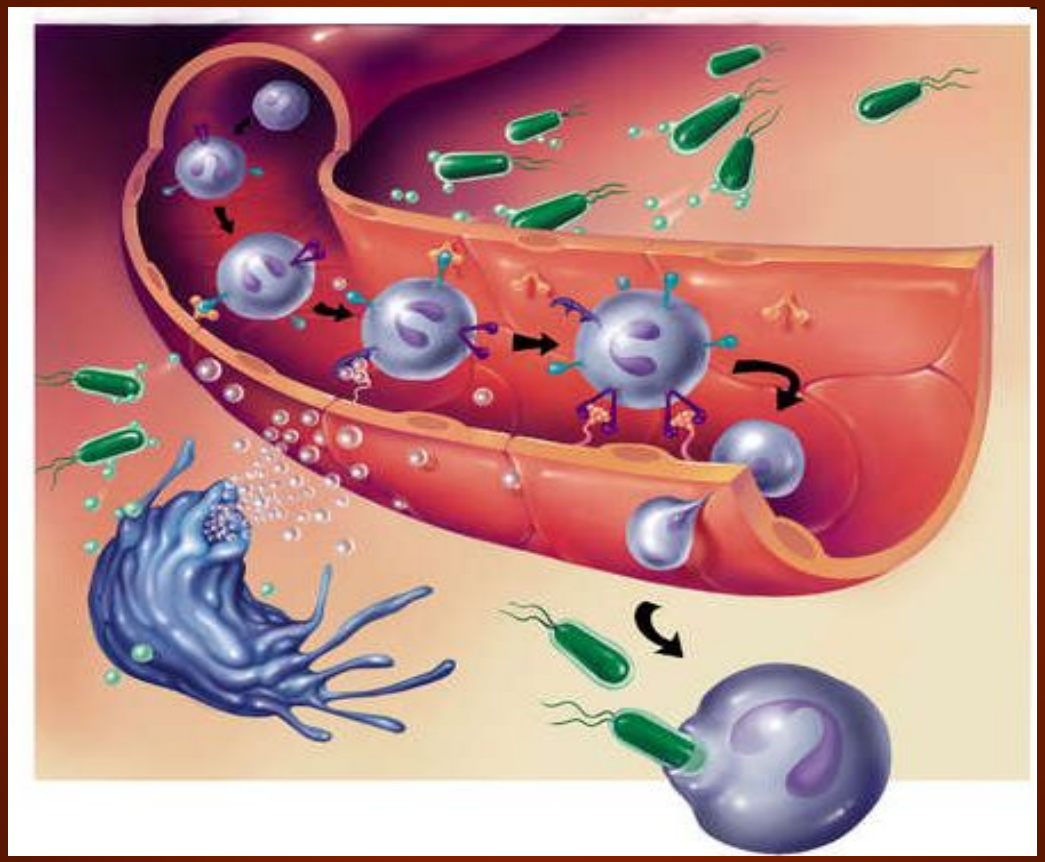
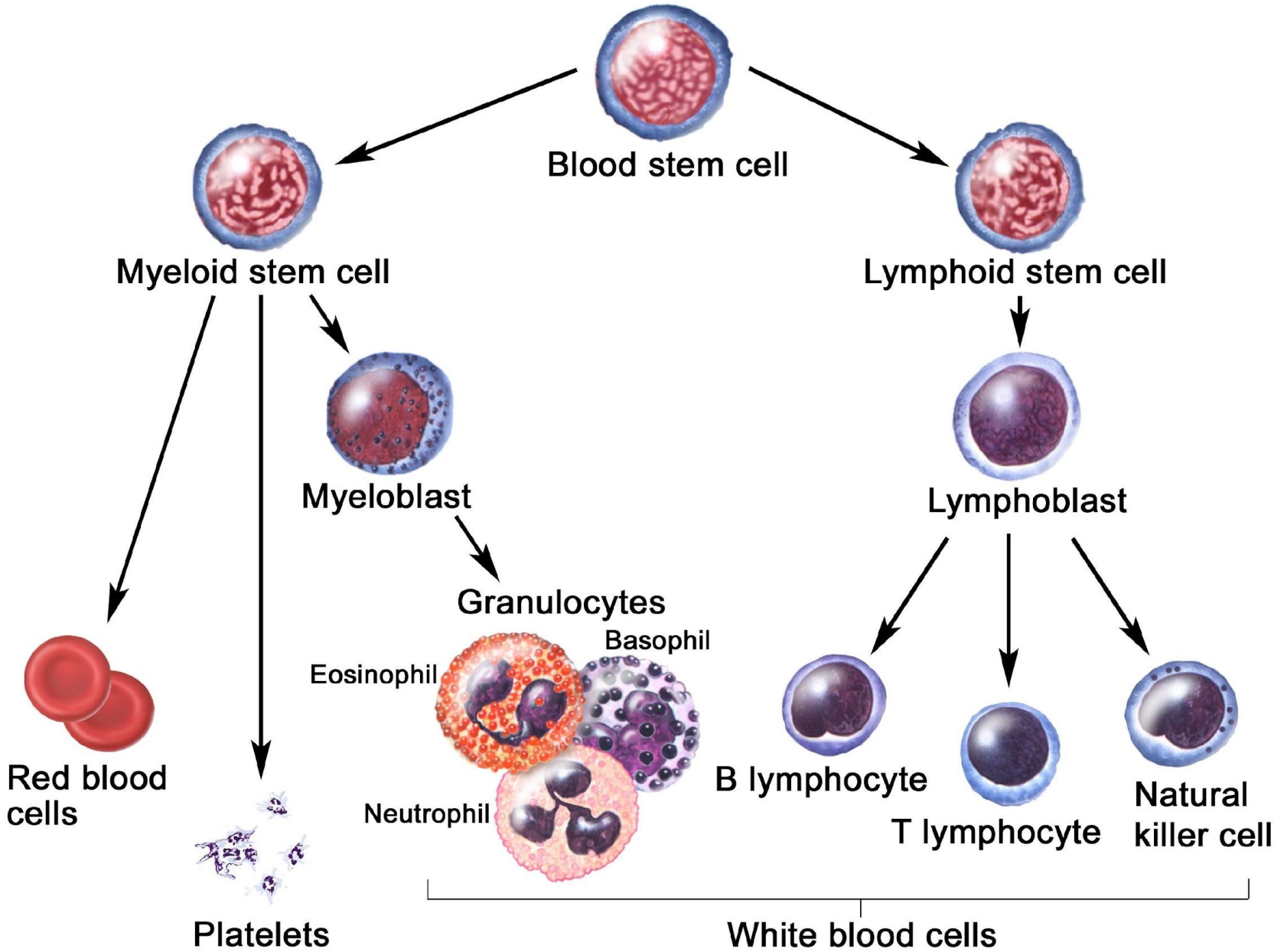
ЛЕЙКОЦИТОЗ, ЛЕЙКОПЕНІЯ. ЛЕЙКОЗ

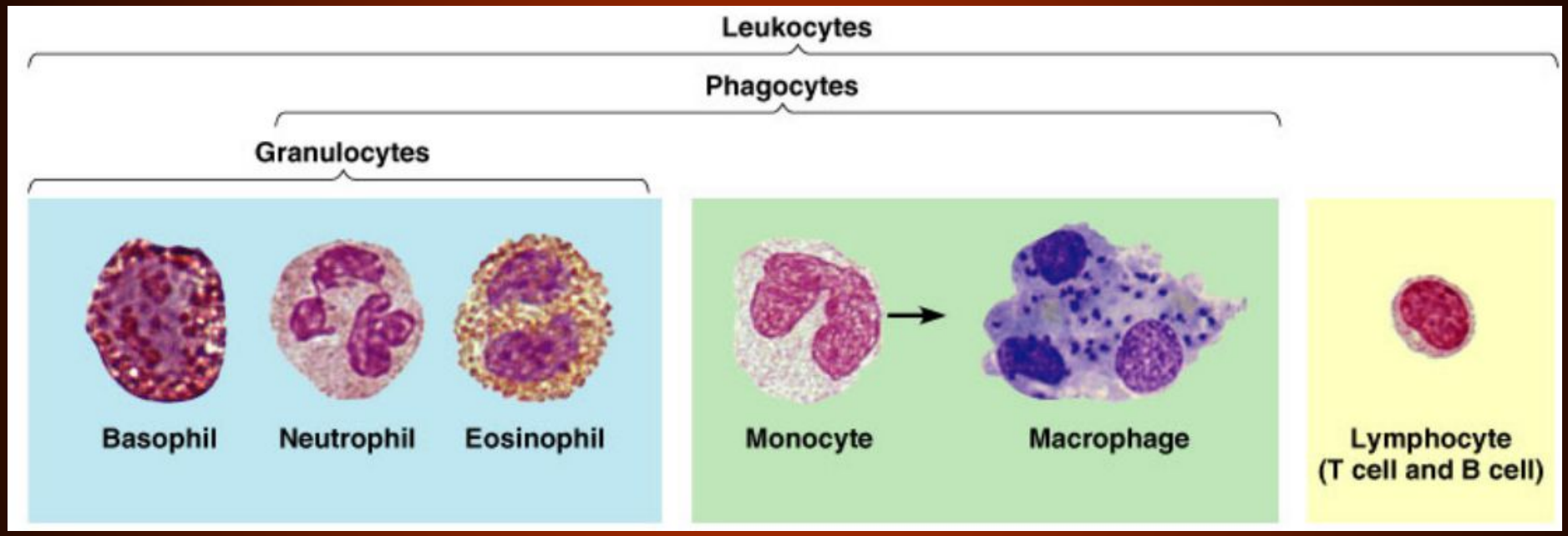


Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Види лейкоцитів



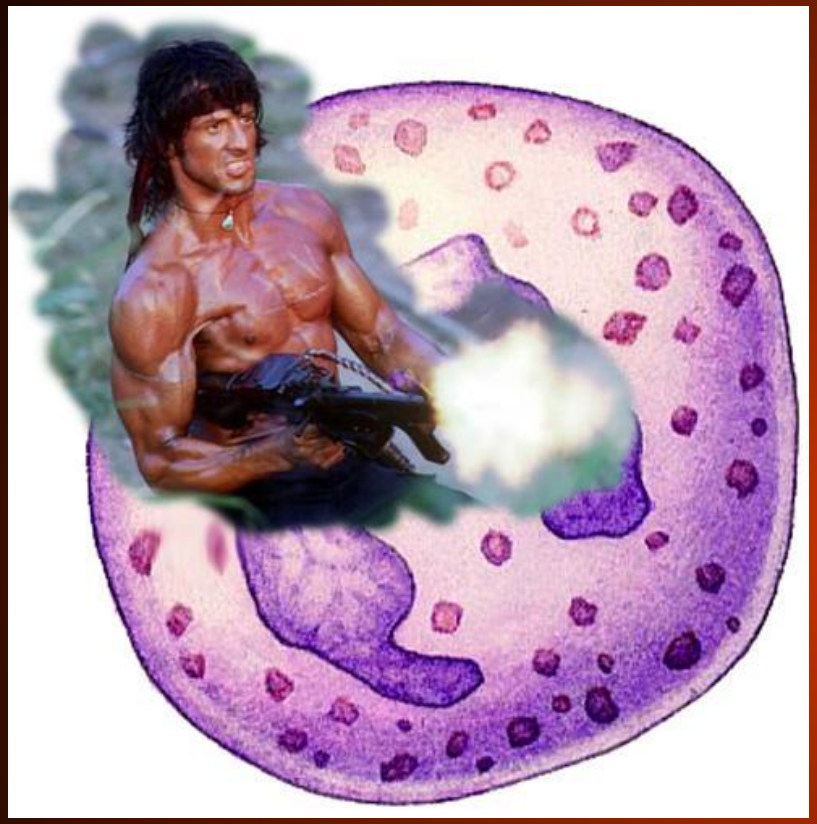
<u>Лейкоцитоз</u> – збільшення кількості лейкоцитів у крові понад 9 Г/л

<u>Види лейкоцитозу</u>

-відносний **- абсолютний**

Нейтрофільоз
Лімфоцитоз
Еозинофілія
Моноцитоз
Базофілія

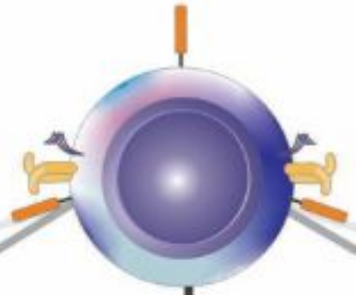
НЕЙТРОФІЛЬОЗ ЧИ ЛІМФОЦИТОЗ?

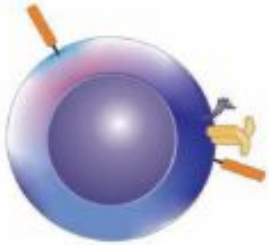
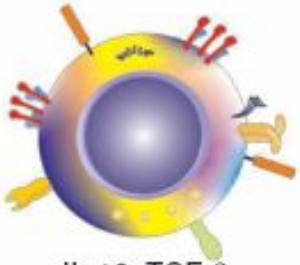


Стратегії боротьби із

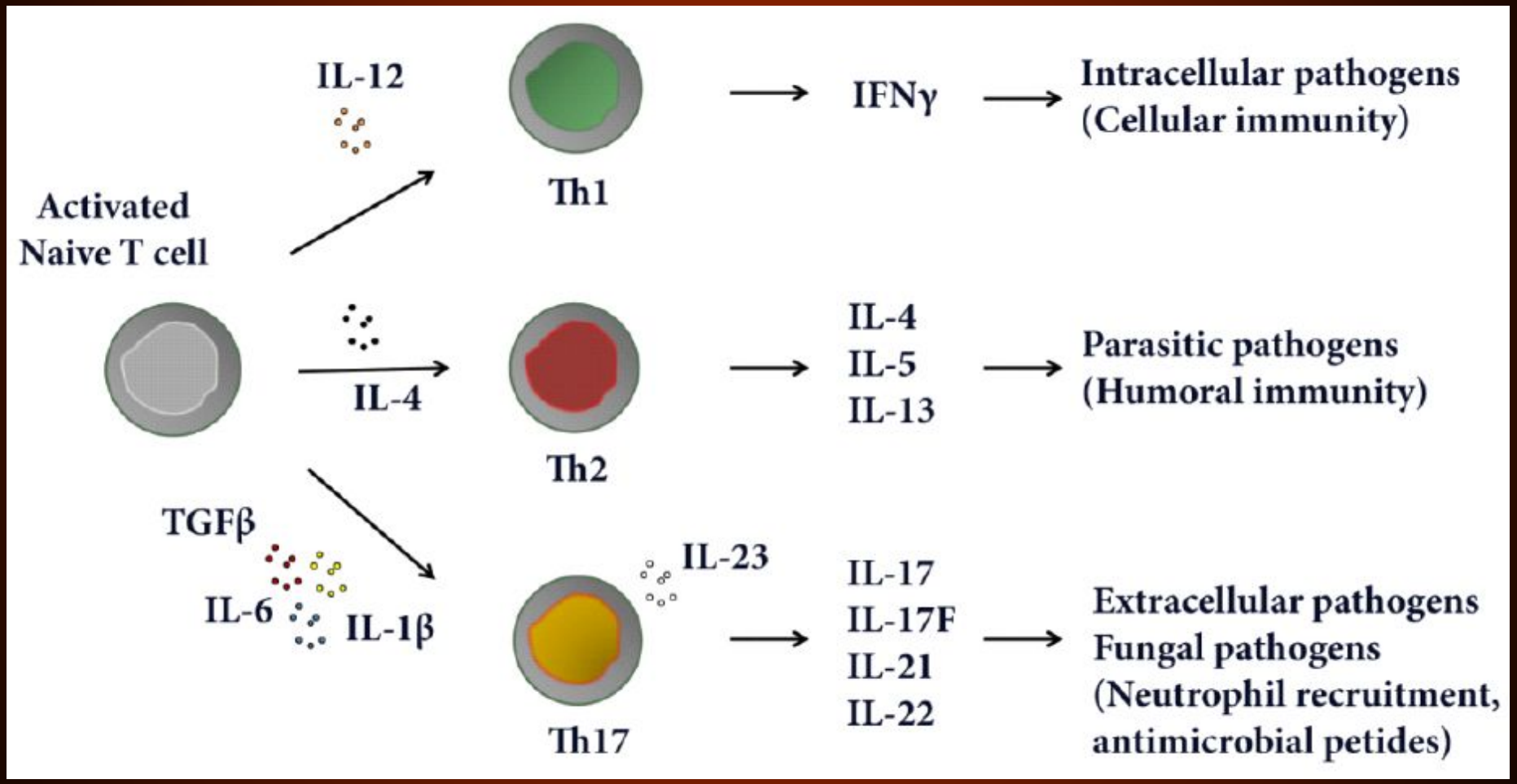
позаклітинними або внутрішньоклітинними інфекційними агентами

