



БИОХИМИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

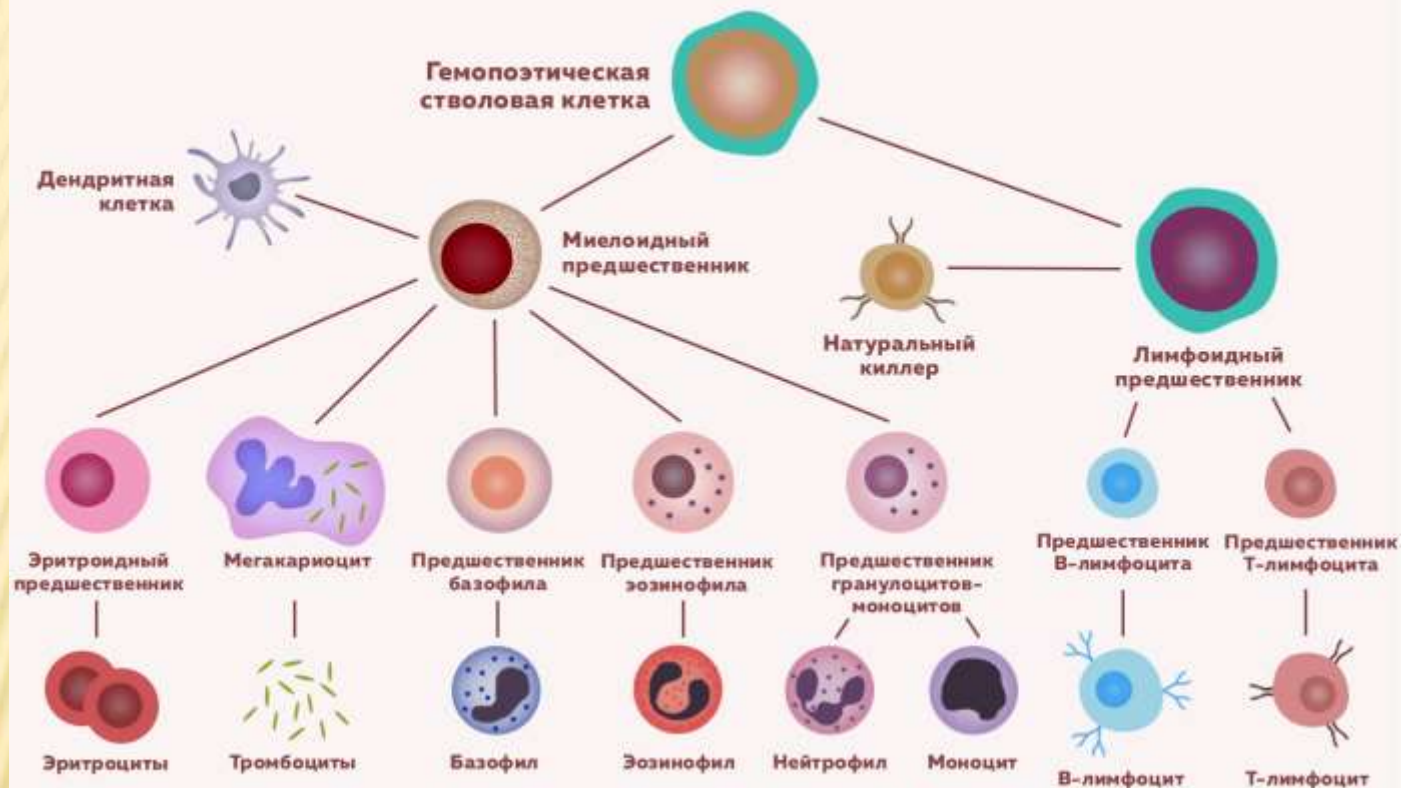
ПЛАН ЛЕКЦИИ

- ✗ Лейкоциты, их виды и функции
- ✗ Формирование лейкоцитов при кроветворении
- ✗ Нетоз, его виды
- ✗ Фагоцитоз, его стадии
- ✗ Роль АФК в уничтожении микробов
- ✗ Лейкоз, терапия лейкозов

ВИДЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

- ✗ Лейкоциты - белые кровяные клетки, в свежей крови бесцветные, образуются в красном костном мозге, имеют шаровидную форму. В среднем в крови их $4-9 \times 10^9/\text{л}$. Их количество и качество изменяется при самых различных воздействиях. Это либо лейкоцитоз (увеличение количества лейкоцитов), либо лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов). Лейкоциты активно перемещаются, их движения осуществляются путем образования псевдоподий, при этом резко меняется форма тела и ядра.

