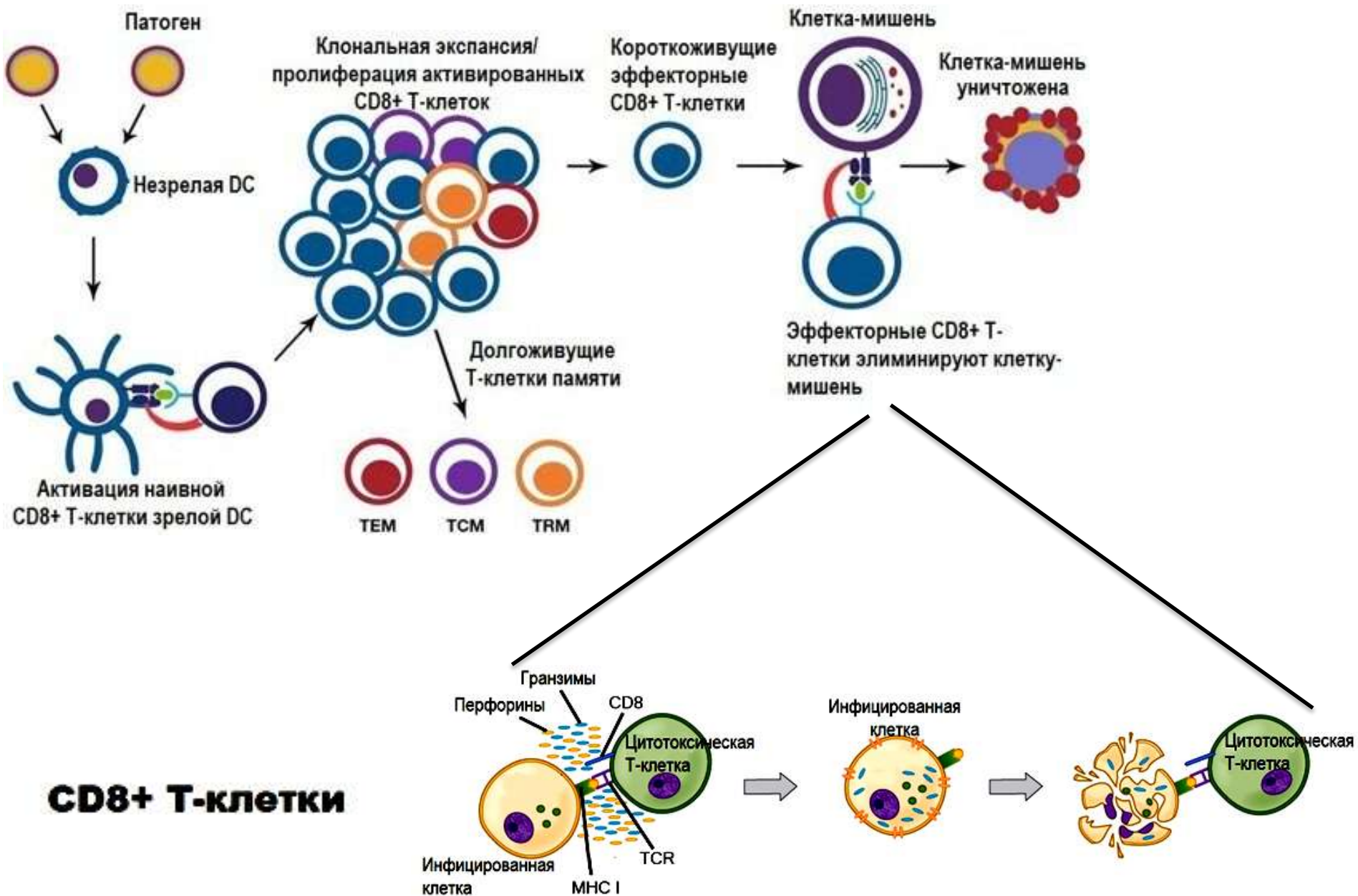
Микробактерии
Лейшмании
Риккетсии
Шистосомы

Стрептококки
Стафилококки
Нейссерии
Клостридии
Трипаносомы
Грибы





Адаптивные субпопуляции Т-клеток (клетки-партнеры, физиологические и патологические эффекты).



1. Когда цитотоксическая T-клетка взаимодействует с комплексом MHC I-эпитоп на инфицированной клетке, она продуцирует гранзимы и перфорины.

2. Перфорины образуют поры в плазматической мембране. Гранзимы проникают в клетку и расщепляют белки, лизируя клетку.