NAIVE CD4+ T CELL

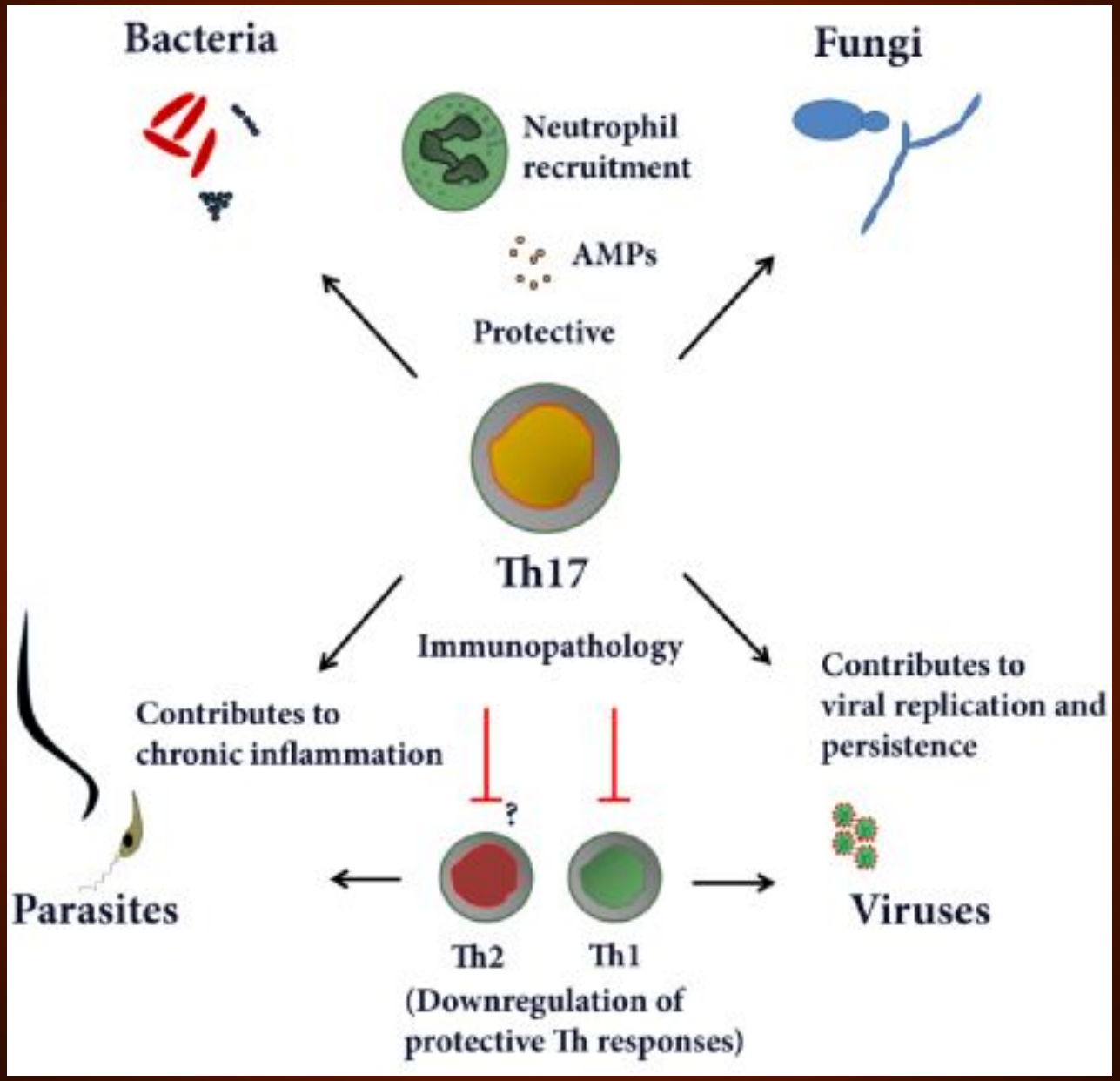


IFN-γ	IL-4	IL-1, IL-6, IL-23, TGF-β	IL-10, TGF-β
Th1	**Th2**	**TH17**	**T_{REG}**
			
IFN-γ, IL-2	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22, IL-26, M-CSF, GM-CSF	IL-10, TGF-β
- Response to intracellular pathogens - Activation of phagocytes - Production of opsonizant antibodies - Delayed hypersensitivity	- Response to extracellular pathogens - LB proliferation - LB differentiation - Antibody production - Eosinophil activation	- Myeloid cell expansion - Chemokine production - Pro-inflammatory cytokine production	- Inhibition of clonal expansion of Th1, Th2, TH17 lymphocytes, and other cell populations

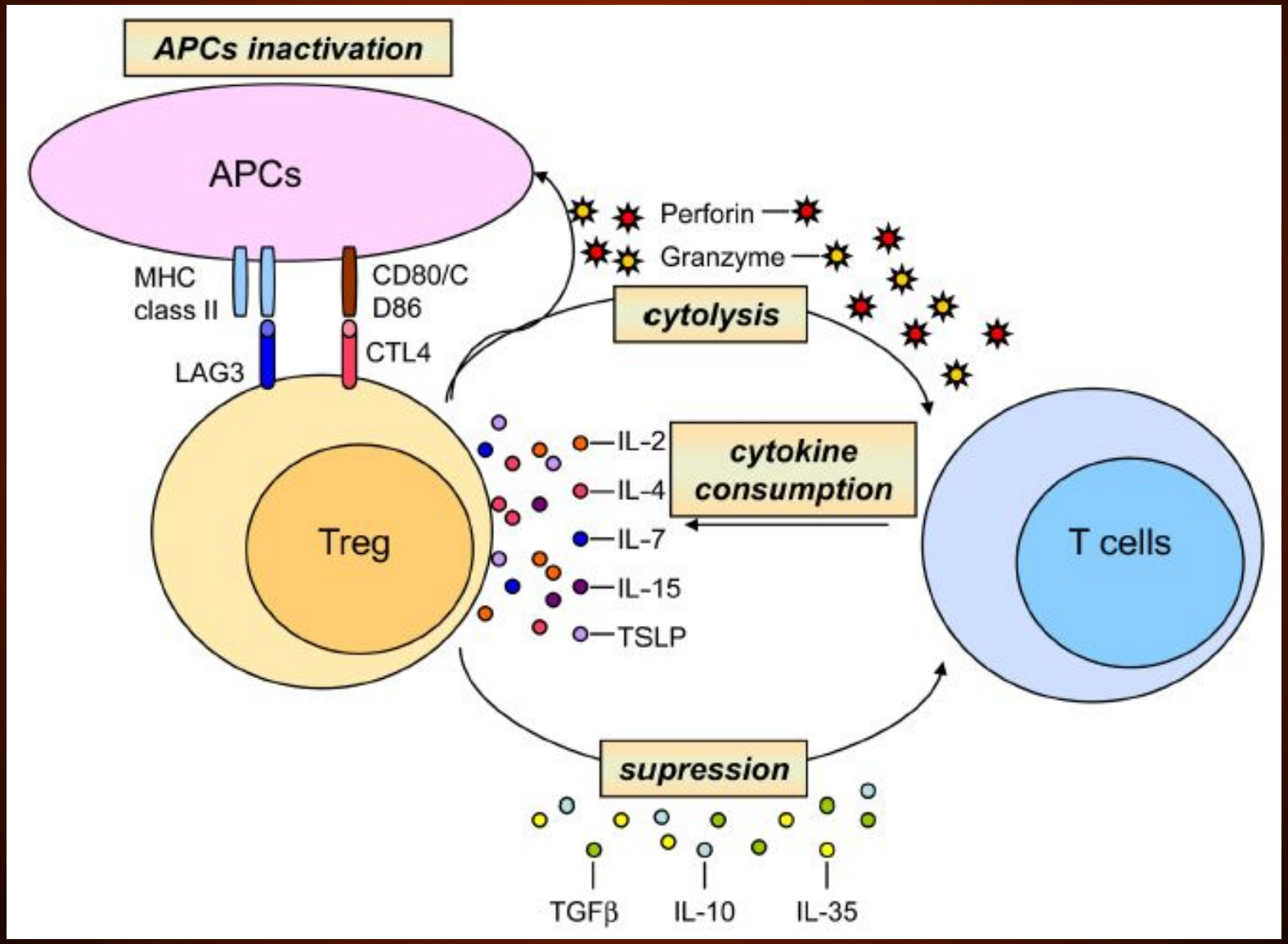
Спеціалізація Т-хелперів



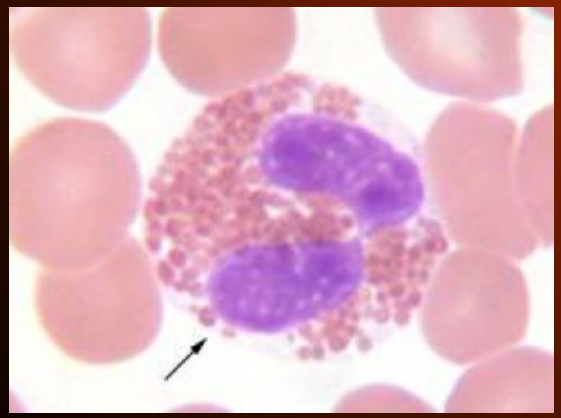
Роль Т-хелперів 17 в нормі та патології



Механізми імуносупресії регуляторними Т-хелперами (T-reg)



Еозинофільні гранулоцити – енігма сучасної цитології



Великі гранули еозинофілів містять:
- галектин-10,
- великий основний білок (MBP),
- пероксидазу (EPO),
- катіонний білок еозинофілів (ECP),
- еозинофільний нейротоксин (EDN)

Ліпідні тільця еозинофілів містять:
-5-ліпоксигеназу,
- циклооксигеназу,
- лейкотриєн С4 (LTC4) синтазу,
- арахідонову кислоту

Маленькі гранули еозинофілів містять:
- арилсульфатазу Б
- кислу фосфатазу

Формула Шиллінга (Viktor Schilling) та її зсуви

Normal %	Myelocytes	Metamyelocytes	Band Cells	Segmented Cells
	0	0	2 to 6	55 to 75

Види зсуву лейкоцитарної формули вліво:

- регенеративний,

- гіперрегенеративний,

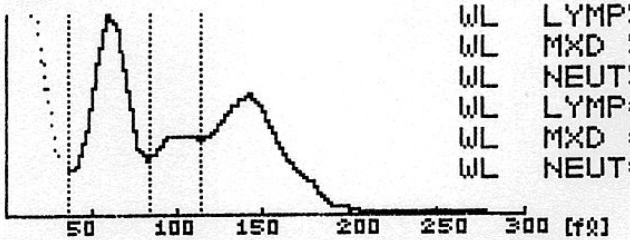
- дегенеративний,

- регенеративно-дегенеративний

DATE 16/11/ 6 17:57 NO. 98

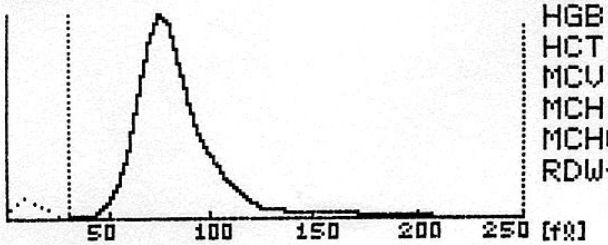
PREDILUTE

WBC



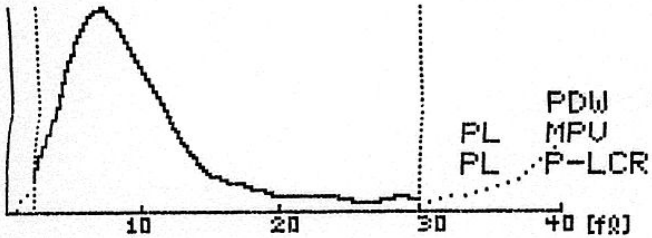
WL +WBC 12.3 $\times 10^9$/l
WL LYMP% 0.396
WL MXD % 0.117
WL NEUT% 0.487
WL LYMP# 4.9 $\times 10^9$/l
WL MXD # 1.4 $\times 10^9$/l
WL NEUT# 6.0 $\times 10^9$/l

RBC



RBC 5.12 $\times 10^{12}$/l
HGB 145 g/l
HCT 0.411
MCV 80.3 fl
MCH 28.3 pg
MCHC 353 g/l
RDW-CV 0.130

PLT



PL PLT 264 $\times 10^9$/l

PDW 11.6 fl
PL MPV 9.7 fl
PL P-LCR 0.238

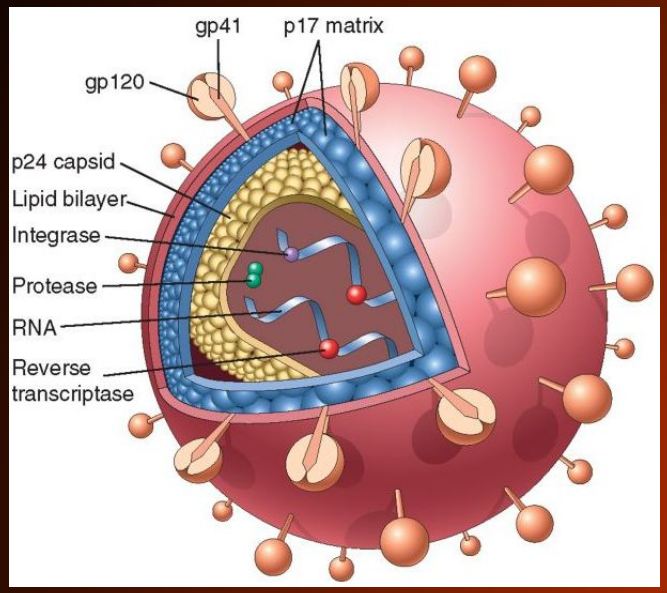
<u>Лейкопенія</u> – зменшення кількості лейкоцитів у крові нижче 4 Г/л