СХЕМА ГЕМОПОЭЗА



ПЯТЬ ПОДГРУПП ЛЕЙКОЦИТОВ

Нейтрофилы



01

Они уничтожают бактериальную инфекцию, обнаруженную в крови

Лимфоциты



02

Отвечают за иммунитет в целом и иммунную память

Моноциты



03

Поглощают частицы чужеродных агентов в крови

Эозинофилы



04

Отвечают за борьбу с частицами-разносчиками аллергенов

Базофилы



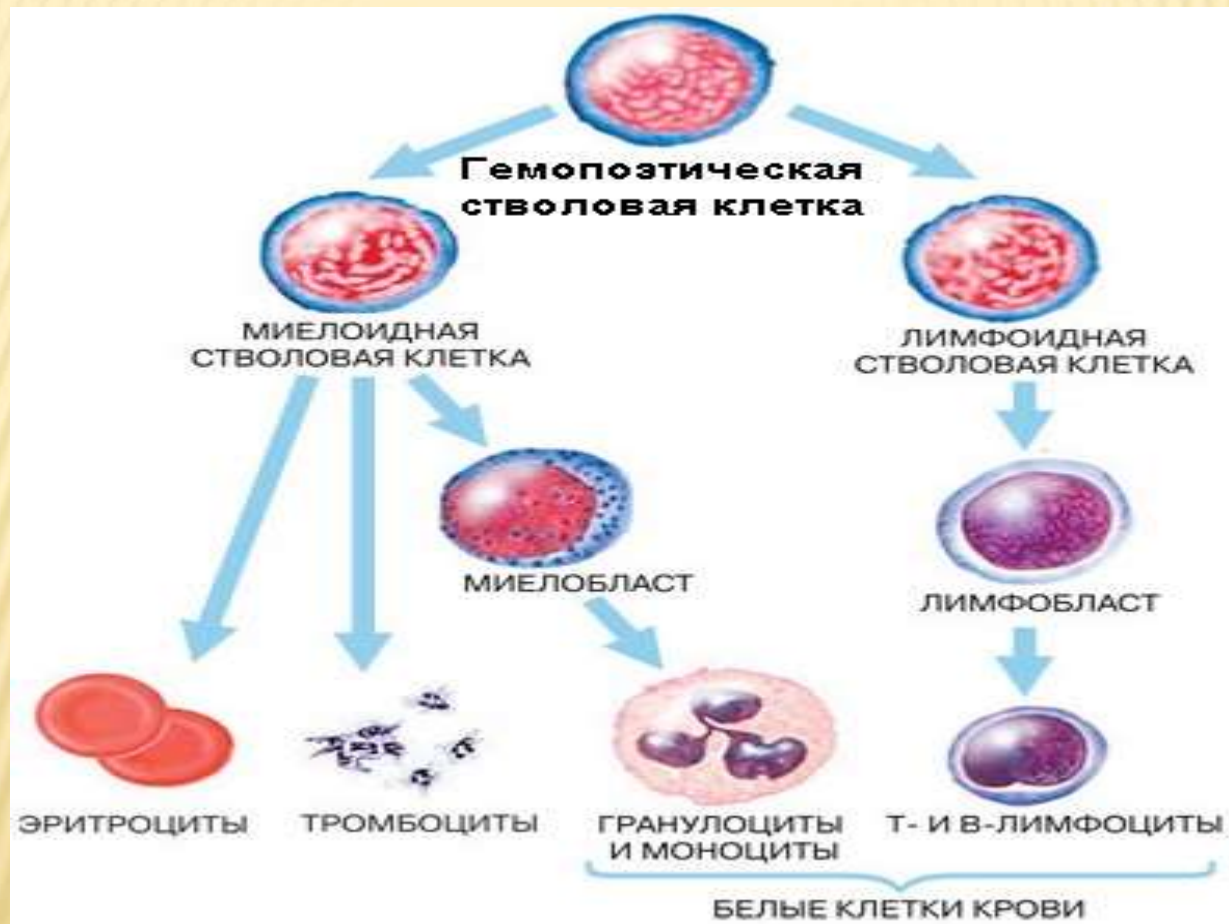
05

Помогают другим лейкоцитам обнаружить чужеродные частицы

ВИДЫ ЛЕЙКОЦИТОВ



ФОРМИРОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ ИЗ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ



ТИПЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

ДВА ТИПА КРОВЕТВОРЕНИЯ - МИЕЛО- И ЛИМФОПОЭЗ

- ✗ 1. Из приведённого описания видно:
- ✗ образование лимфоцитов (отвечающих за иммунный ответ) стоит несколько особняком от образования других клеток крови
- ✗ (хотя и то, и другое начинается в одном органе - красном костном мозгу).
- ✗ 2. Соответственно, выделяют два вида кроветворения:
- ✗ а) миелопоэз - образование всех форменных элементов крови, кроме лимфоцитов, т.е.
- ✗ эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов;
- ✗ б) лимфопоэз - образование лимфоцитов (Т- и клеток).

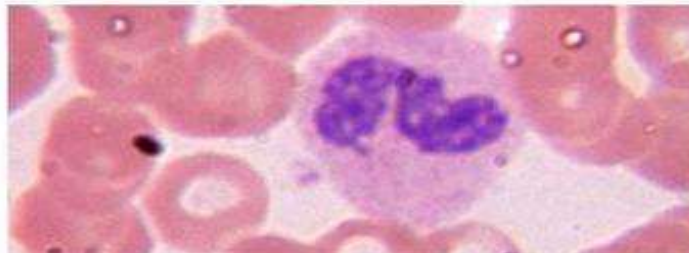
ДВА ТИПА КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ - МИЕЛОИДНАЯ И ЛИМФОИДНАЯ

- ✗ 1.
 - ✗ а) Ткань, в которой происходит миелопоэз, называется миелоидной.
 - ✗ б) Это - красный костный мозг.
 - ✗ в) В миелоидной ткани, кроме миелопоэза, совершаются и важные события лимфопоэза:
 - созревание В-лимфоцитов
 - начальные стадии созревания Т-лимфоцитов
- ✗ 2. Ткань, в которой происходит дозревание и функционирование лимфоцитов, называется лимфоидной.

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ЛЕЙКОЦИТОВ

Нейтрофилы (нейтрофильные гранулоциты)

- Обладают наибольшей фагоцитарной активностью.
- Продолжительность жизни – 8 суток
- Находятся в кровяном русле – 8-12 часов
- Количество нейтрофилов в норме: 45% - 70% от общего количества лейкоцитов
- В мазке крови: цитоплазма слабоокисильна, имеется мелкая зернистость.