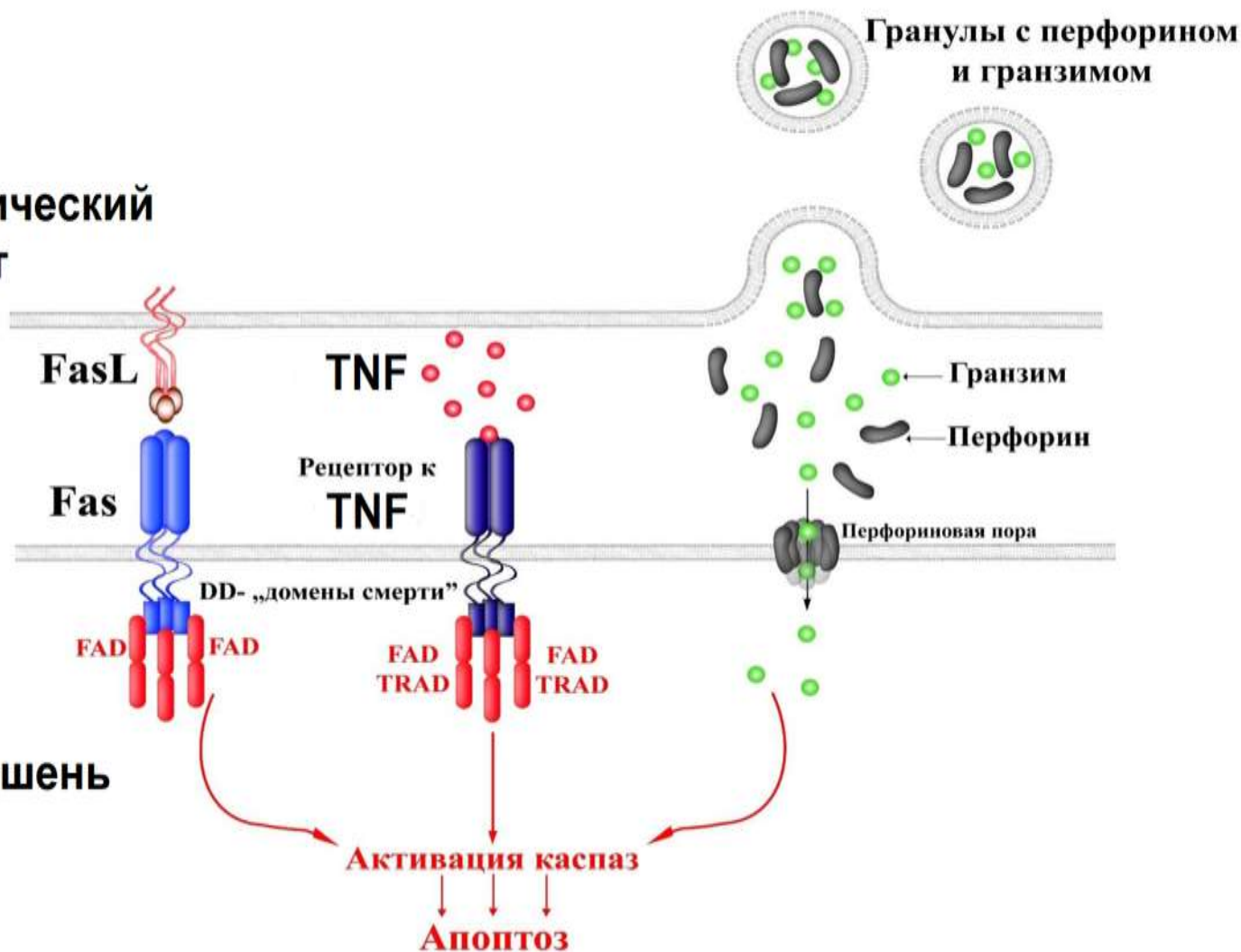
**Fas-опосредованный
механизм**

**Цитокиновый
механизм**

**Перфорин-гранзимовый
механизм**

**Цитотоксический
лимфоцит**

Клетка-мишень



Три субпопуляции В-лимфоцитов.

В1-клетки (5% от общей массы)

могут дифференцироваться в антителообразующие клетки без стимуляции АГ. При этом они секретируют преимущественно антитела IgM (в кишечнике — также IgA).

Эти антитела имеют низкое сродство (аффинность) к антигенам, включая аутоантигены, и не способны вызвать повреждение тканей.

Естественные антитела, продуцируемые В1-лимфоцитами, часто специфичны к микробным антигенам и опсонизируют патогены, играя важную роль в реакциях врожденного иммунитета.