<u>Види лейкопенії</u>

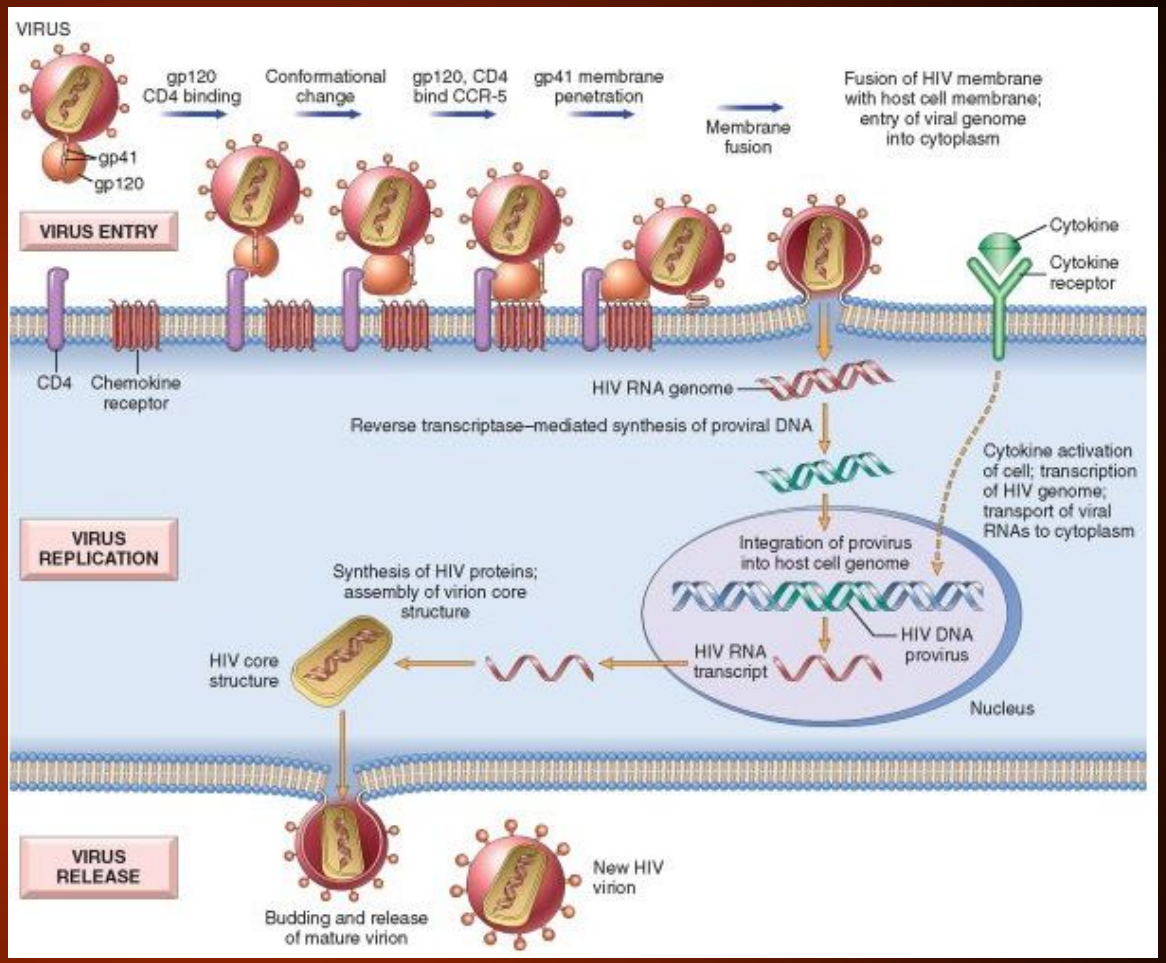
-відносна **- абсолютна**

Нейтропенія
Лімфопенія
Еозинопенія
Моноцитопенія

ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ HIV-ІНФЕКЦІЇ

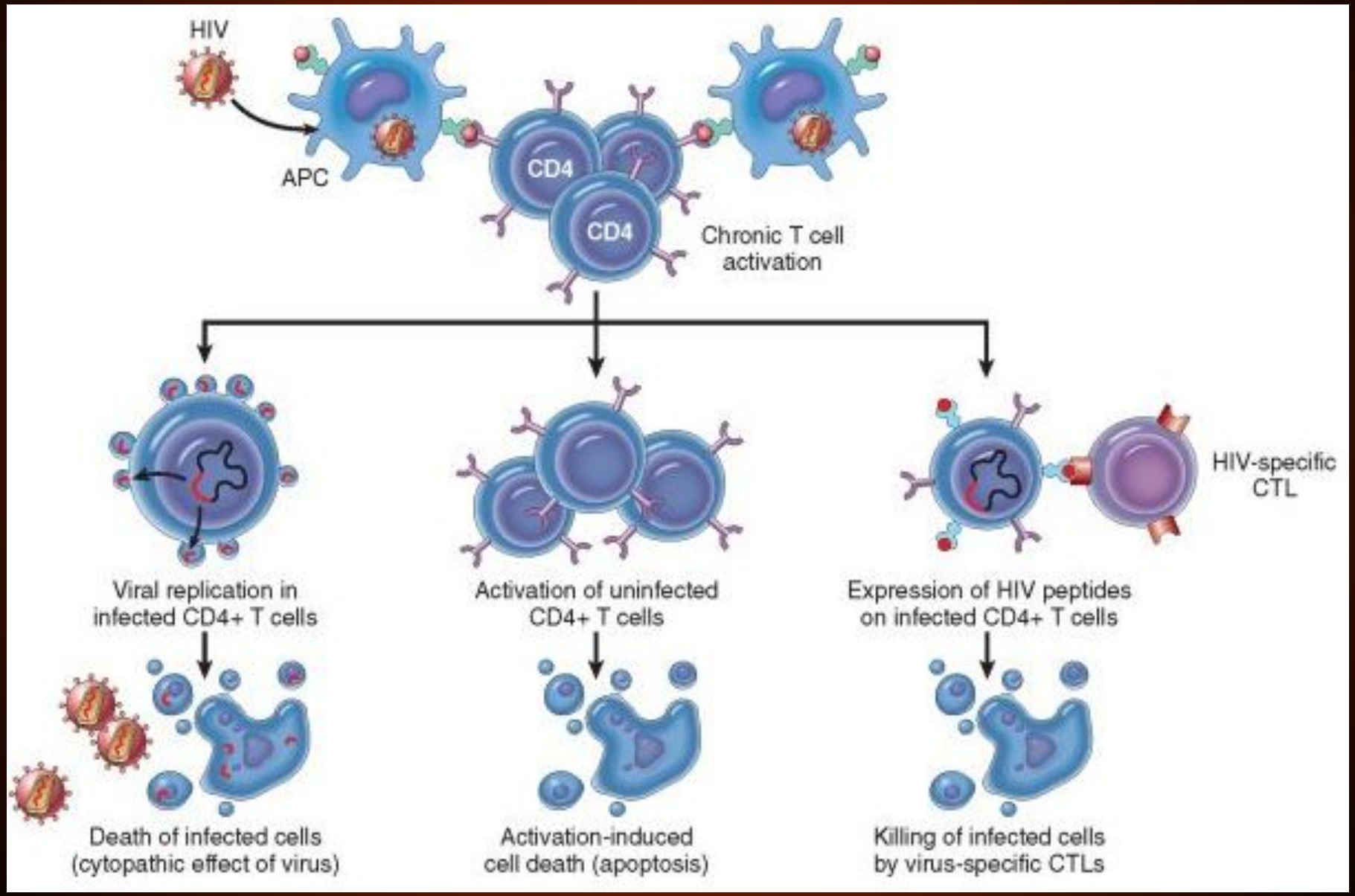


HTLV-IV (HIV)

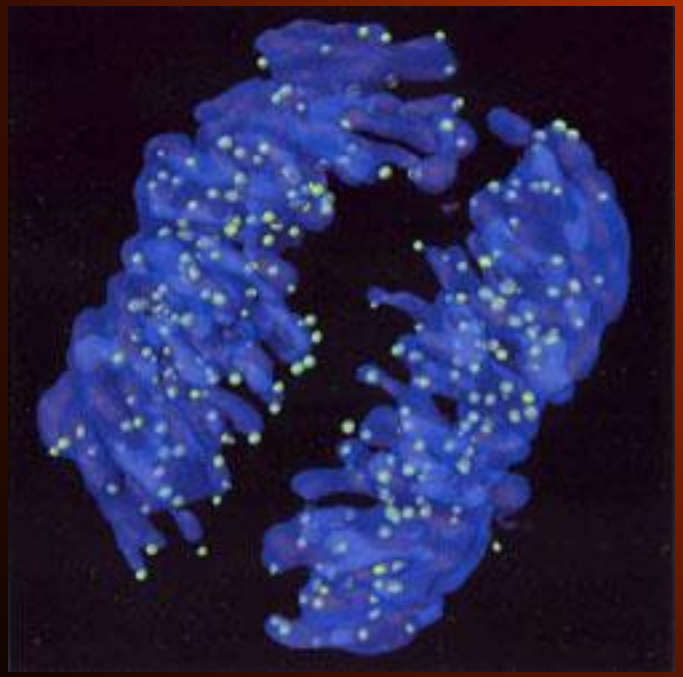


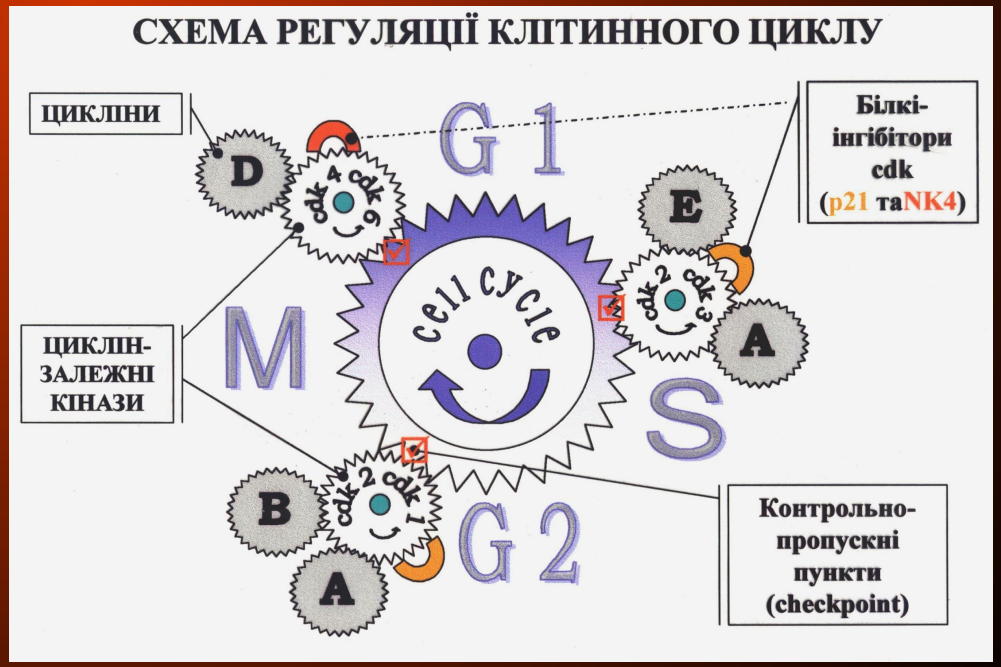
HTLV-IV зв`язується також з C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) та C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR-4), проникаючи в багато інших клітин

МЕХАНІЗМИ ЛІМФОЦИТОПЕНІЇ ПРИ HIV-ІНФЕКЦІЇ

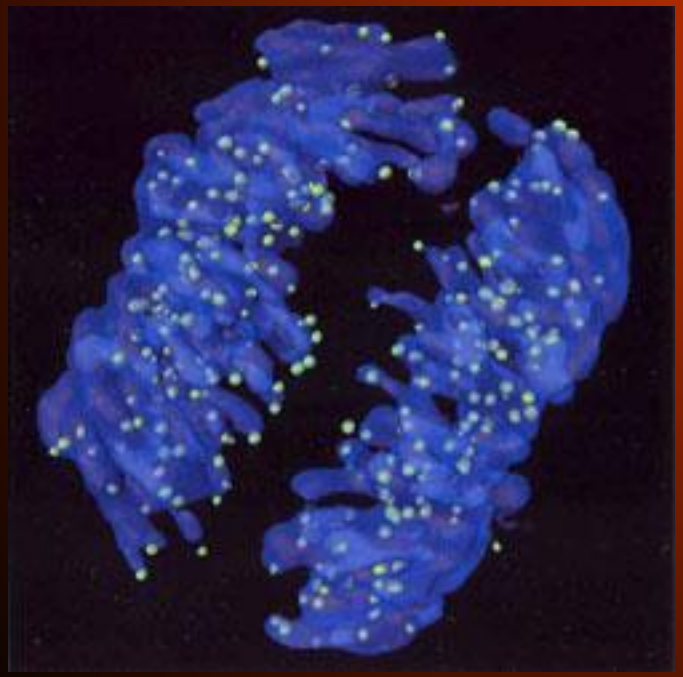


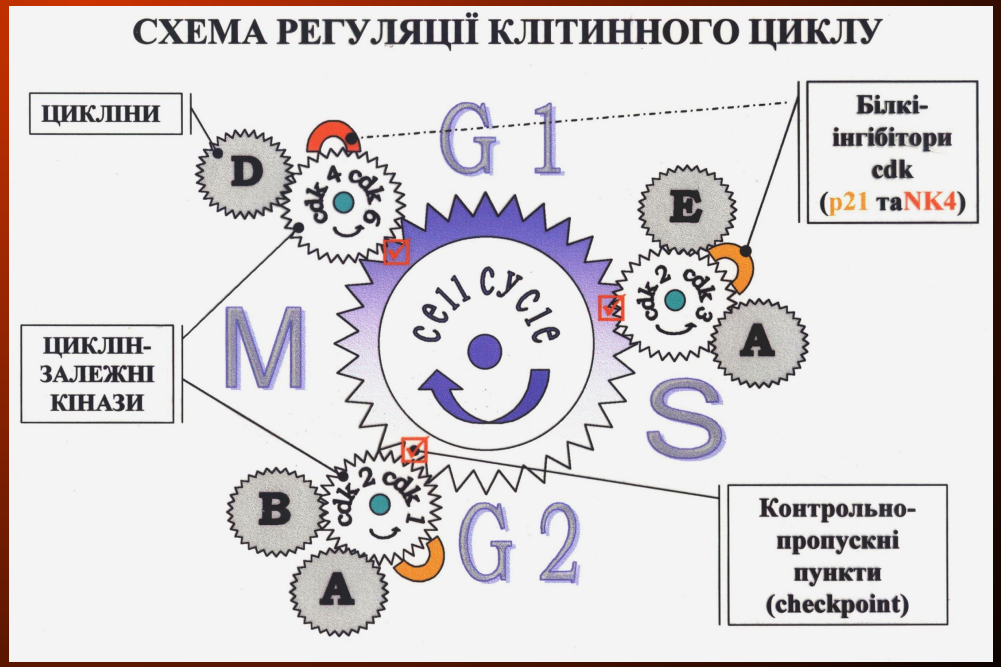
ПУХЛИНА – типовий патологічний процес, що характеризується <u>безмежним та безконтрольним</u> поділом клітин, не пов`язаним із структурою та функцією органу