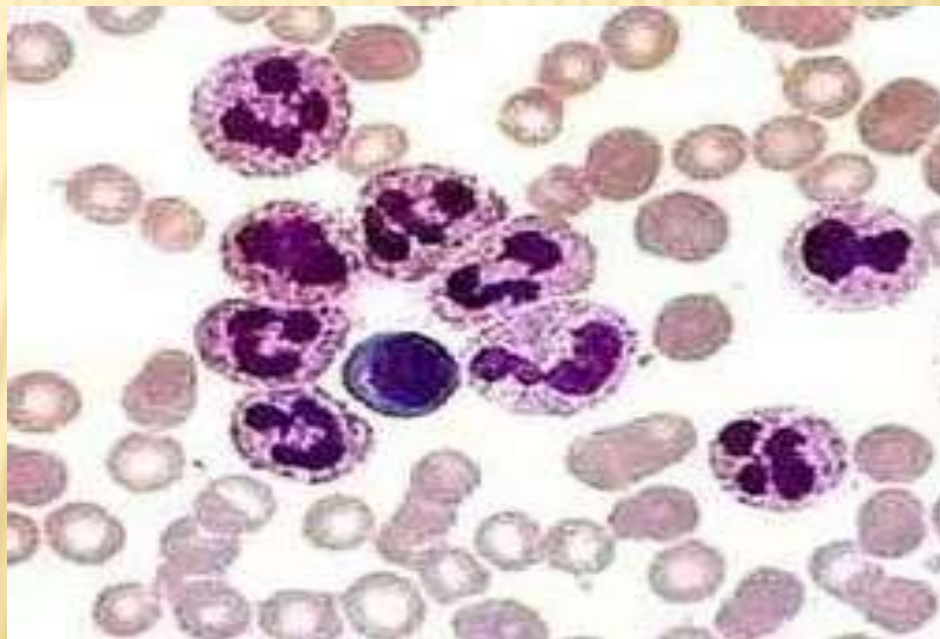


As the largest group of white blood cells, neutrophil granulocytes kill microorganisms. Neutrophils catch microbes with extracellular structures nicknamed "Neutrophil Extracellular Traps" (NETs) that are composed of nucleic acid and aggressive enzymes. In the picture above, Neutrophil granulocytes have trapped *Shigella* bacteria in NETs.

(Credit: Dr. Volker Brinkmann, Max Planck Institute for Infection Biology)

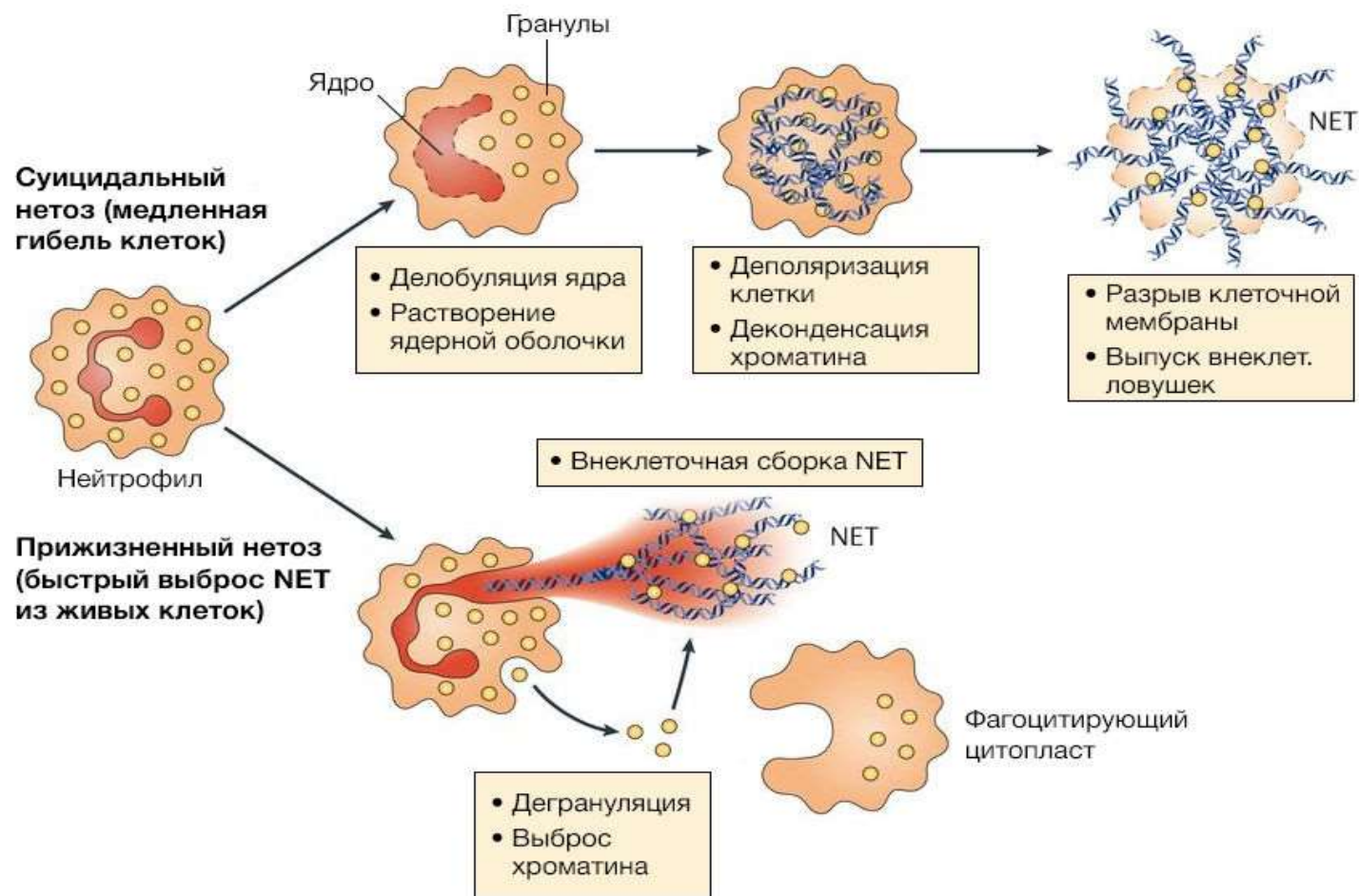
myShared

- ✗ Во внутренней части цитоплазмы у нейтрофилов расположены органеллы.