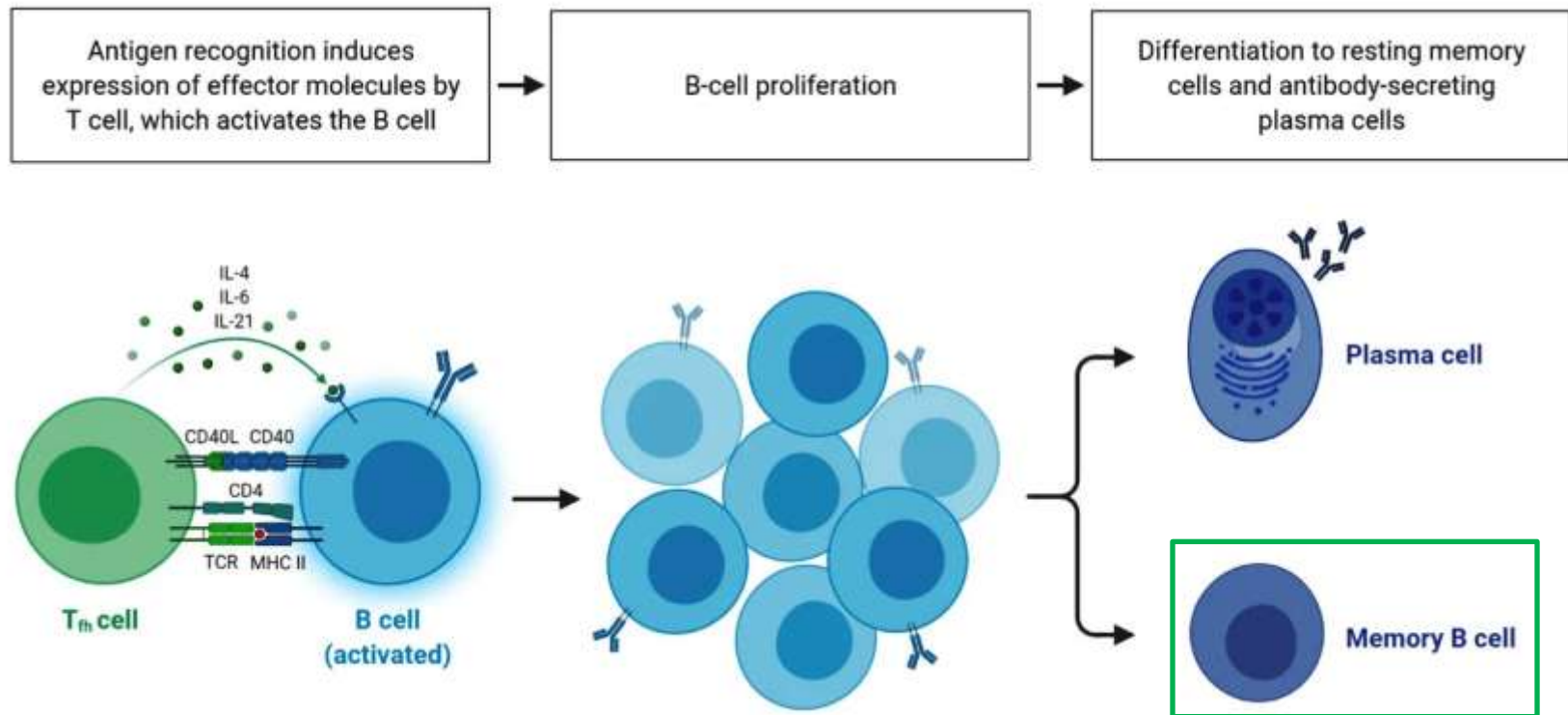
В2 - клетки – большая часть В клеток. Продуценты IgM и IgG.

MZ В-лимфоциты

участвуют в гуморальном иммунном ответе на возбудители, поступающие в кровоток. Они осуществляют тимуснезависимый иммунный ответ на инкапсулированные патогены.