ЛЕЙКОЗ характеризується <u>безмежним та безконтрольним</u> поділом клітин, не пов`язаним із структурою та функцією органу

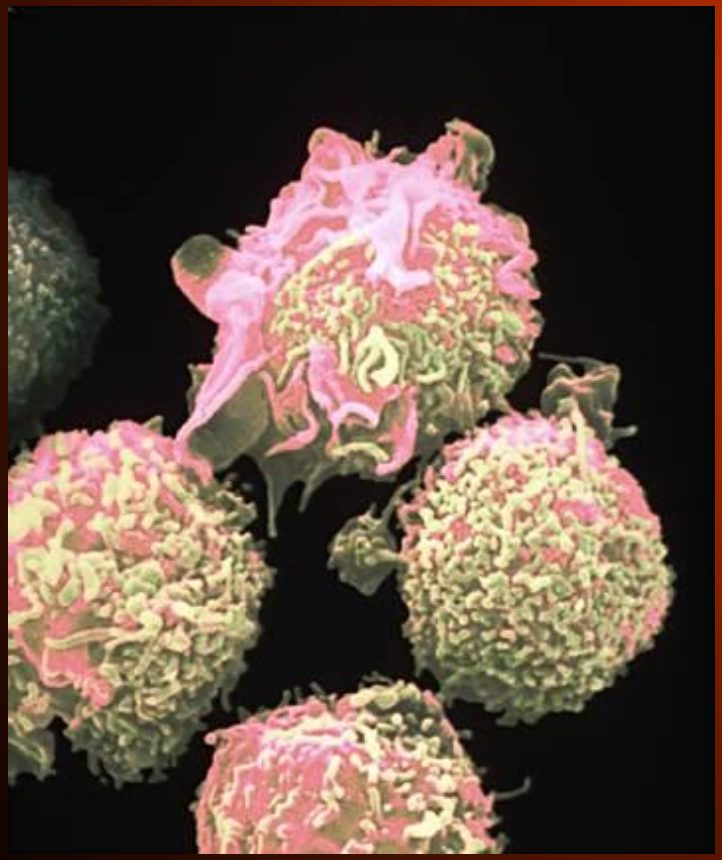




ГЕМОБЛАСТОЗИ – пухлини з кровотворних клітин

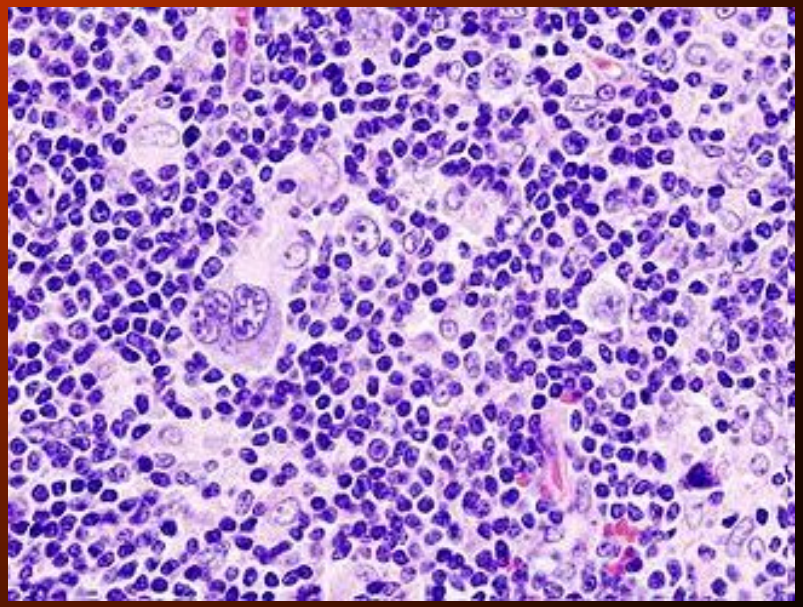
Первинне ураження кісткового мозку

ЛЕЙКОЗ (ЛЕЙКЕМІЯ)

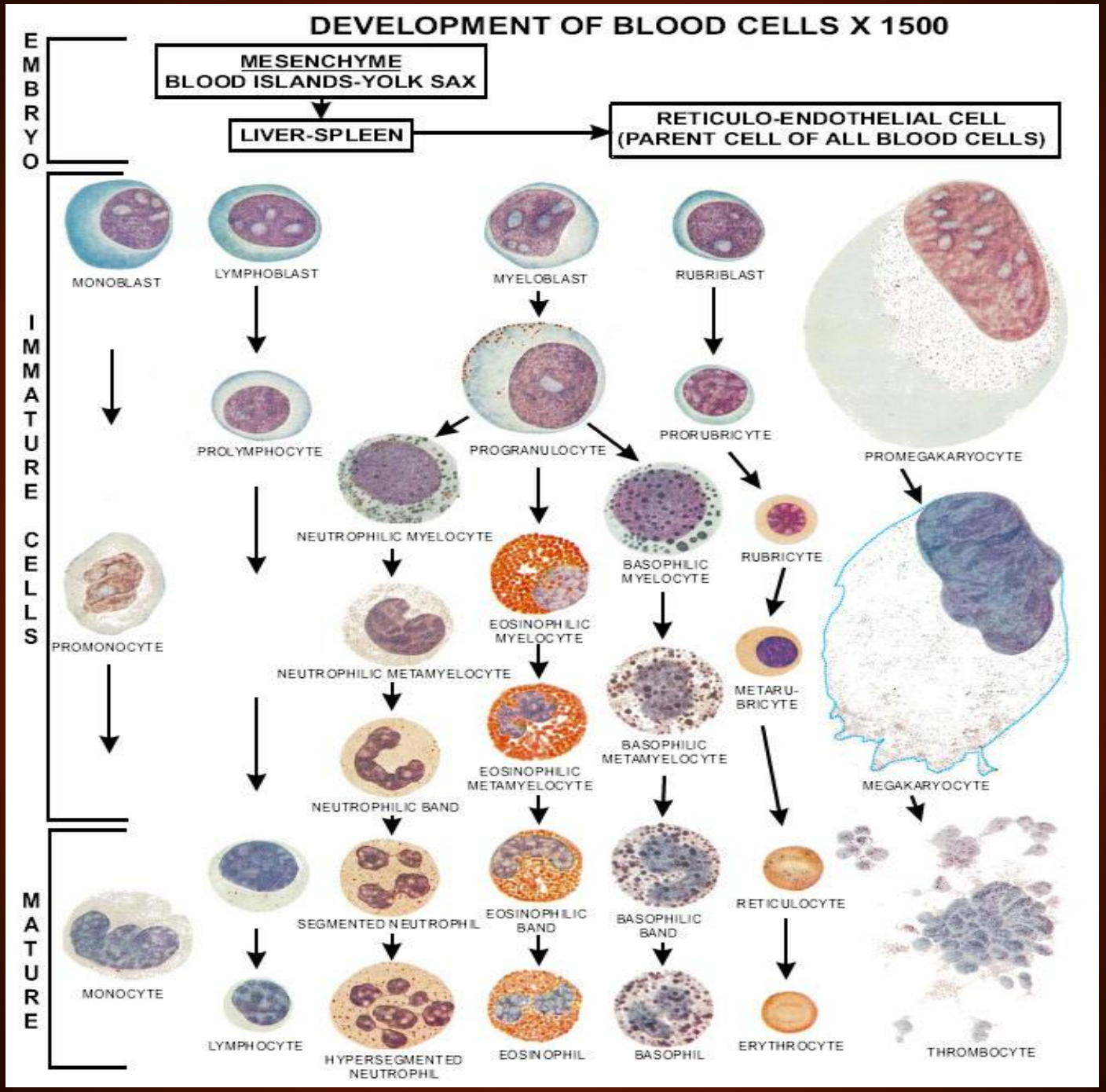


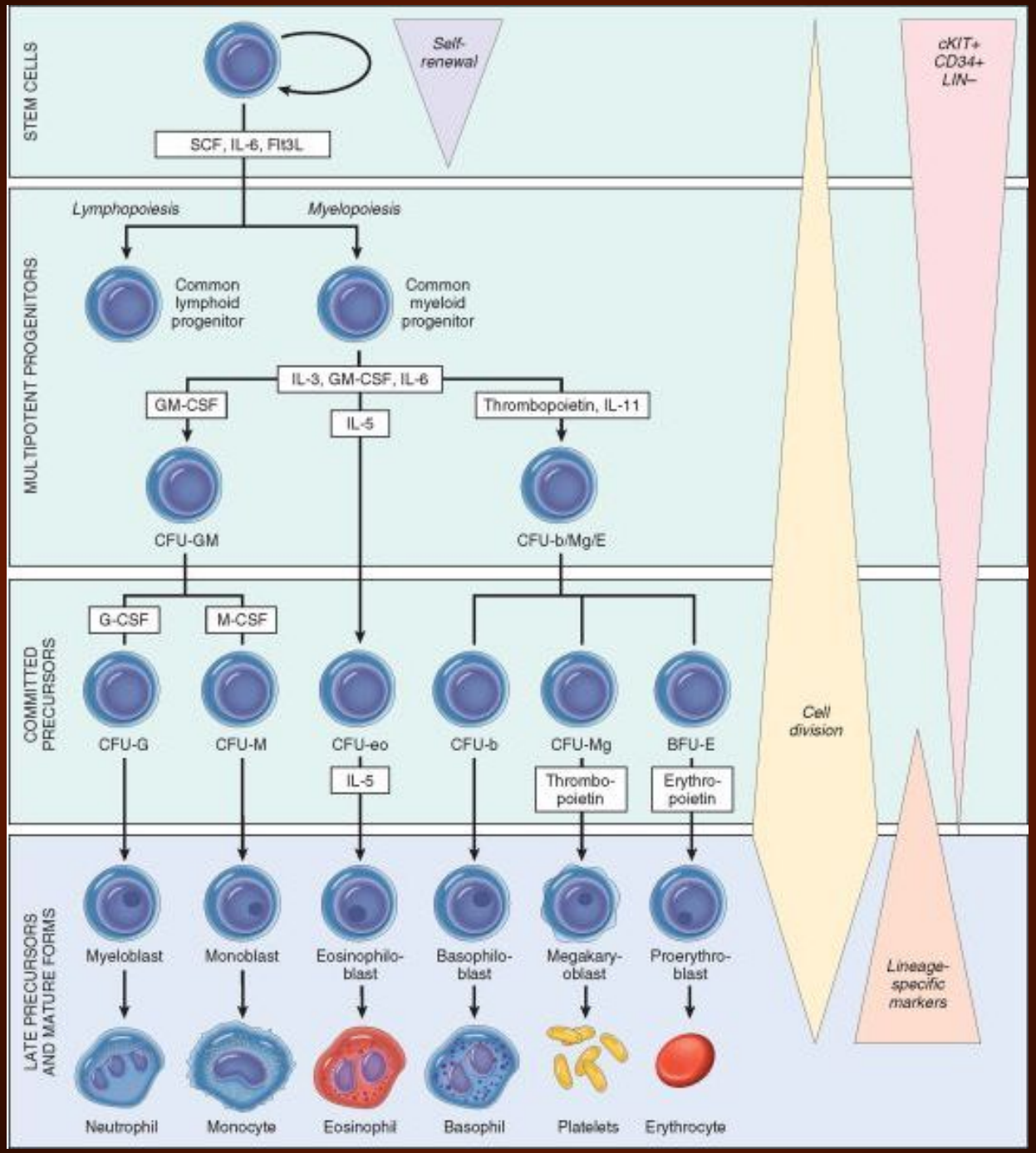
Вторинне ураження кісткового мозку

ЛІМФОМА, ЛІМФОГРАНУЛОМАТОЗ, ЛІМФОСАРКОМА та інші гемобластози



DEVELOPMENT OF BLOOD CELLS X 1500

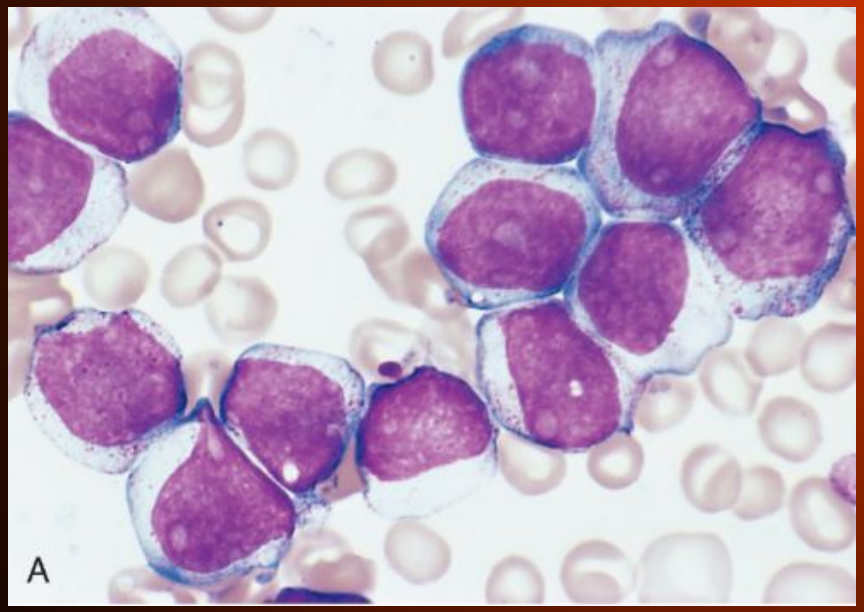



STEM CELLS
Self-renewal
cKIT+ CD34+ LIN–
SCF, IL-6, Flt3L
MULTIPOTENT PROGENITORS
Lymphopoiesis
Myelopoiesis
Common lymphoid progenitor
Common myeloid progenitor
IL-3, GM-CSF, IL-6
GM-CSF
IL-5
Thrombopoietin, IL-11
CFU-GM
CFU-b/Mg/E
COMMITTED PRECURSORS
G-CSF
M-CSF
CFU-G
CFU-M
CFU-eo
CFU-b
CFU-Mg
BFU-E
IL-5
Thrombo-poietin
Erythro-poietin
Cell division
LATE PRECURSORS AND MATURE FORMS
Myeloblast
Monoblast
Eosinophilo-blast
Basophilo-blast
Megakary-oblast
Proerythro-blast
Lineage-specific markers
Neutrophil
Monocyte
Eosinophil
Basophil
Platelets
Erythrocyte

ЛЕЙКОЗ

ГОСТРИЙ

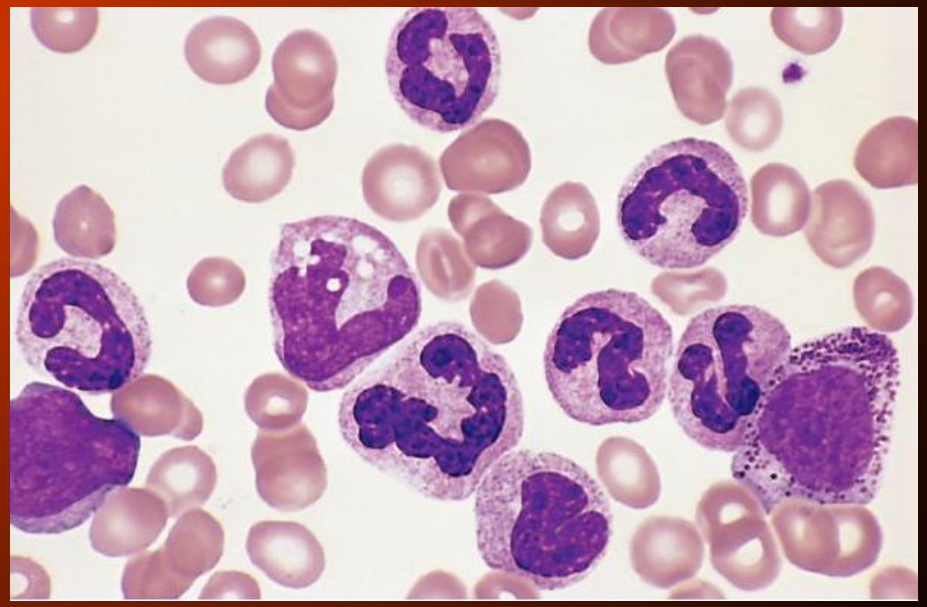
Порушення регуляції поділу і диференціації клітин



Гострий мієлобластний лейкоз

ХРОНІЧНИЙ

Порушення лише регуляції поділу

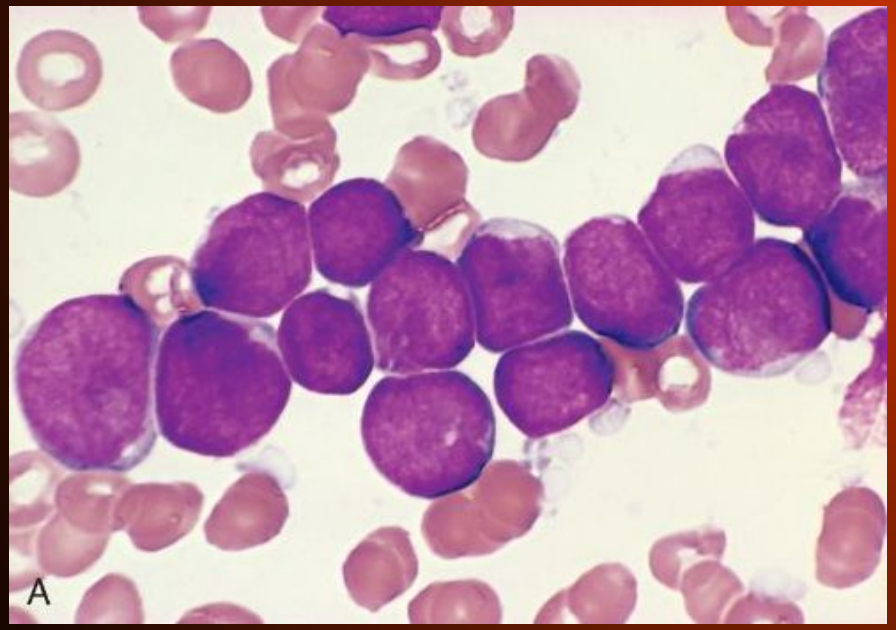


Хронічний мієлолейкоз

ЛЕЙКОЗ

ГОСТРИЙ

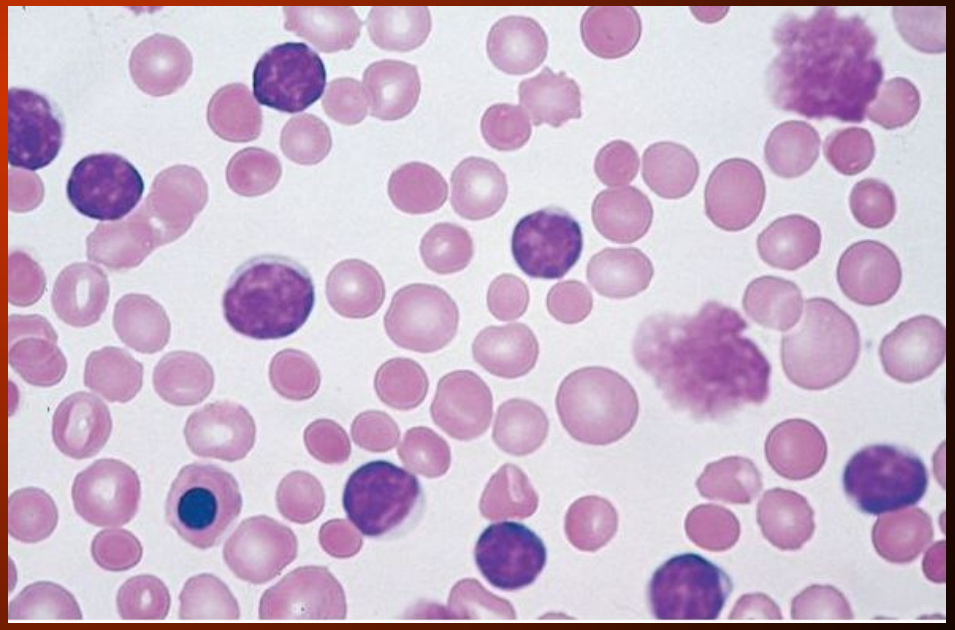
Порушення регуляції поділу і диференціації клітин



Гострий лімфобластний лейкоз

ХРОНІЧНИЙ

Порушення лише регуляції поділу



Хронічний лімфолейкоз

ОНКОГЕННІ (ЛЕЙКОЗОГЕННІ) ФАКТОРИ

ЕКЗОГЕННІ

- ФІЗИЧНІ: іонізуюче опромінення

- ХІМІЧНІ: поліциклічні та гетероциклічні вуглеводні, алкілюючі, ацетилюючі сполуки, ароматичні аміни, аміди та ін.

-БІОЛОГІЧНІ: ДНК та РНК-вмісні віруси
(human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1), Epstein-Barr virus (EBV), Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus-8 (KSHV/HHV-8)

ЕНДОГЕННІ

- хронічна імунологічна стимуляція (хронічне запалення)

- генетична схильність

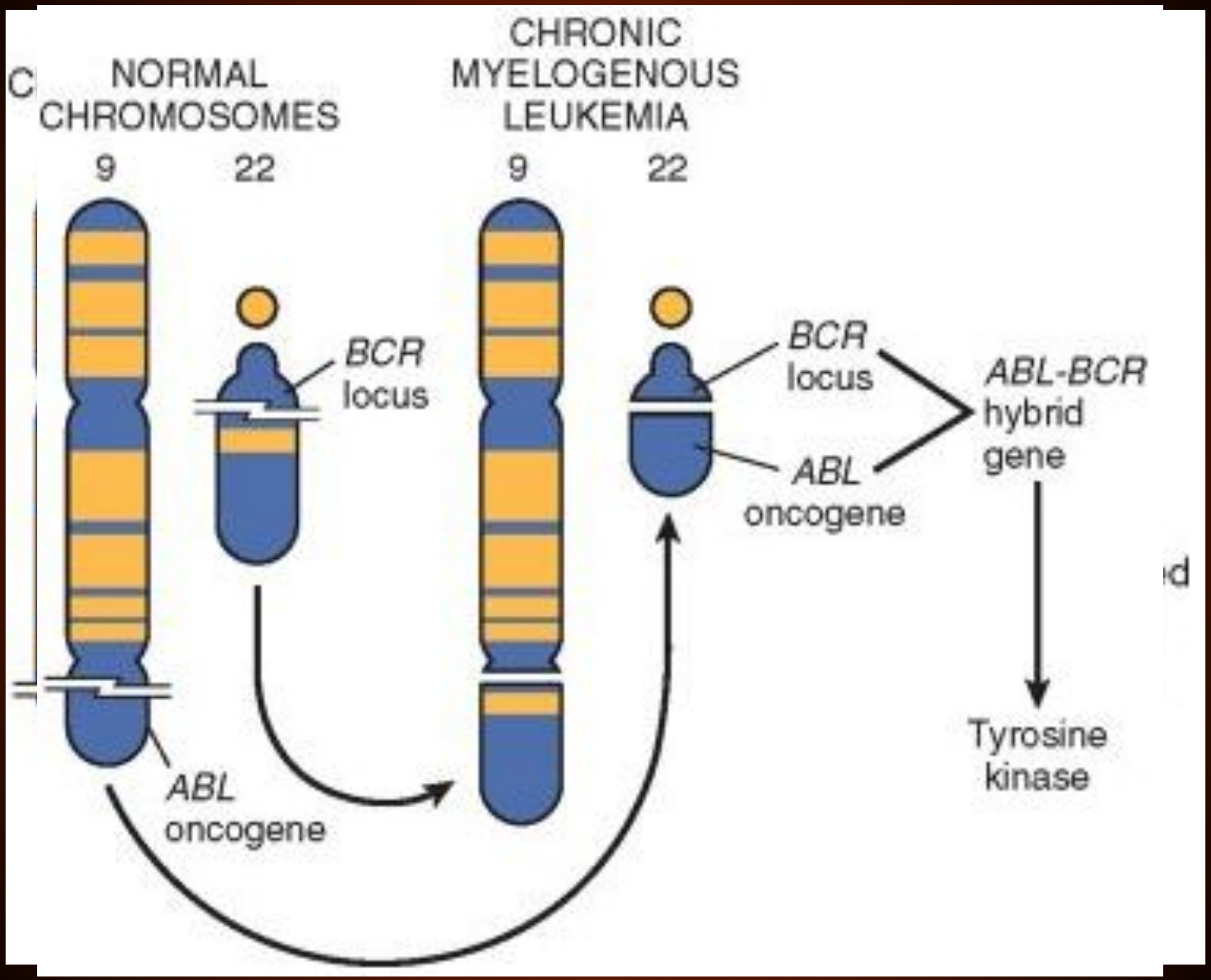
- хромосомні хвороби (нестабільність геному) та ін.

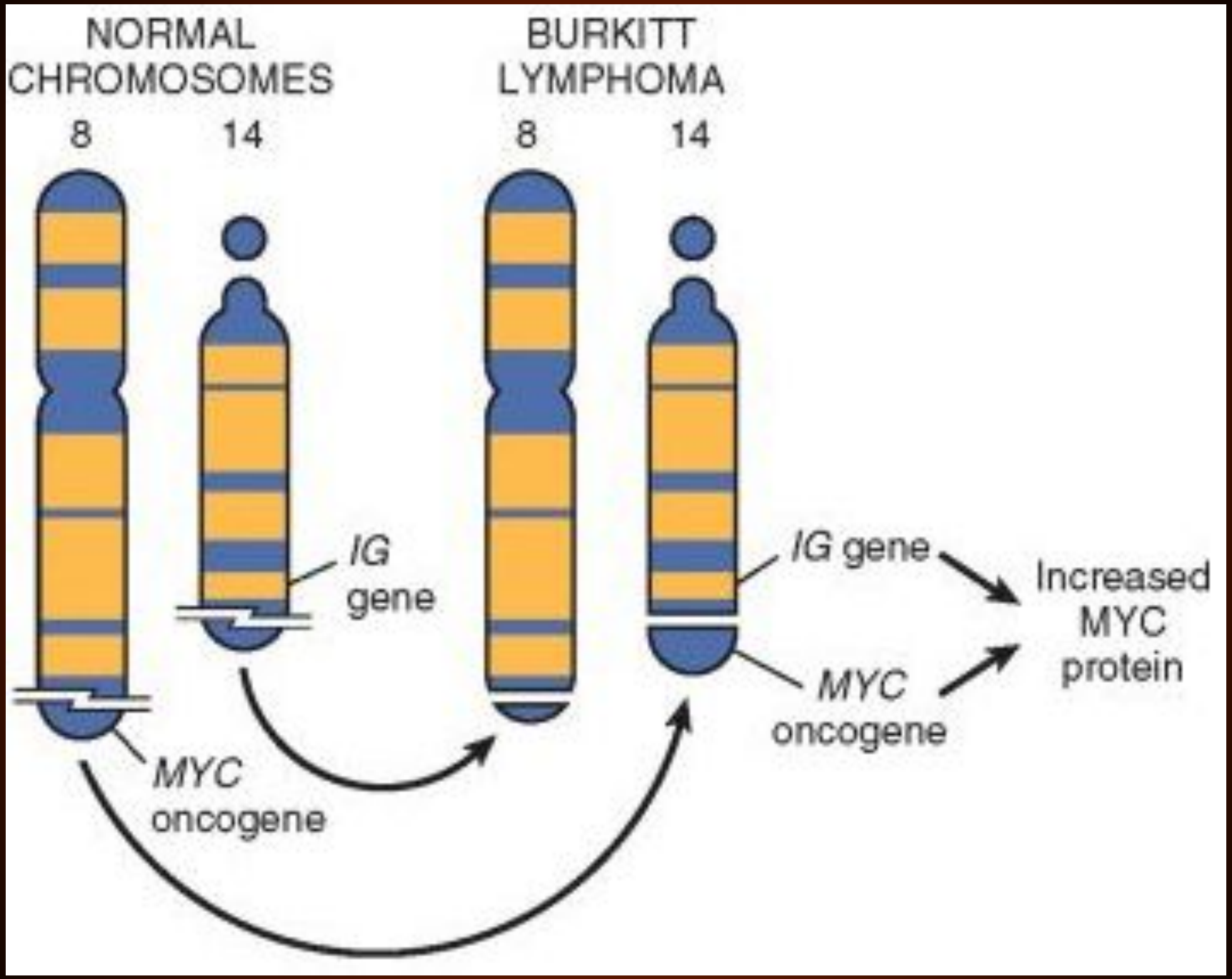
ГОЛОВНІ МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ ПРОТООНКОГЕНІВ

1. Транслокація в ділянку активної транскрипції

Наприклад, перенос гену myc з 8 на 14 хромосому в ділянку генів легких ланцюгів імуноглобулінів → збільшення myc → активація поділу (лімфома Беркіта)

Транслокація гена abl з 9 на 22 хромосому → надлишкова продукція ABL (тир-ПК) → активація поділу (хронічний мієлолейкоз)

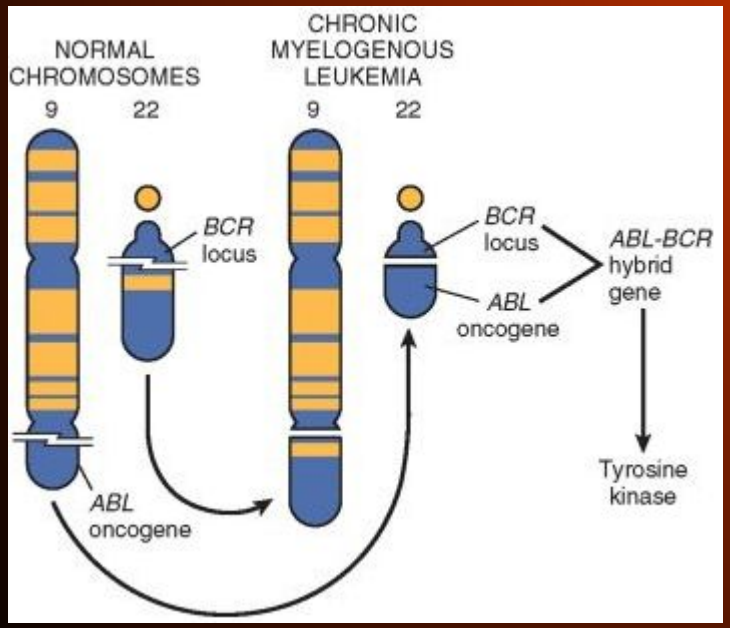

NORMAL
CHROMOSOMES
9
22
BCR
locus
ABL
oncogene
CHRONIC
MYELOGENOUS
LEUKEMIA
9
22
BCR
locus
ABL
oncogene
ABL-BCR
hybrid
gene
Tyrosine
kinase

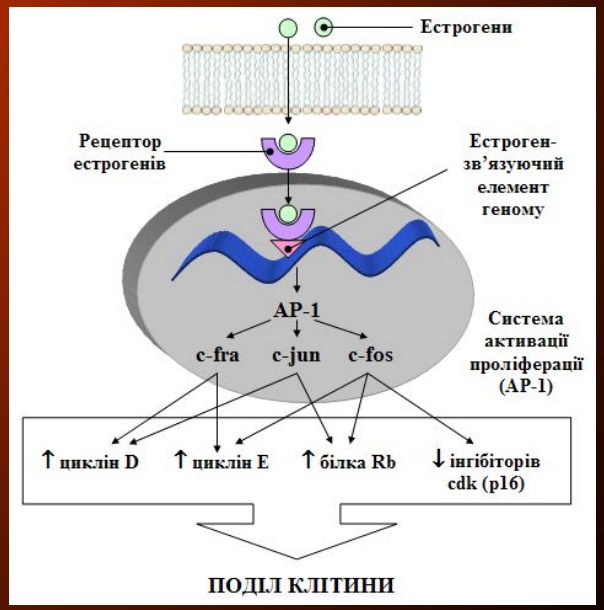

NORMAL
CHROMOSOMES
8
14
BURKITT
LYMPHOMA
8
14
IG
gene
IG gene
MYC
oncogene
MYC
oncogene
Increased
MYC
protein

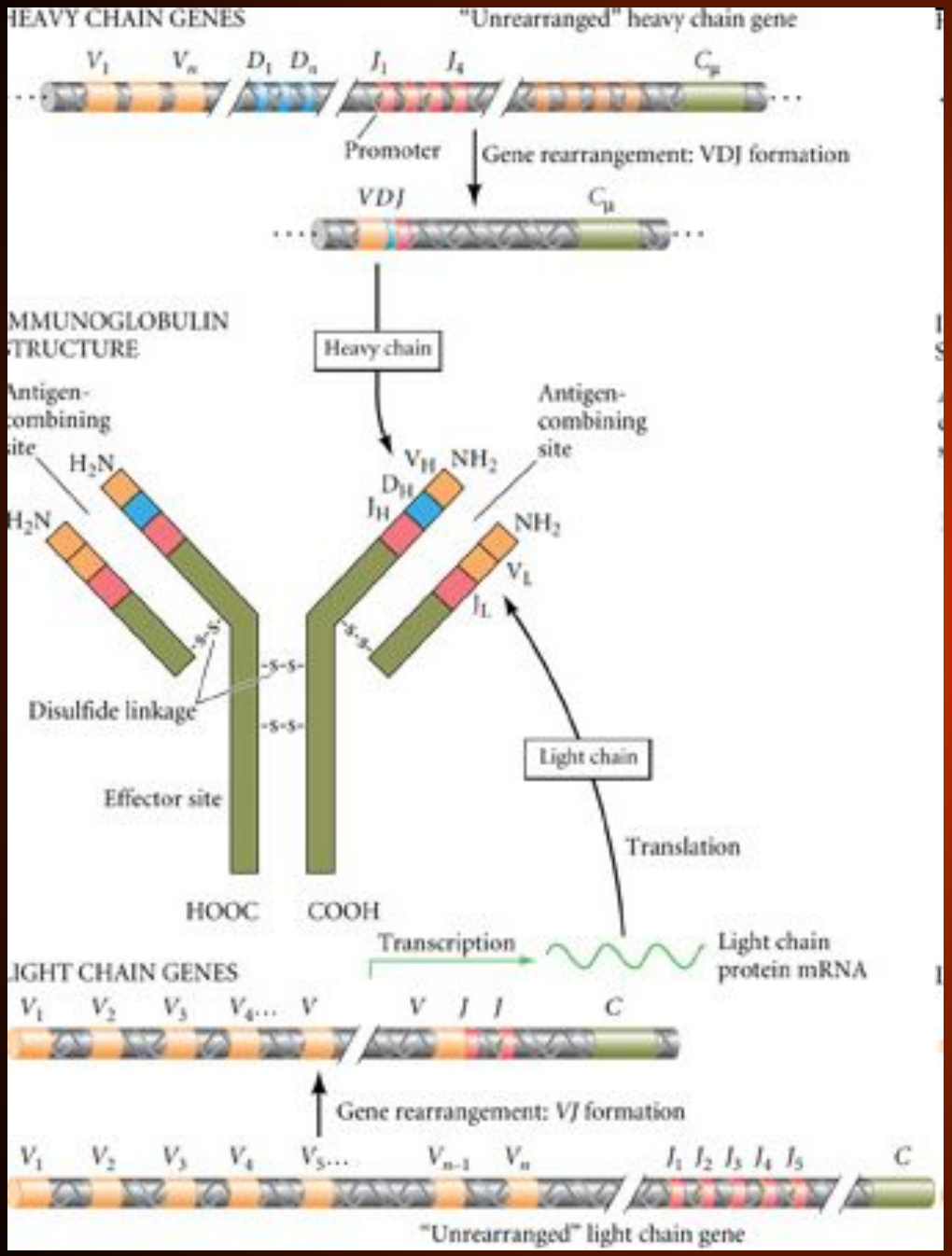
МЕХАНІЗМИ ОНКОГЕНЕЗУ

МУТАЦІЙНІ
передбачають стійкі зміни в генетичному апараті клітин (мутації)

ЕПІГЕНЕТИЧНІ
не передбачають стійких змін в генетичному апараті клітин, а вказують на порушення регуляції поділу клітин



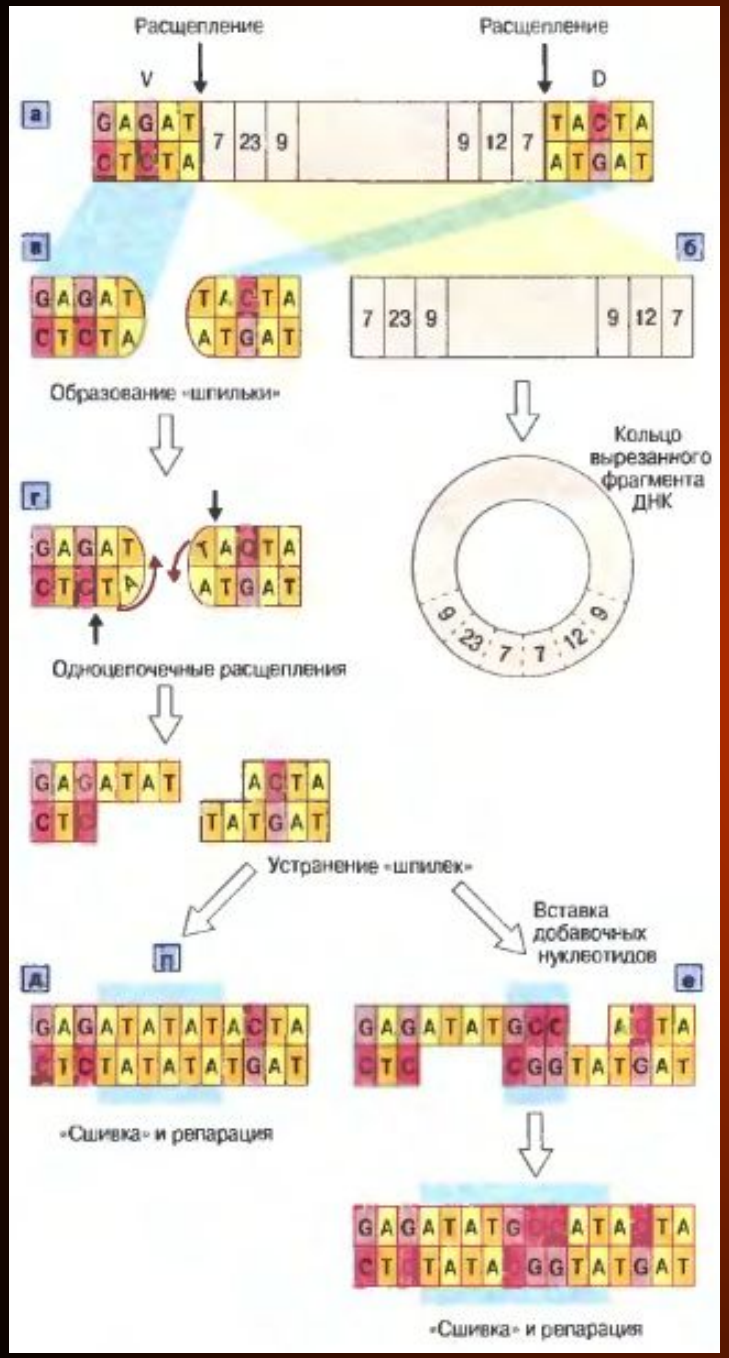


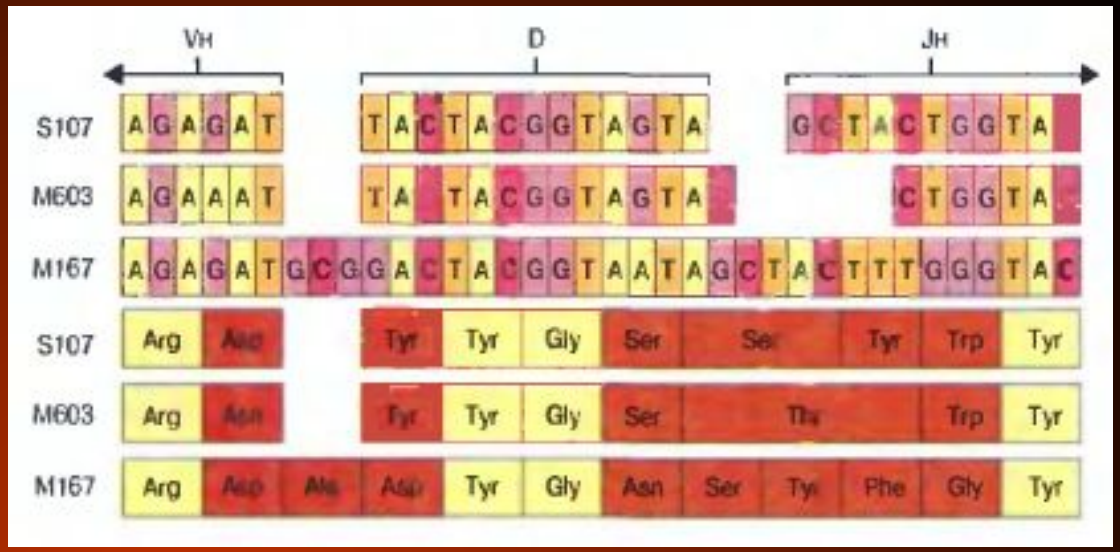


РЕАРАНЖИРУВАННЯ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ ІМУНОГЛОБУЛІНИ, ПІД ЧАС АНТИГЕННОЇ СТИМУЛЯЦІЇ В-ЛІМФОЦИТІВ

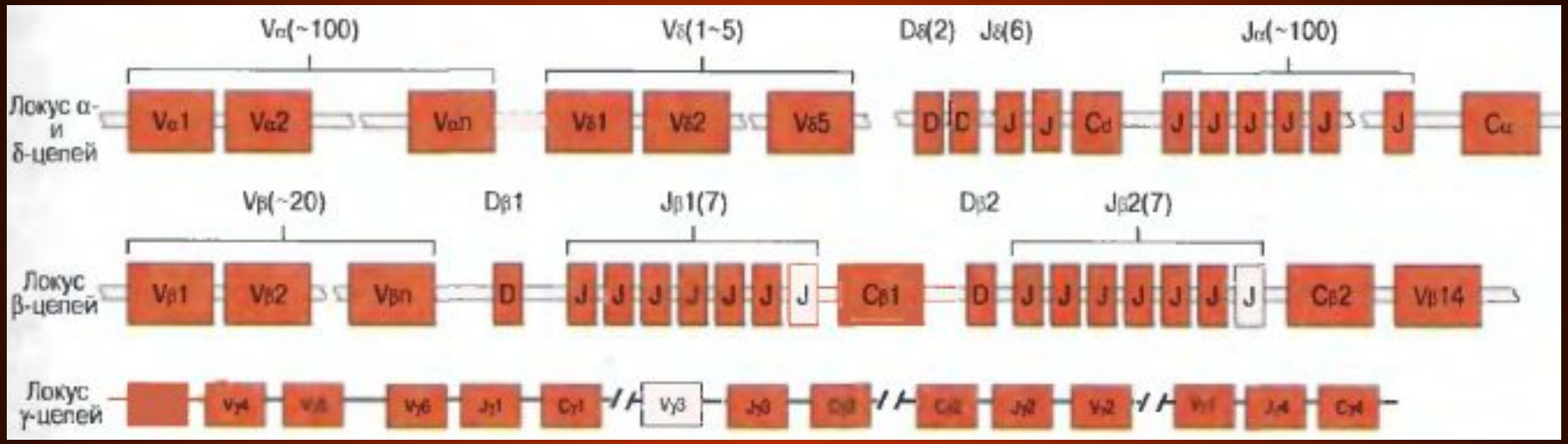
СОМАТИЧНА РЕКОМБІНАЦІЯ –

НЕ МУТАЦІЯ!