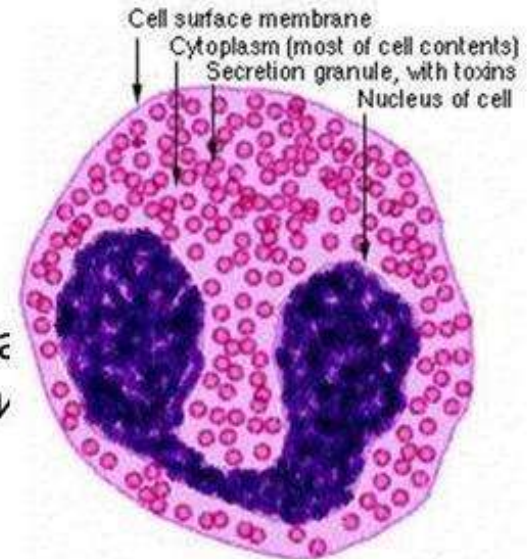
- ✗ В нейтрофилах 2 типа гранул: специфические и азурофильные.
- ✗ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ-более светлые, их 80-90%. Они содержат: лизоцим, щелочную фосфатазу, лактоферрин.
- ✗ АЗУРОФИЛЬНЫЕ-более крупные, их 10-20%. Они содержат кислую фосфатазу, глюкуронидазу, катепсины, дефензины, эластазу и миелопероксидазу. Азурофильные гранулы в процессе дифференцировки появляются раньше, поэтому их называют первичными в отличие от вторичных-специфических.
- ✗ Основная функция нейтрофилов-ФАГОЦИТОЗ МИКРООРГАНИЗМОВ.
- ✗ У здоровых людей от 18 до 45 лет фагоцитирующие клетки составляют 69-99%, этот показатель называется ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ.
- ✗ Другой показатель-ФАГОЦИТАРНЫЙ ИНДЕКС, который оценивает число частиц, поглощенных одной клеткой. Для нейтрофилов он равен 12-23.
- ✗ Кроме фагоцитоза, антибактериальная активность нейтрофилов проявляется в виде особой формы программируемой клеточной гибели-**нетоза**.
- ✗ **Нетоз-гибель клетки, которая происходит за счет запрограммированных клеточных процессов.**

МЕХАНИЗМ НЕТОЗА



Эозинофилы

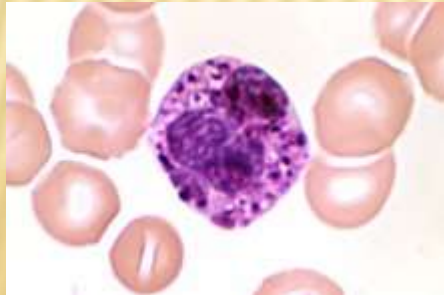
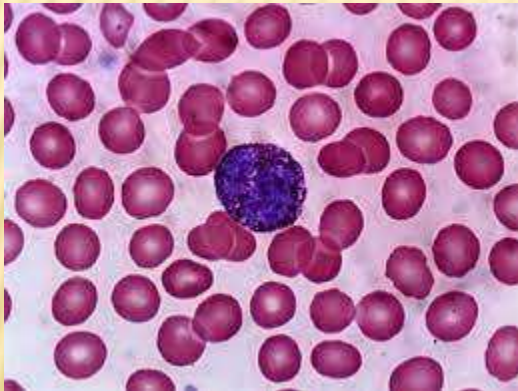
- Менее активны, чем нейтрофилы
- Фагоцитируют бактерии, грибы, реагируют на чужеродные белки, участвуют в аллергических реакциях.
- В крови находятся 7-8 часов
- Норма в крови: 120—350 эозинофилов на микролитр
- В мазке крови: ядро из двух частей, соединённых нитью, мелкие и крупные гранулы в цитоплазме



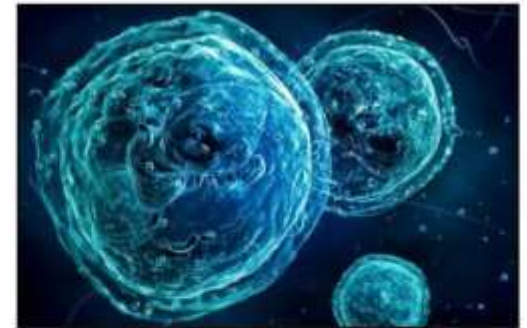
БАЗОФИЛЫ

Базофилы составляют 0-1% от всех лейкоцитов. Содержат 2-3 сегмента, имеют все виды органелл.

Базофилы опосредуют воспаление, содержат лейкотриены, простагландины. В крови живут 1-2 суток.



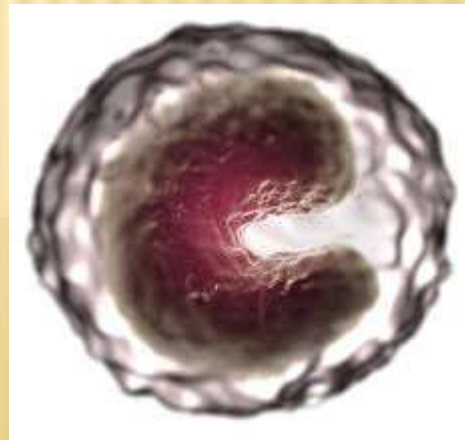
Базофилы



- Слабая фагоцитарная активность
- В мазке крови: в цитоплазме крупные гранулы, S-образное ядро
- Норма: 0,5 - 1% всех лейкоцитов крови

АГРАНУЛОЦИТЫ

- ✗ АГРАНУЛОЦИТЫ –лейкоциты, в которых нет специфических гранул.
- ✗ МОНОЦИТЫ- самые крупные лейкоциты, 2-9% от всех лейкоцитов, продолжительность жизни-2-4 дня. Ядро крупное, цитоплазма содержит много лизосом и вакуолей, рибосом, комплекс Гольджи, мелкие удлиненные митохондрии. В тканях моноциты дифференцируются в различные макрофаги, главная функция которых- фагоцитоз.