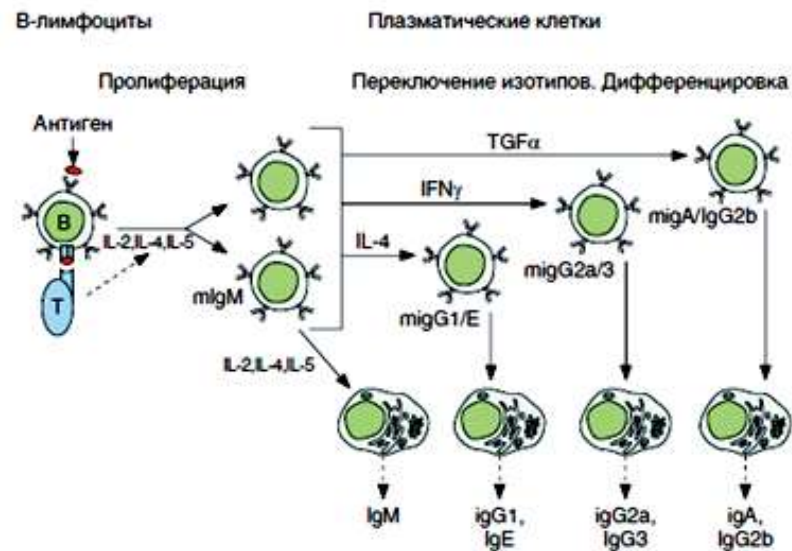
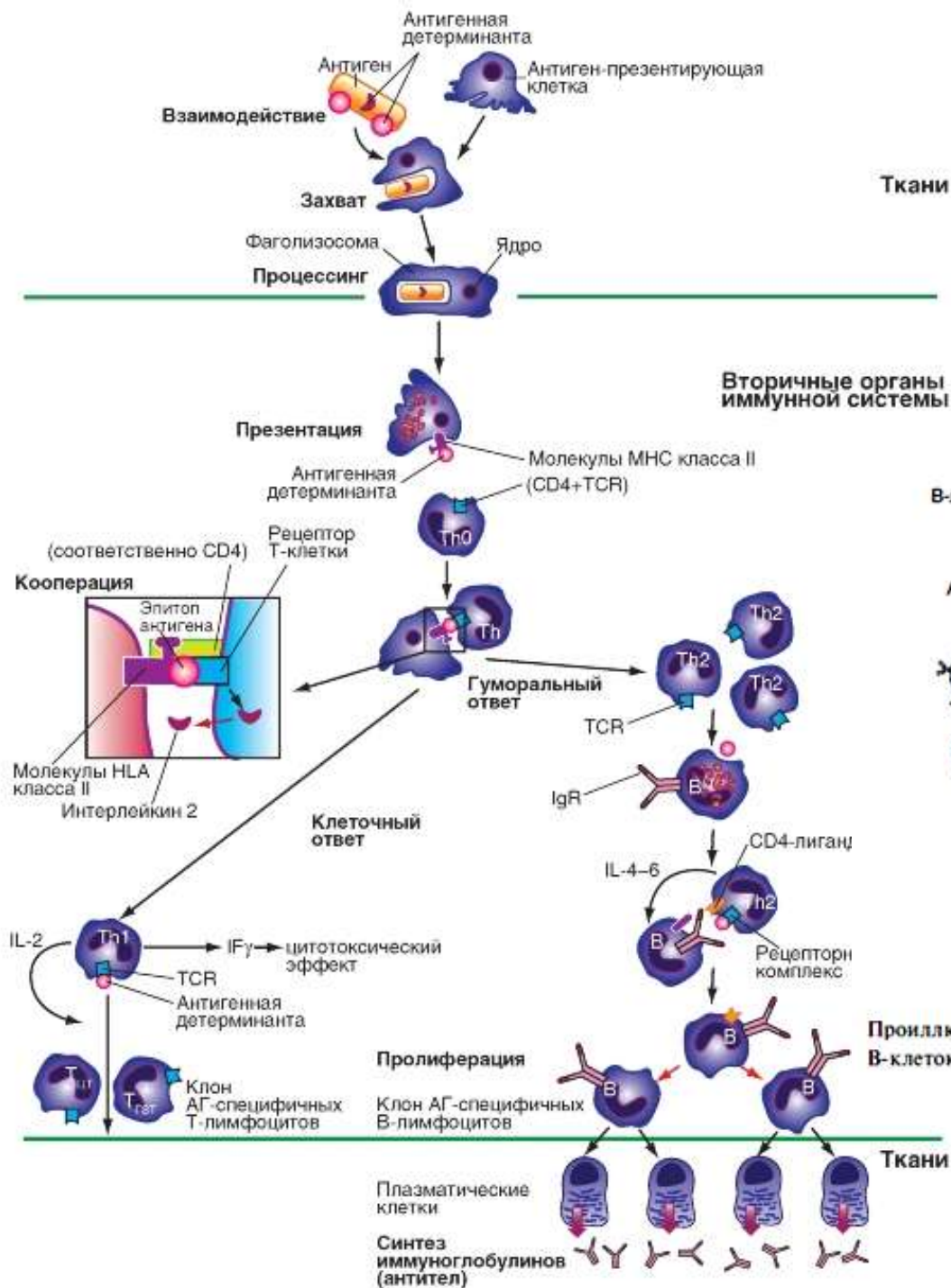
При ответе на антигены MZB-клетки дифференцируются в короткоживущие антителообразующие клетки.