Расщепление
Расщепление
V
D
а
в
б
Образование «шпильки»
Кольцо вырезанного фрагмента ДНК
г
Одноцепочечные расщепления
Устранение «шпилек»
Вставка добавочных нуклеотидов
д
е
«Сшивка» и репарация
«Сшивка» и репарация


VH
D
JH
S107
M603
M167
S107
M603
M167

РЕАРАНЖИРУВАННЯ ГЕНІВ, ЩО КОДУЮТЬ КЛІТИННИЙ РЕЦЕПТОР, ПІД ЧАС АНТИГЕННОЇ СТИМУЛЯЦІЇ Т-ЛІМФОЦИТІВ

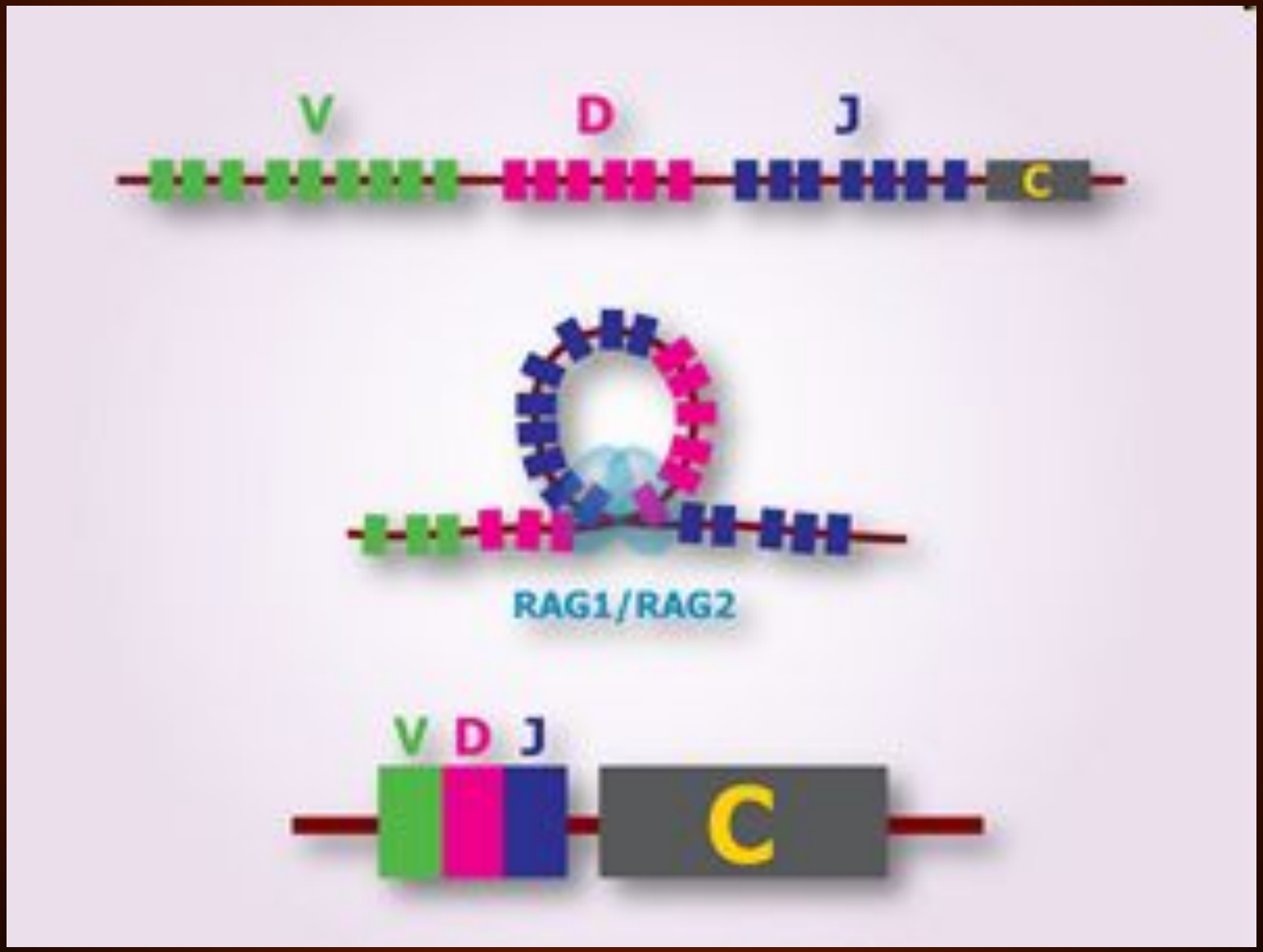


Кількість можливих комбінацій Т-клітинного рецептору – 3×10^{22}

Якщо припустити, що 99% рецепторів будуть реагувати із власними антигенами, то лишиться 3×10^{20} комбінацій!

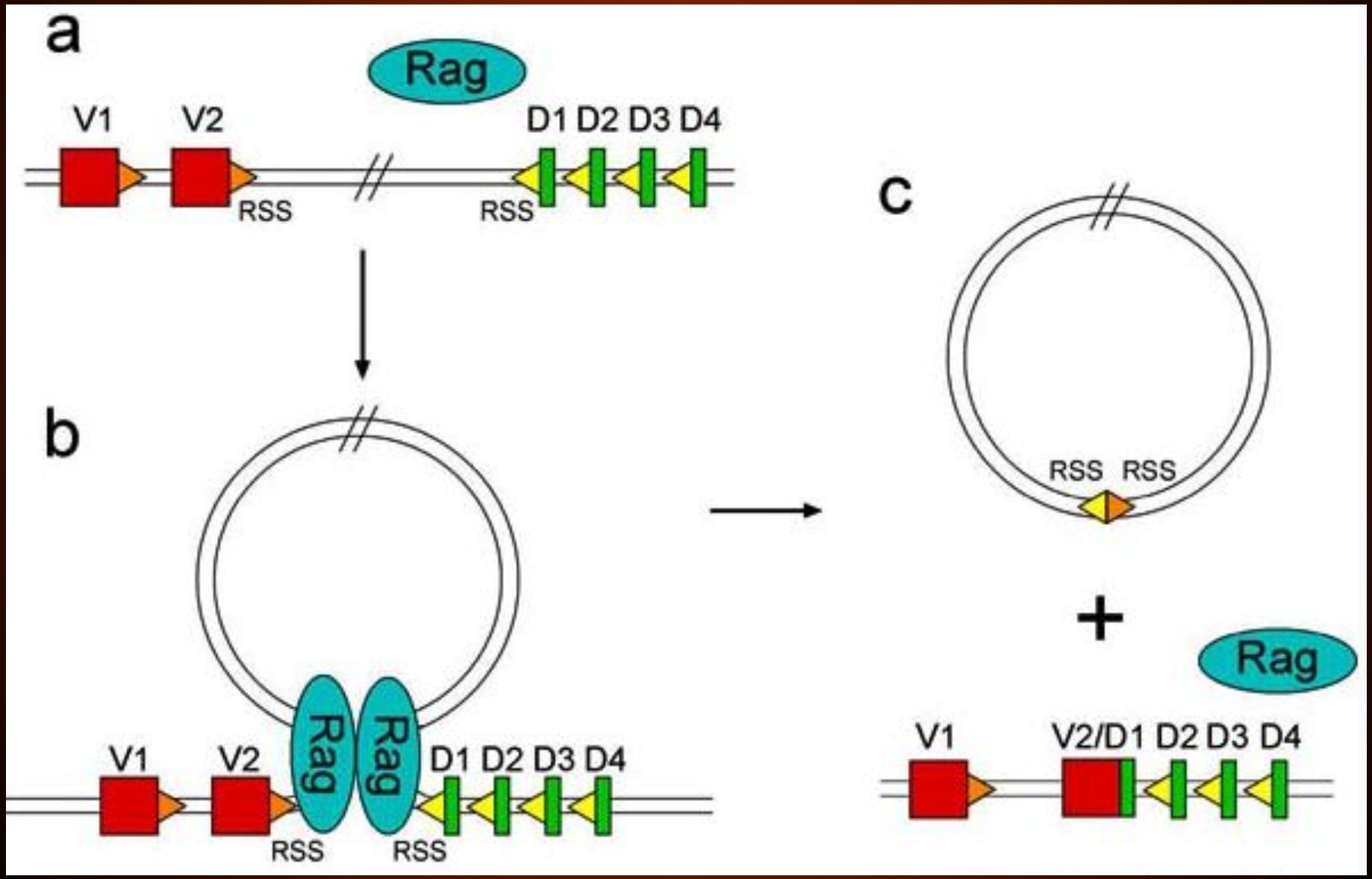
ПРИНЦИП РОБОТИ СИСТЕМА Rag-ПРОТЕЇНІВ

(Recombination activating gene)

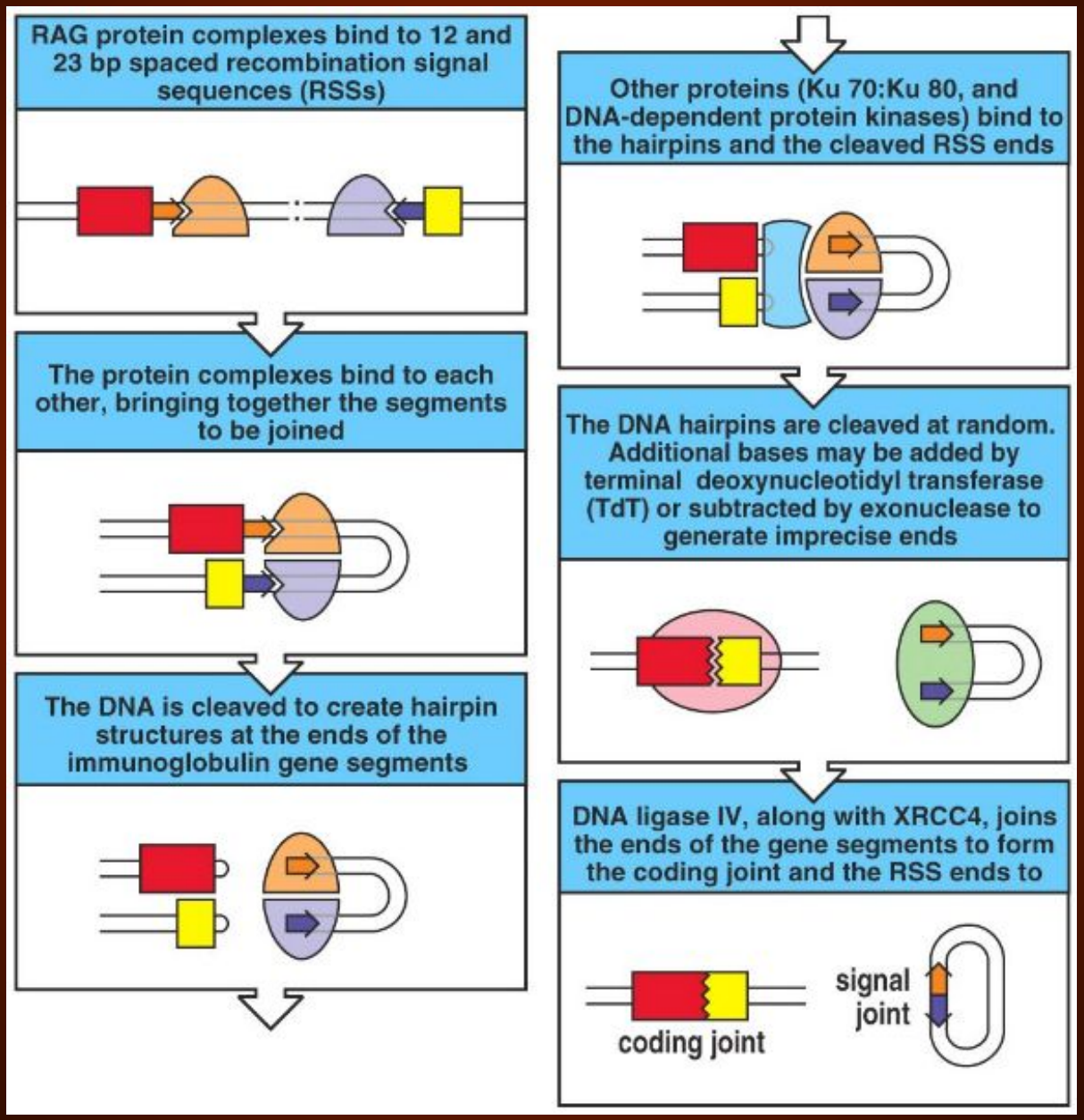


ПРИНЦИП РОБОТИ СИСТЕМА Rag-ПРОТЕЇНІВ

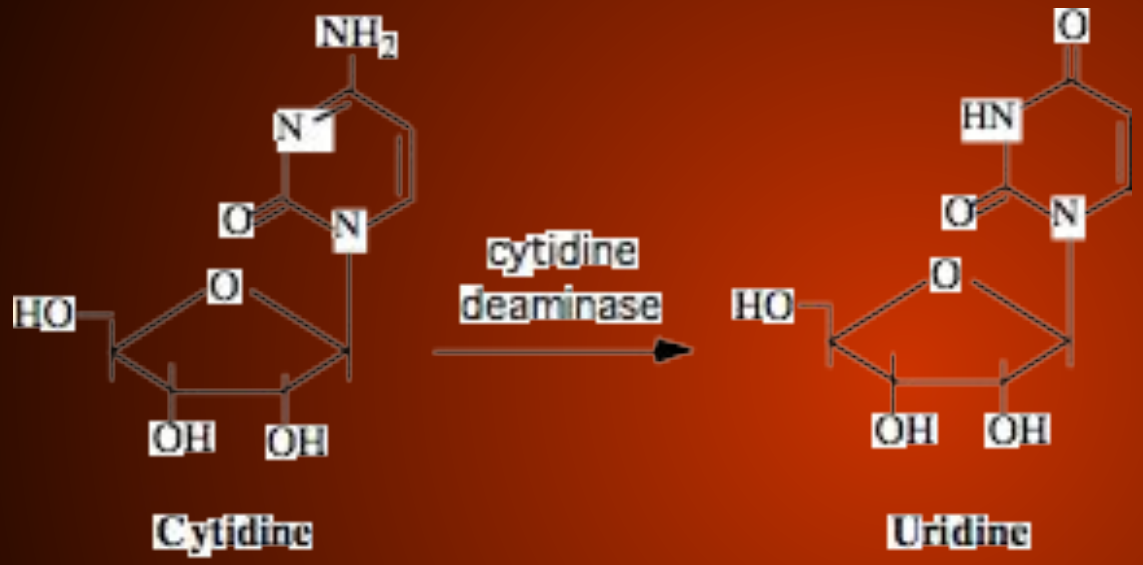
(Recombination activating gene)

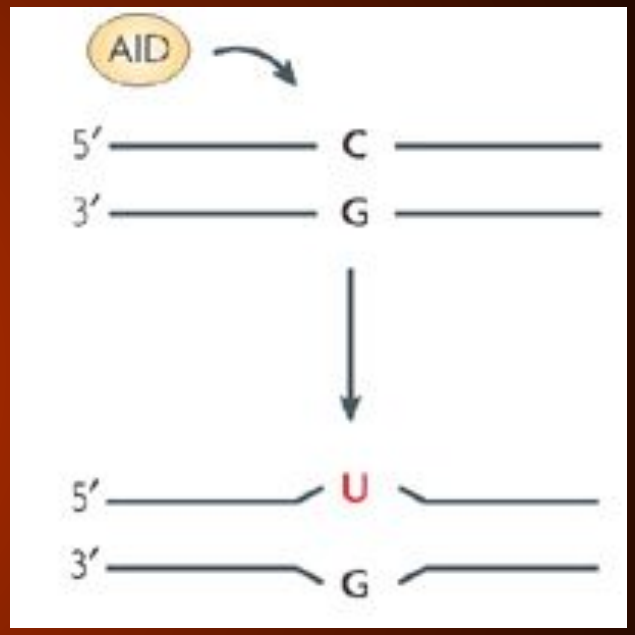


ПРИНЦИП РОБОТИ СИСТЕМА Rag-ПРОТЕЇНІВ

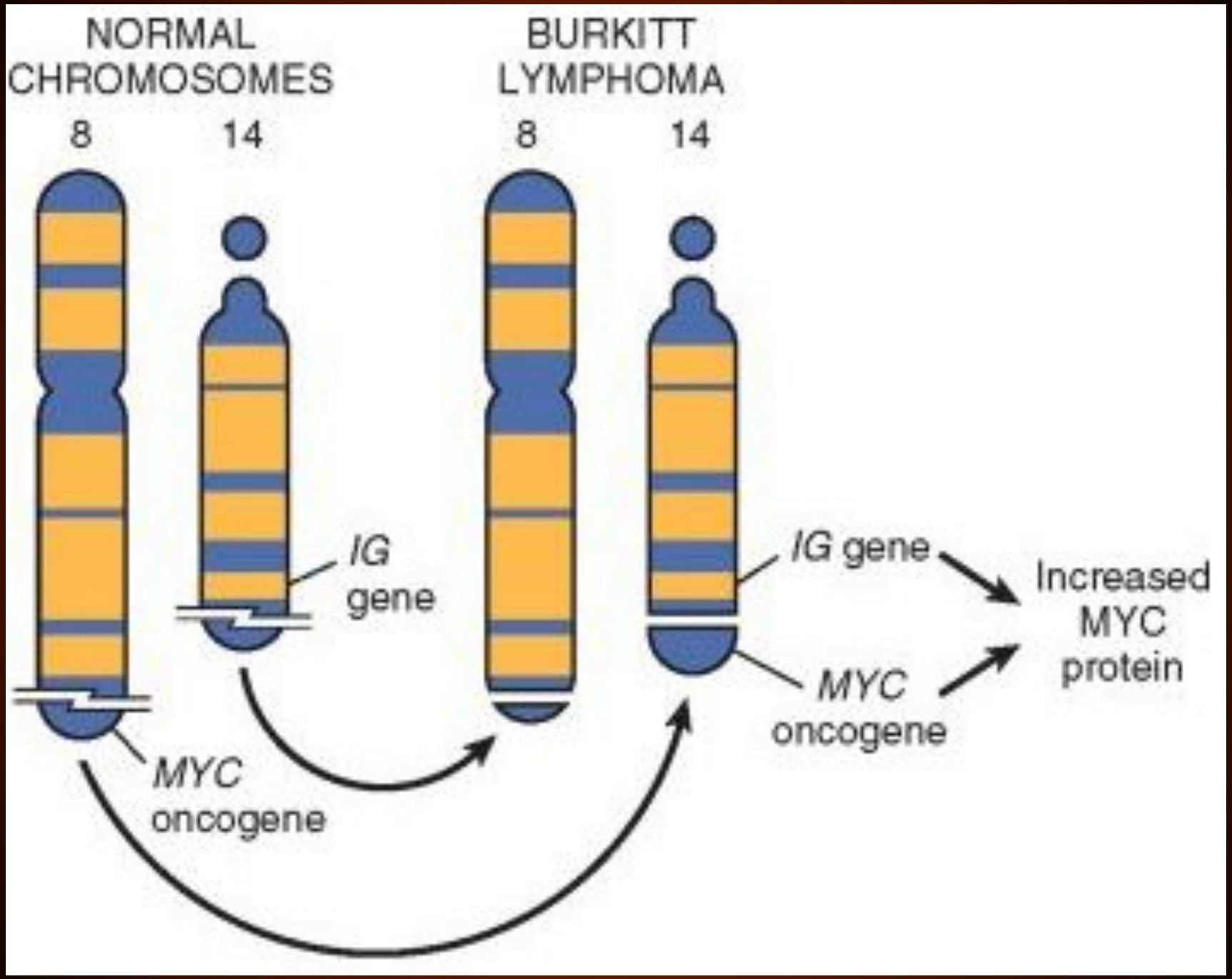


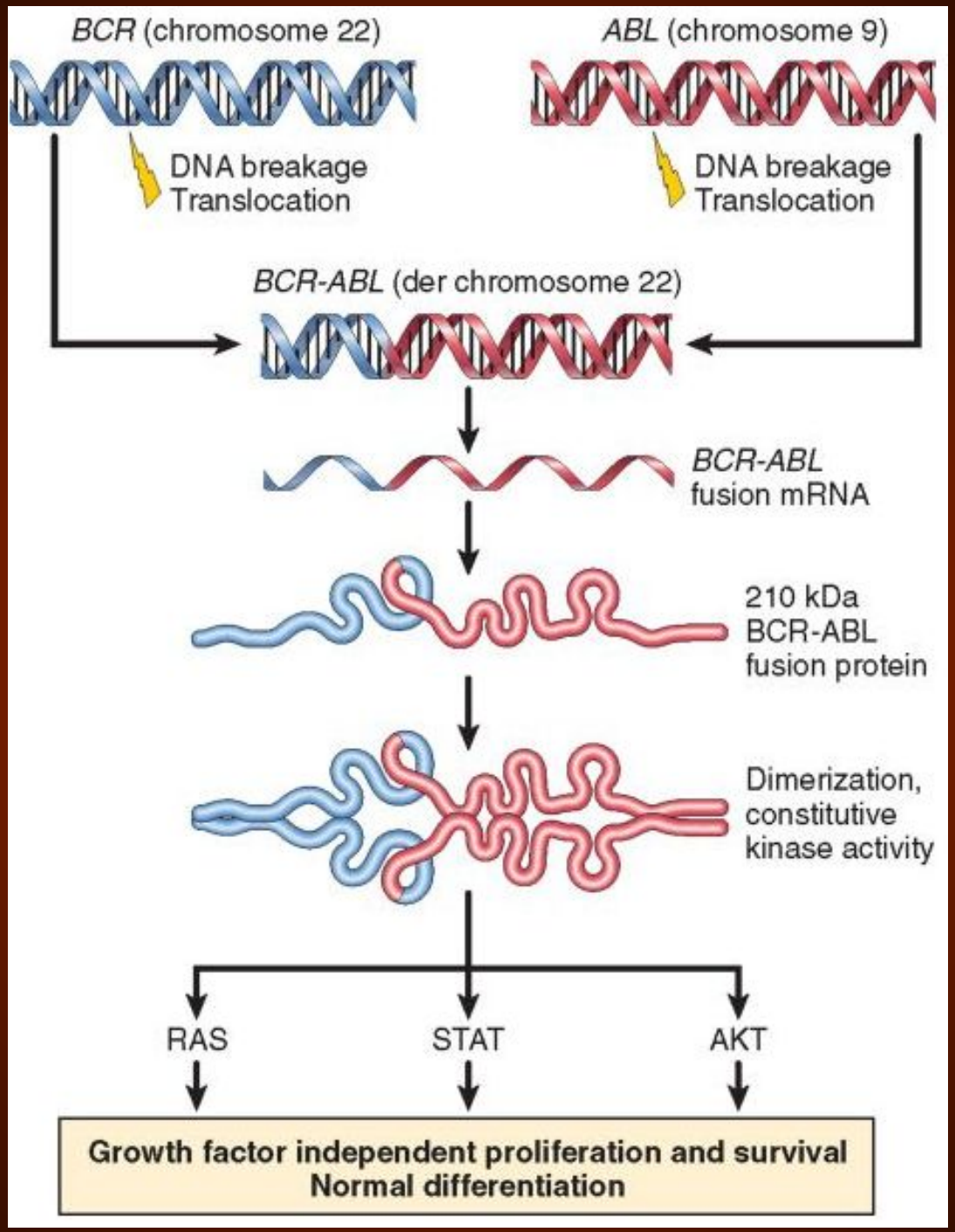
АНТИГЕННА СТИМУЛЯЦІЯ В-ЛІМФОЦИТІВ ПІДВИЩУЄ ЕКСПРЕСІЮ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ ЦИТИДИН-ДЕЗАМІНАЗИ …



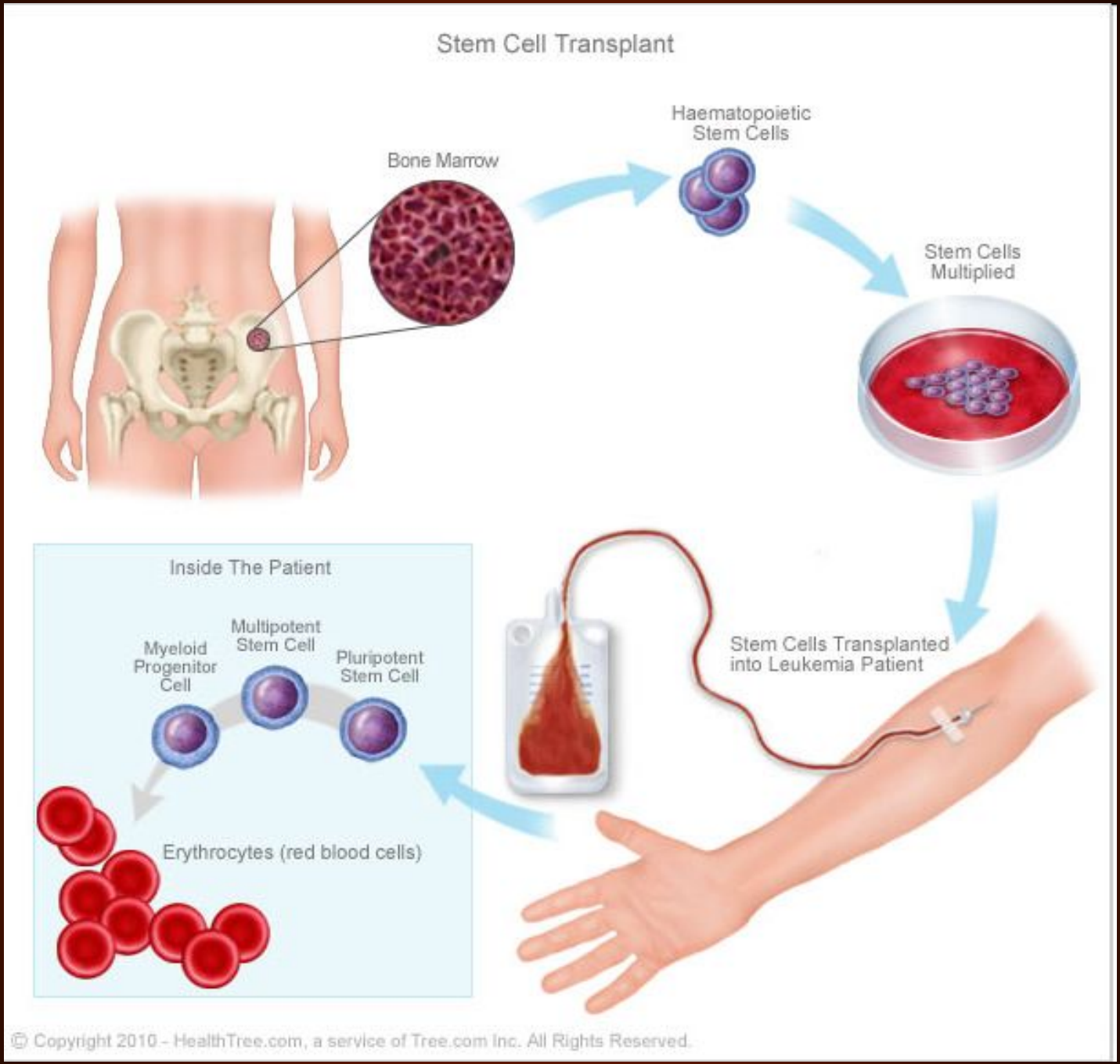


ТА ІНДУКУЄ ТРАНСЛОКАЦІЮ ПРОТООНКОГЕНА C-MYC з 8-ї хромосоми на 14-ту !!!


NORMAL
CHROMOSOMES
8
14
BURKITT
LYMPHOMA
8
14
IG
gene
IG gene
MYC
oncogene
MYC
oncogene
Increased
MYC
protein


BCR (chromosome 22)
ABL (chromosome 9)
DNA breakage
Translocation
DNA breakage
Translocation
BCR-ABL (der chromosome 22)
BCR-ABL
fusion mRNA
210 kDa
BCR-ABL
fusion protein
Dimerization,
constitutive
kinase activity
RAS
STAT
AKT
Growth factor independent proliferation and survival
Normal differentiation

ВИД ГЕМОБЛАСТОЗУ	ХАРАКТЕРНІ ГЕНЕТИЧНІ ОЗНАКИ
B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	Транслокація t(12;21) *CBFα* та *ETV6* (у 25% випадків)
T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma	Різні хромосомні транслокації, соматична рекомбінація *NOTCH1* (50% to 70%)
Burkitt lymphoma	Транслокація c-*MYC* та lg-локуса t(8;14)
Follicular lymphoma	t(14;18) з утворенням *BCL2-IgH* fusion gene
Mantle cell lymphoma	t(11;14) з утворенням *CyclinD1-IgH* fusion gene
Extranodal marginal zone lymphoma	t(11;18), t(1;14) та t(14;18) з утворенням *MALT1-IAP2*, *BCL10-IgH* та *MALT1-IgH* fusion genes, відповідно


Stem Cell Transplant
Bone Marrow
Haematopoietic Stem Cells
Stem Cells Multiplied
Stem Cells Transplanted into Leukemia Patient
Inside The Patient
Myeloid Progenitor Cell
Multipotent Stem Cell
Pluripotent Stem Cell
Erythrocytes (red blood cells)
© Copyright 2010 - HealthTree.com, a service of Tree.com Inc. All Rights Reserved.

Закінчив початкову школу в рідному селі Велика Слобідка, семирічну школу в Баговиці, Кам'янець-Подільське медичне училище), 1940 року Вінницький медичний інститут.

1946—1950 — директор Львівського науково-дослідного інституту переливання крові.

1954—1960 — перший заступник міністра охорони здоров'я УРСР.

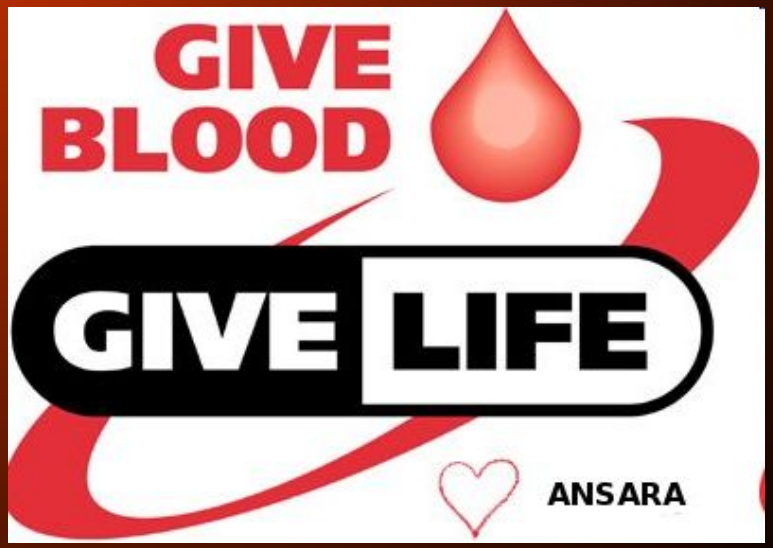
1960—1970 — директор Київського науково-дослідного інституту гематології та переливання крові.

1970—1984 — ректор Київського медичного інституту.

Лаврик Семен Семенович

Вперше в світі у 1964 році розробив метод кріоконсервації кісткового мозку та застосував цю методику при лікуванні злоякісних новоутворень

k1748057 www.fotosearch.com

АСОЦІАЦІЯ МОЛОДИХ ДОНОРІВ УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ МОЛОДИХ ДОНОРІВ УКРАЇНИ
WWW.KROV.ORG.UA