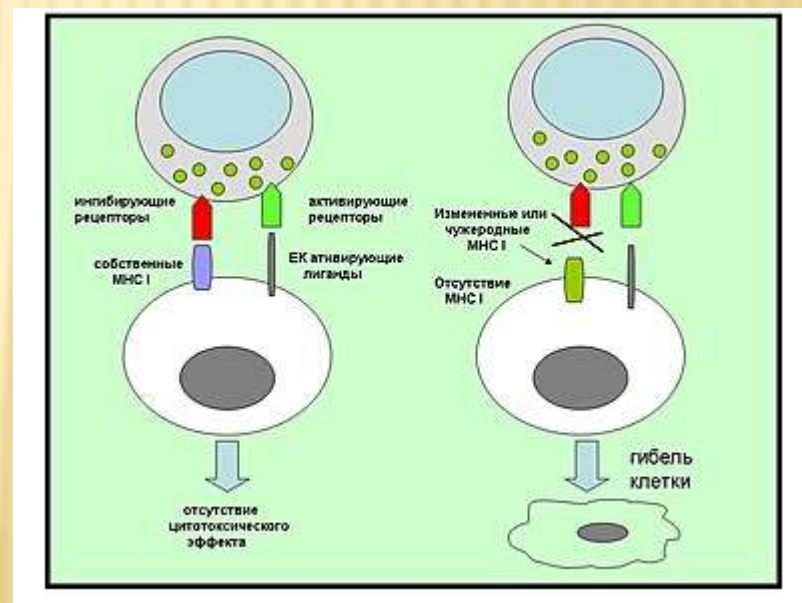
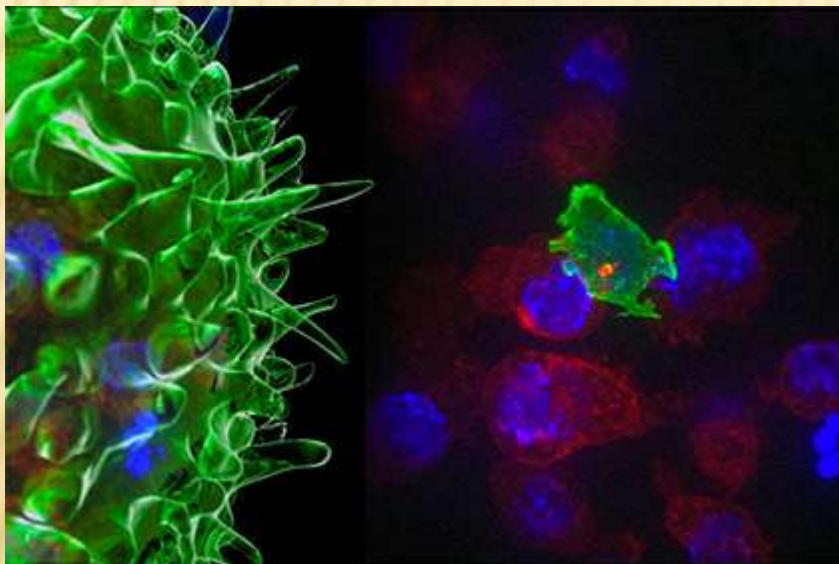
ЛИМФОЦИТЫ

- ✗ ЛИМФОЦИТЫ-20-45% от всех лейкоцитов. Играют центральную роль во всех иммунологических реакциях. Время жизни – от нескольких суток до нескольких лет.
- ✗ В-лимфоциты(менее 10%).Образуют конкретные антитела.
- ✗ Т-лимфоциты (80% и более).Главная функция-участие в гуморальном и клеточном иммунитете, они уничтожают аномальные клетки своего организма, участвуют в аллергических реакциях, отторжении чужеродных трансплантатов.



НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ

- ✗ НК-клетки(натуральные киллеры) – 5-10% от всех лимфоцитов. Содержат цитолитические гранулы с перфорином, уничтожают трансформированные вирусами и чужеродные клетки.

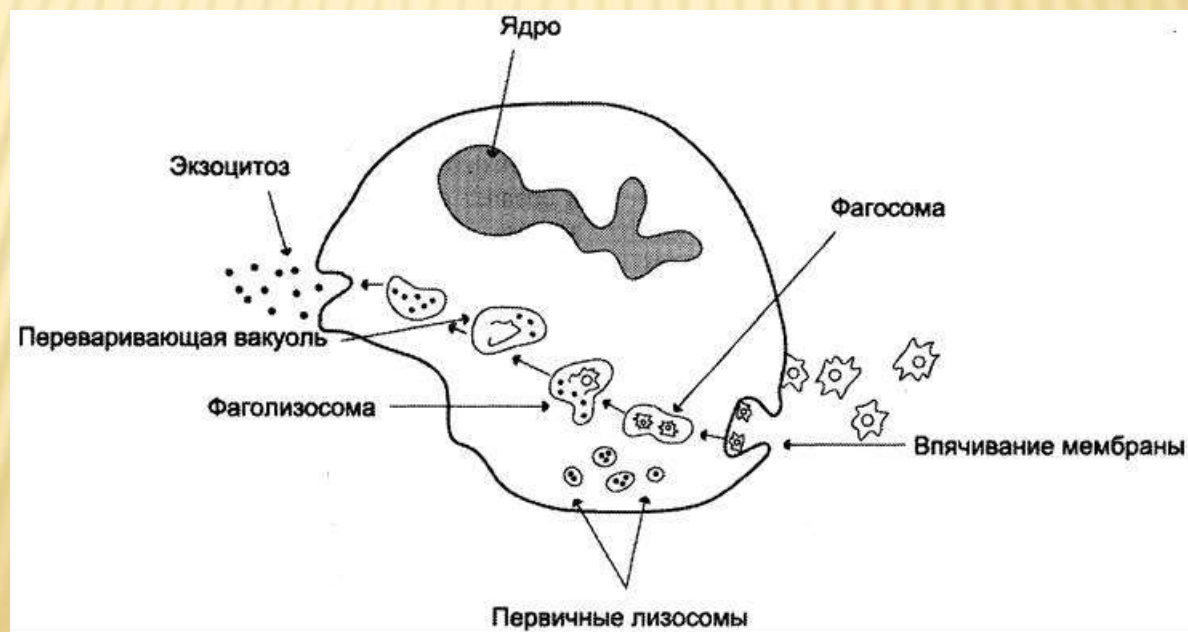


КЛЕТКИ-КИЛЛЕРЫ

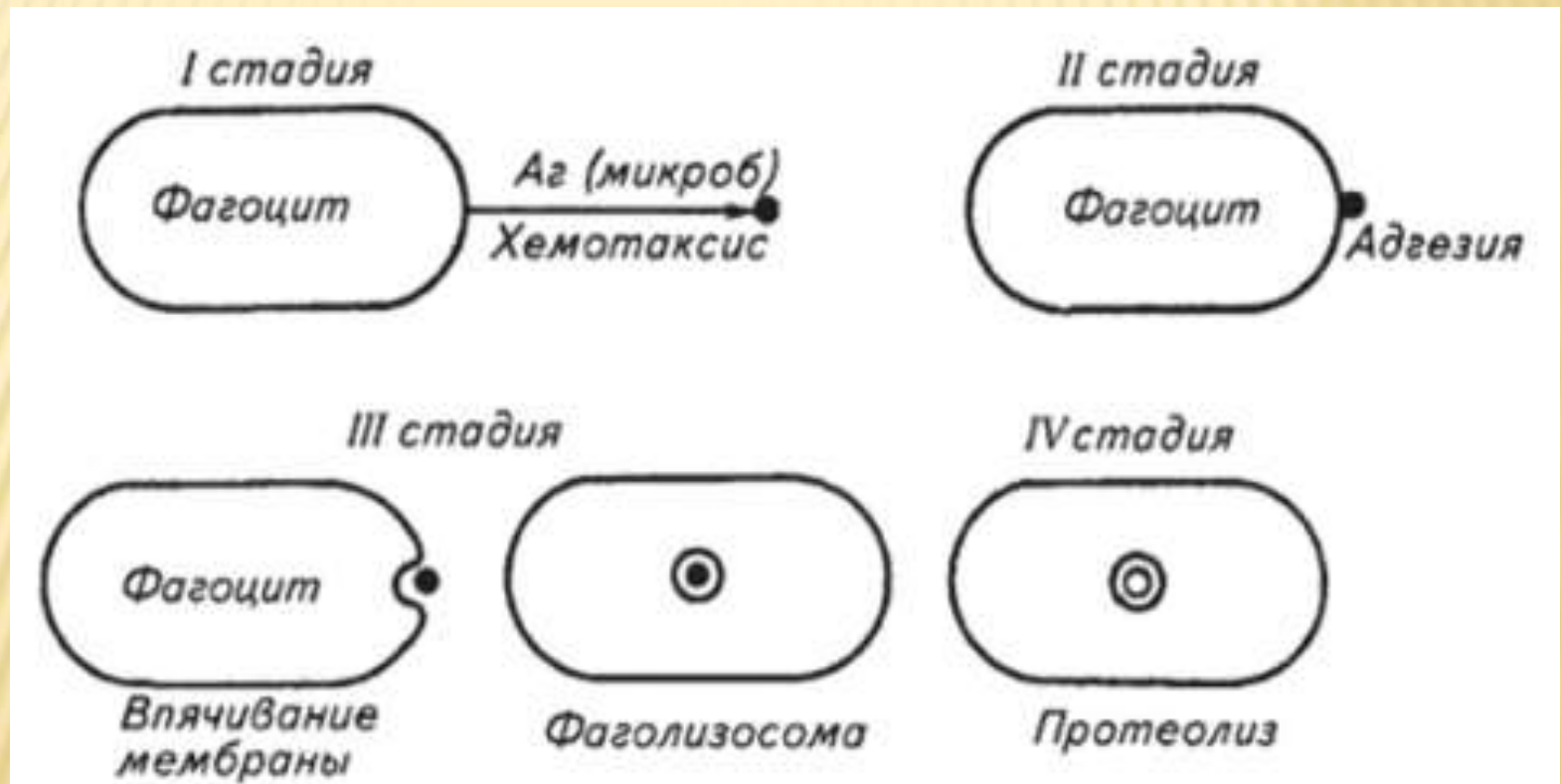
1. NK-клетки, или естественные киллеры	• Данные клетки не содержат на поверхности антителоподобных рецепторов и поэтому не отличаются друг от друга по своей специфичности. • Все они настроены на узнавание группы определённых белков на поверхности клеток (например, опухолевых).
2. К-клетки	• Эти клетки тоже не являются антигенспецифичными. • Они воздействуют на любые клетки-мишени, если с их поверхностными антигенами связались антитела.
3. Т-киллеры	• Т-киллеры имеют поверхностные антителоподобные рецепторы. • С их помощью они специфически реагирует с чужеродными антигенными детерминантами на поверхности других клеток ○ чужих (напр., в составе трансплантата) или ○ своих (напр., инфицированных вирусом). Этому взаимодействию может предшествовать сложный процесс узнавания, в котором важную роль играют макрофаги
4. Клетки Т_{ГЗТ}	Данные клетки тоже специфически узнают антигенные детерминанты. Но в результате их деятельности особенно интенсивно погибают собственные клетки. Это привлекает в область реакции многочисленные гранулоциты и макрофаги.

МЕХАНИЗМЫ ФАГОЦИТОЗА

- ✗ **ФАГОЦИТОЗ**- процесс активного поглощения и переваривания клетками организма попавших в него живых и убитых микробов или других инородных частиц. Фагоцитоз осуществляется макрофагами и нейтрофилами, но характерен и для других лейкоцитов

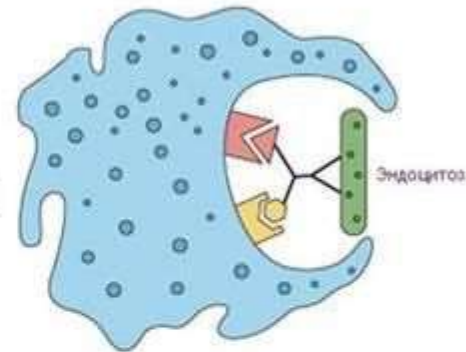


СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА



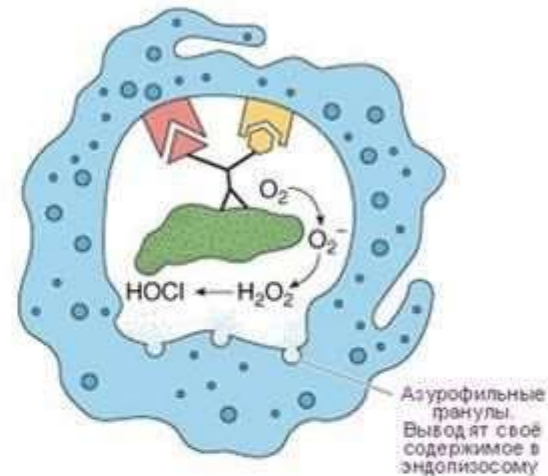
Стадия аттракции

- В эту стадию происходит опсонизация, распознавание и прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза
- В сыворотке крови находятся опсонины соединения, которые способствуют активации фагоцитоза, а именно процесс узнавания чужеродного объекта и прилипание фагоцита к нему.
- К опсонинам относят иммунные комплексы, некоторые фрагменты системы комплемента, С-реактивный белок, агрегированные белки, фибронектины и др.



Стадия поглощения

- В эту стадию начинается взаимодействие опсонинов и поверхностных рецепторов фагоцита. Затем происходит обхват псевдоподиями чужеродной частицы и погружение её в цитоплазму фагоцита.
- Поглощение – это энергозависимый процесс. Происходит дыхательный «взрыв» - увеличение в потребности кислорода и окислении глюкозы, усиление метаболизма углеводов, липидов, синтеза РНК, повышение уровня цГМФ, снижение синтеза белка и транспорта АК.



Фагоцитоз - это процесс распознавания, поглощения и переваривания фагоцитами различных чужеродных корпускулярных объектов.

Со времени И.И. Мечникова все клетки, обладающие способностью к фагоцитозу, делятся на 2 группы:

микрофаги

↓
полиморфноядерные
лейкоциты:

- нейтрофилы
- эозинофилы
- базофилы

макрофаги

- ↓
- моноциты костного мозга и крови
 - свободные и фиксированные макрофаги тканей

К АКТИВНЫМ ФОРМАМ КИСЛОРОДА ОТНОСЯТ:

1. $^1\text{O}_2$ Синглетный кислород
2. $\cdot\text{O}_2^-$ Супероксидный радикал
3. H_2O_2 Пероксид водорода
4. $\cdot\text{OH}$ Гидроксильный радикал
5. ClO^- Гипохлорит (*активная форма хлора?*)
6. ONOO^- Пероксинитрит (*активная форма азота?*)
7. Радикалы липидов (*активная форма липидов?*)
 1. $\text{L}\cdot$ Алкил
 2. $\text{LO}\cdot$ Алкоксил
 3. $\text{LOO}\cdot$ Диоксил (пероксил)

СУПЕРОКСИДНЫЙ РАДИКАЛ

- ✗ O_2^- участвует в выработке хемотаксических пептидов и индуцирует синтез интерлейкин-1-подобного фактора, взаимодействует с эндотелиоцитами, ингибирует эндотелиальный фактор релаксации сосудов, увеличивает адгезию циркулирующих гранулоцитов к эндотелиоцитам

СУПЕРОКСИДНЫЙ РАДИКАЛ ($\bullet O_2^-$)

Основной источник супероксидных радикалов в живом организме – это клетки-фагоциты:

гранулоциты и моноциты крови, а также тканевые макрофаги.



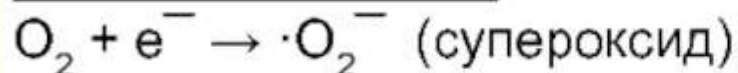
Встретив чужеродную частицу, например, бактерию, фагоцит прикрепляется к ней и начинает выделять активные формы кислорода, первая из которых - супероксидный радикал ($\bullet O_2^-$).

ОБРАЗОВАНИЕ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА :

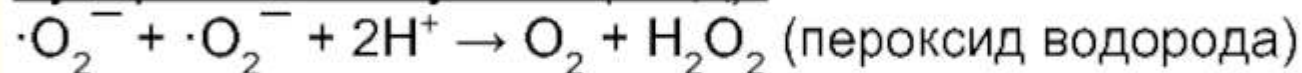
- 1. фагоцитарный (NADPH-оксидазный) путь –**
при переносе двух электронов от NADPH к кислороду в реакциях, катализируемых NADPH – оксидазой, локализованной в плазматической мембране фагоцитов
- 2. митохондриальный путь –**
через альтернативный путь потока электронов на молекулы кислорода в процессе дыхания

МЕТАБОЛИЗМ СУПЕРОКСИДНОГО РАДИКАЛА И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

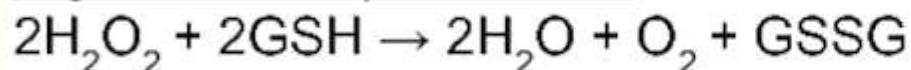
NADPH – оксидаза:



Супероксиддисмутаза (СОД):



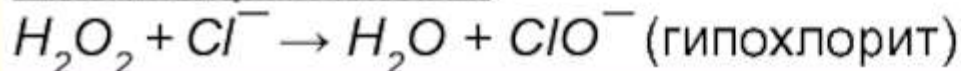
Глутатионпероксидаза:



Каталаза:



Миелопероксидаза:



Пероксид водорода

Перекись водорода образуется при дисмутации супероксидов, а также при окислении молекулярным кислородом различных органических субстратов, катализируемых оксидазами.

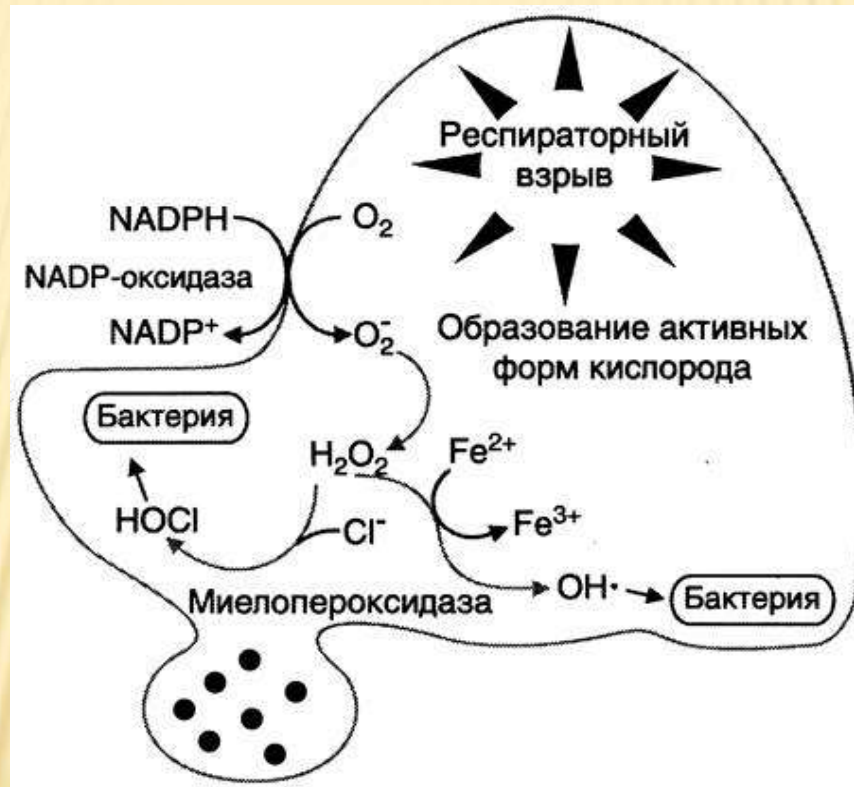
Наибольшее её количество содержится в т.н. пероксисомах: органеллах эукариотической клетки, ограниченных мембраной, и содержащих большое количество оксидаз, продуцирующих супероксид и перекись. Имеет размер от 0,2 до 1,5 мкм



O_2

Функции пероксисом в клетках разных типов различны: окисление жирных кислот, разрушение токсичных соединений. Наряду с митохондриями пероксисомы являются главными потребителями O_2 в клетке. Ферменты пероксисом используют молекулярный кислород для отщепления атомов водорода от органических субстратов с образованием перекиси водорода

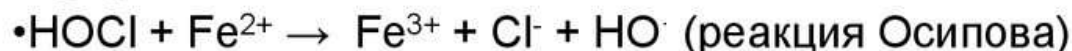
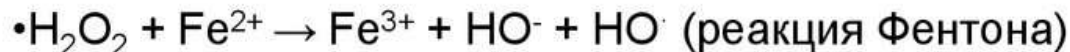
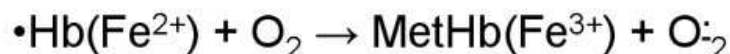
РЕСПИРАТОРНЫЙ ВЗРЫВ



Неферментативные реакции образования АФК

- Электроны, необходимые для образования АФК могут давать:

- **1). Металлы переменной валентности.**



- **2). Радикалы.** АФК, обмениваясь **e⁻**, легко переходят друг в друга:



Нарушение фагоцитоза

- Нарушение фагоцитоза встречается довольно часто. Это может быть как **врождённое**, так и **приобретённое** нарушение. При этом снижается неспецифическая резистентность организма, уменьшается антителообразование, гнойно-септические заболевания часто рецидивируют.

Расстройства фагоцитарной активности могут быть обусловлены следующими причинами:

- Нарушения образования и созревания лейкоцитов
- Усиленном повреждение лейкоцитов в крови и тканях
- Структурно - функциональны изменения фагоцитов врожденного характера
- Снижение количества фагоцитов
- Дефицит опсонизирующих факторов
- Изменение коллоидно-осмотического и онкотического давление в среде
- Изменение гормонального статуса организма
- Дефицит хемоаттрактантов
- Действие лейкотоксинов и антифагинов, вырабатываемых некоторыми микробами

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ

ИСТОРИЯ ВОПРОСА (ОЛ)

- ❑ Острый лейкоз выделен в отдельную нозологию в середине 19 века
- ❑ Миелобласт описан в 1900 г. Нагели, он же разделил лейкозы на миелоидные и лимфоидные
- ❑ Острый моноцитарный лейкоз описан в 1913 году Решадам
- ❑ Острый промиелоцитарный лейкоз в 1957 Хильштадом

Общие нарушения в организме при лейкозах

Клинически они проявляются в виде 5 синдромов:

1. Анемический
2. Геморрагический
3. Интоксикационный
4. Инфекционный
5. Метастатический (гиперпластический)

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗОВ

- ❑ Полихимиотерапия
- ❑ Сопроводительная терапия
- ❑ Аллогенная трансплантация костного мозга
- ❑ Аутологичная трансплантация костного мозга