Антиген зависимая дифференцировка В клеток



Главное преимущество адаптивного иммунитета перед врожденным состоит в формировании **иммунологической памяти**, резко повышающей эффективность иммунной защиты при повторном поступлении патогена и фактически предотвращающей при этом повторное развитие заболевания.

Стимуляция Т- и В-лимфоцитов антиген-презентирующими клетками (АПК).



Дифференцировка антителообразующих (плазматических) клеток. Проиллюстрировано переключение изотипов, реализуемое на уровне рецепторов В-клеток при участии цитокинов. Результат — секреция антител различных изотипов

Иммунный ответ

Иммунный ответ – специфическая реакция лимфоцитов на антиген, направленная на его элиминацию

Фазы иммунного ответа

1. индуктивная (реализуется в течение 5 -7 суток после попадания АГ)
2. эффекторная (длится около 2-х недель)

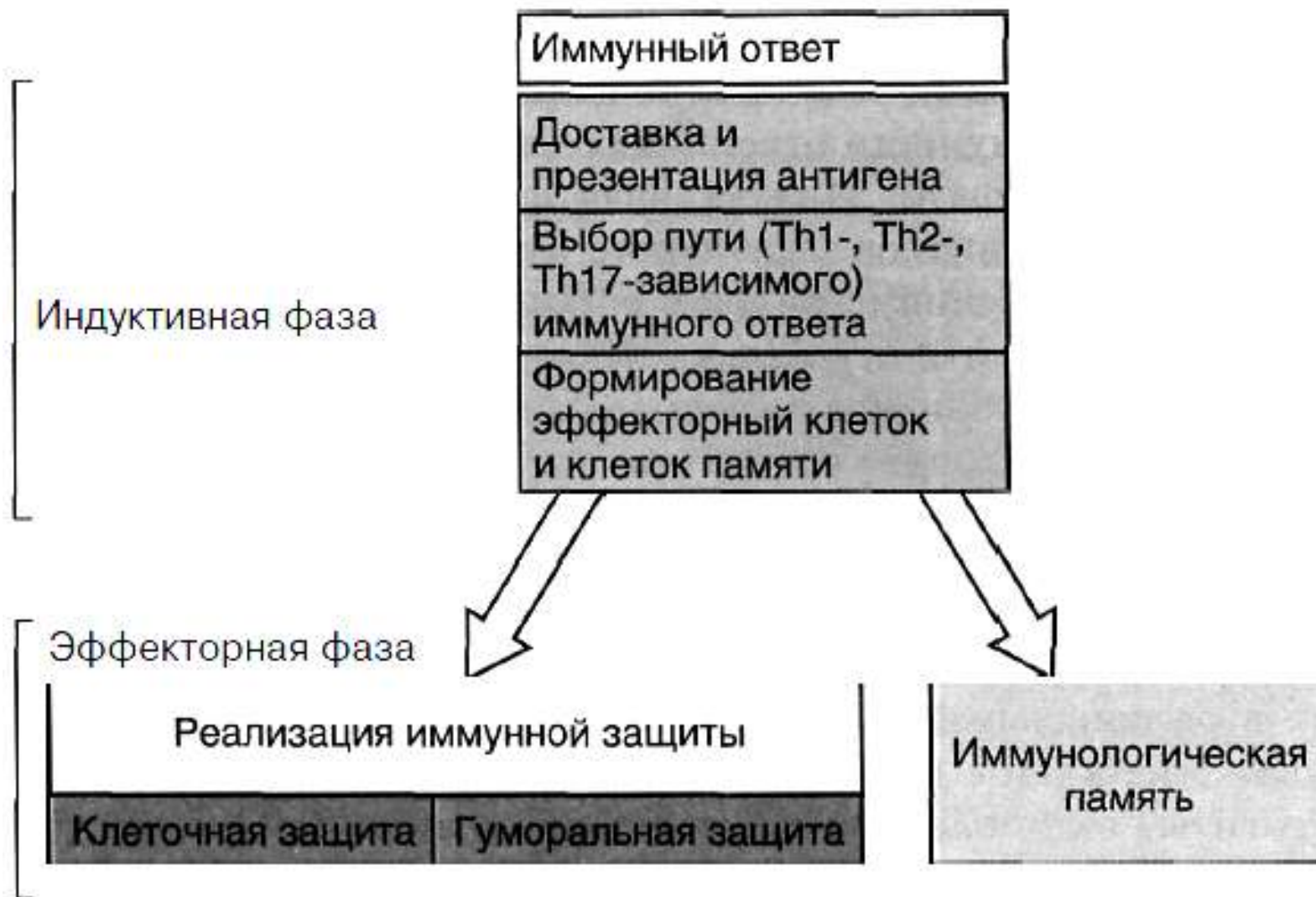
индуктивная

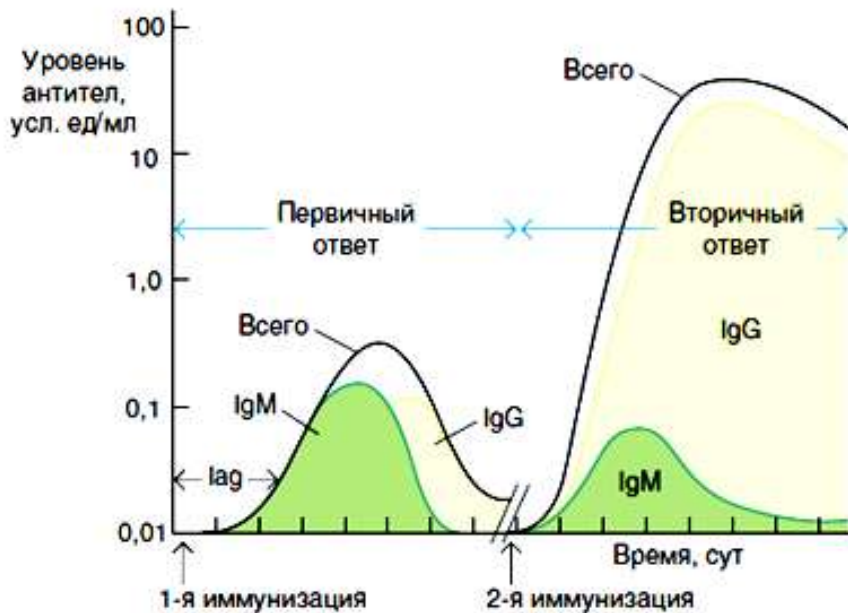
- переработка и презентация АГ на АПК
- распознавание АГ Т-лимфоцитом,
- активация и пролиферация специфического клона лимфоцитов,
- дифференцировка лимфоцитов, направленная на формирование эффекторных клеток и клеток памяти

эффекторная

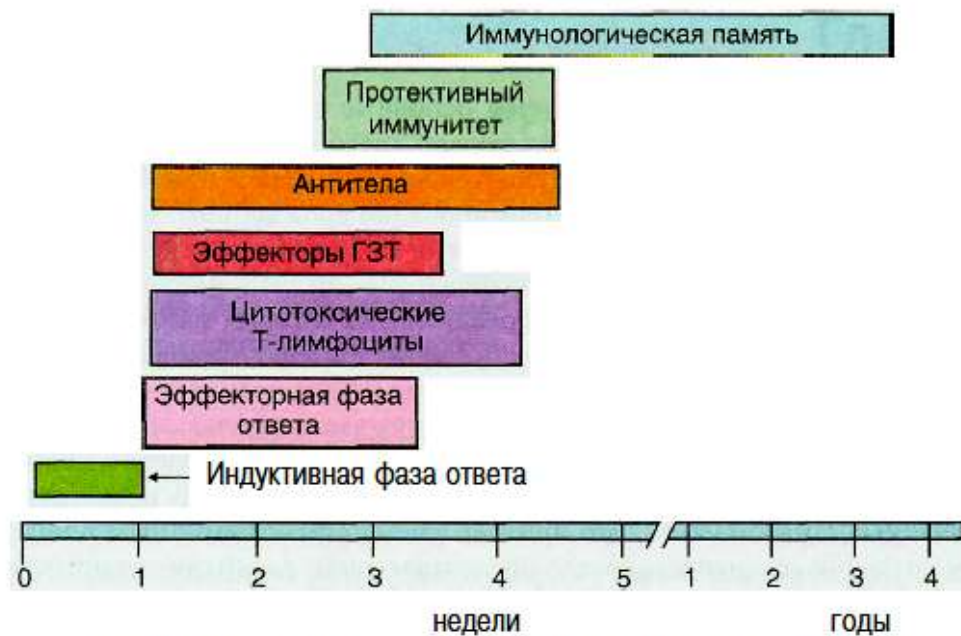
- реализуется клеточная и гуморальная защита для элиминации (удаления) АГ, вызвавшего реакцию, и формируется иммунологическая память (Т- В-клетки памяти)

Основные события иммунного ответа





Динамика образования IgM- и IgG-антител при первичном и вторичном иммунном ответе.



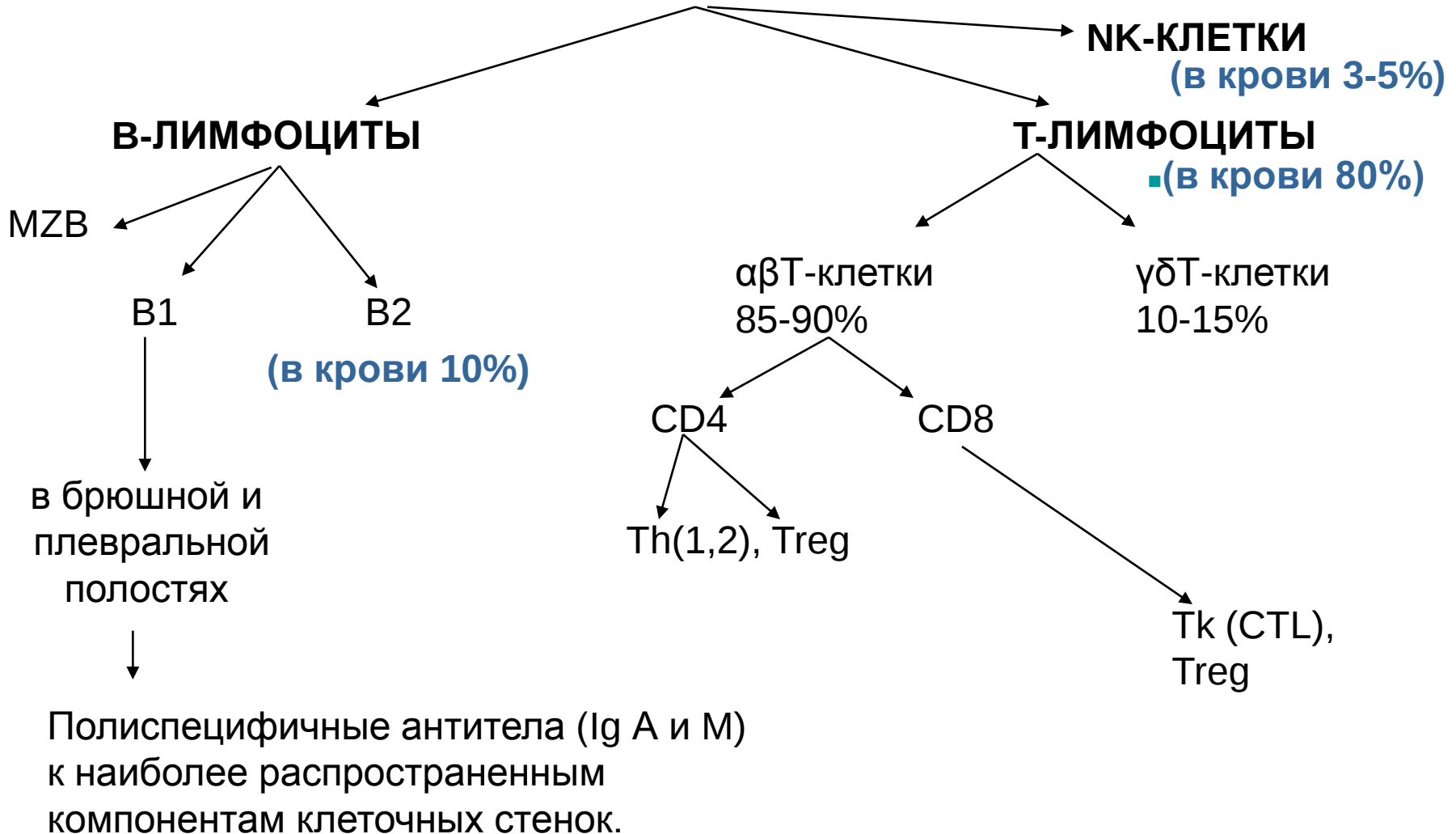
Временная динамика проявлений адаптивной иммунной защиты при инфекции. По оси абсцисс отмечены сроки после введения патогена

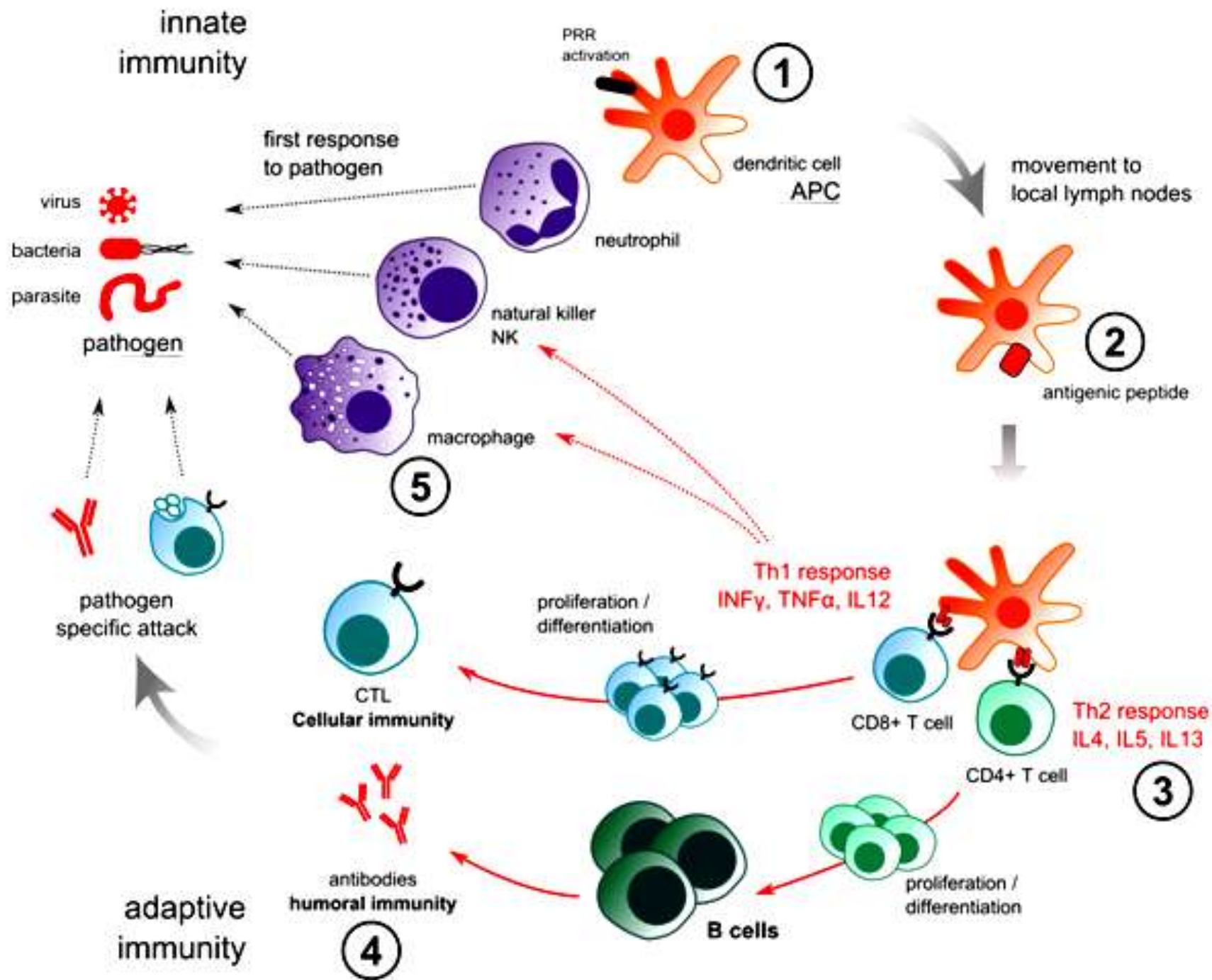
Специфическая система иммунитета

Гуморальный

Клеточный

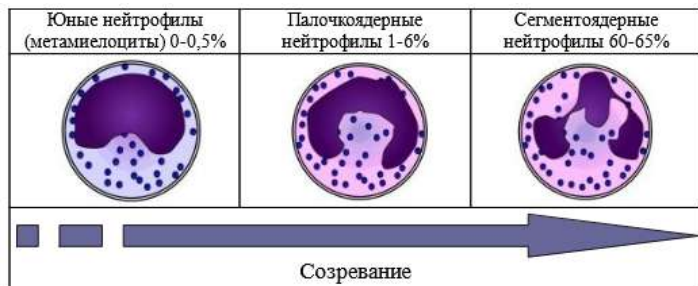
ЛИМФОЦИТЫ





Лейкоцитарная формула

(Процентное соотношение разных видов лейкоцитов)



СДВИГ ВПРАВО



ГРАНУЛОЦИТЫ					АГРАНУЛОЦИТЫ	
Нейтрофилы (50-70%)			Базофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
Юные	Палочко- ядерные	Сегменто- ядерные				
0-1	2 – 5	55 - 68	0 – 1	2 – 4	20 – 40	2 - 10



СДВИГ ВЛЕВО

Диагностическое значение данного анализа заключается в том, что он дает представление о тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения.