

КРОВЕТВОРЕНИЕ ГЕМОПОЭЗ

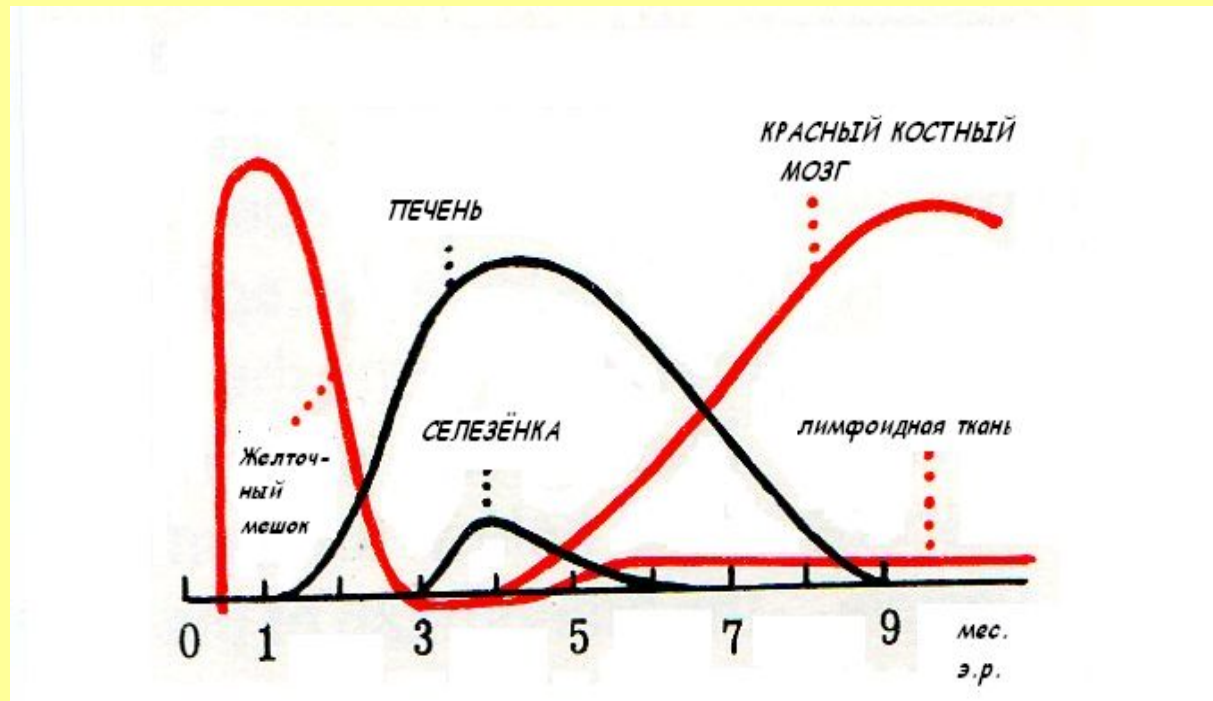
Кроветворение (гемопоз) – процесс образования крови.

Выделяют эмбриональный и постэмбриональный гемопоз.

Эмбриональный гемопоз – это процесс образования крови как ткани.

Постэмбриональный гемопоз – процесс образования форменных элементов крови в ходе физиологической и репаративной регенерации.

Согласно унитарной теории
крововетворения, все клетки крови
развиваются из одной
родоначальной **стволовой**
крововетворной клетки (СКК).



Эмбриональный гемопоэз делится на три периода в зависимости от времени и места протекания. Это периоды в определенной степени перекрываются:

- **мегалобластический** (внезародышевый) период - 1-2-й месяцы эмбриогенеза;
- **гепато-тимо-лиенальный** период - 2-5-й месяцы эмбриогенеза;
- **медулло-тимо-лимфатический** период - 5-10-й месяцы эмбриогенеза.

Мегалобластический период начинается со 2-3 недели внутриутробной жизни в мезенхиме желточного мешка.

- В результате интенсивного деления клеток в мезенхиме образуются кровяные островки, клетки которых дифференцируются в двух направлениях:
- **ангиобласты**, лежащие по периферии, превращаются в эндотелий и образуют стенки первичных кровеносных сосудов;
- **стволовые кроветворные клетки**, которые лежат в центре островков, превращаются в первичные клетки крови - **бласты**.

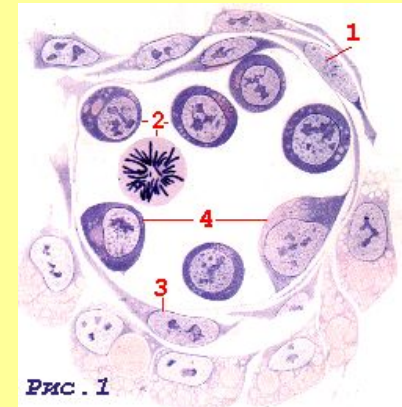
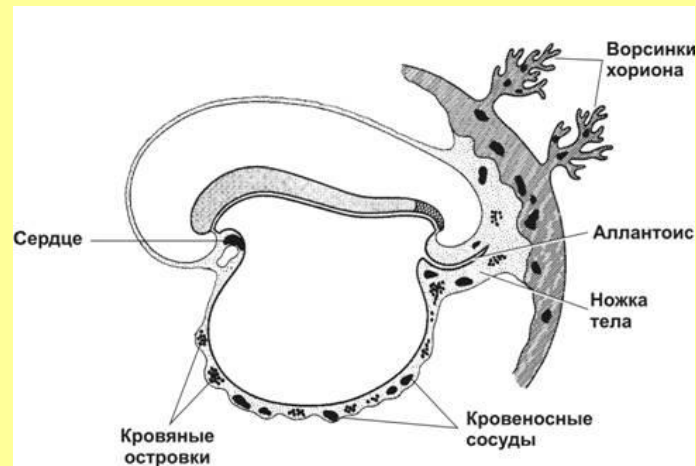


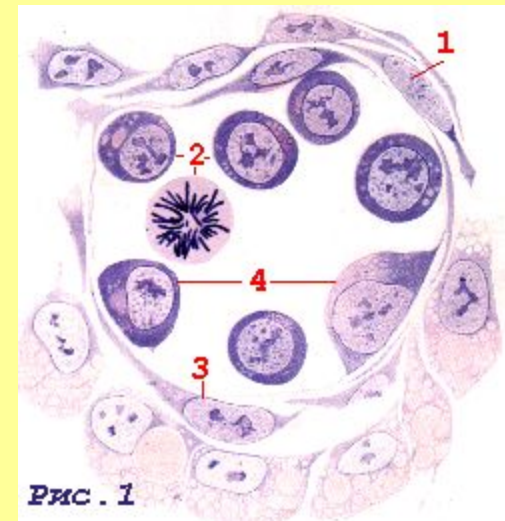
Рис. 1



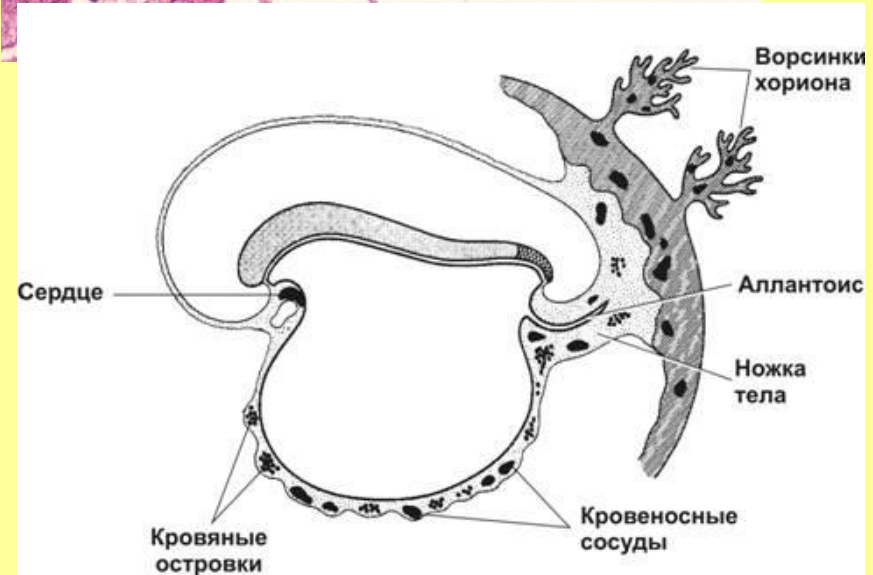
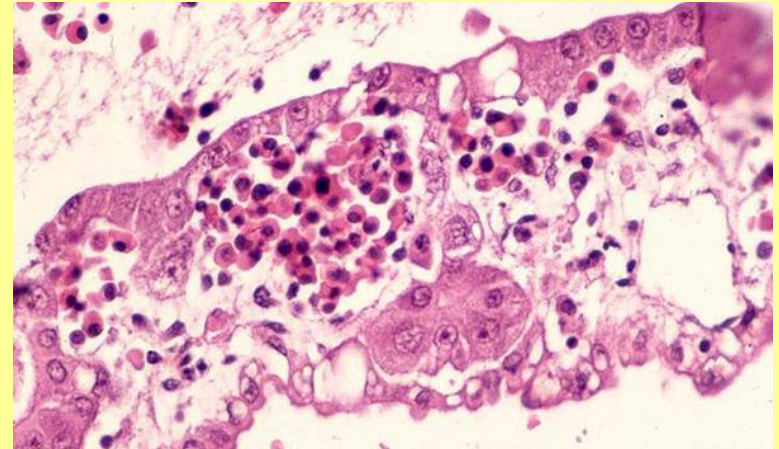
Большая часть бластов делится и превращается в первичные эритробласты больших размеров - **мегалобласты**. Мегалобласты активно делятся и начинают синтезировать и накапливать эмбриональные гемоглобины.

Из оксифильных мегалобластов образуются эритроциты больших размеров - **мегалоциты**. Часть мегалоцитов содержат ядро, часть - является безъядерными. Процесс образования мегалоцитов называется **мегалобластическим эритропоэзом**.

Кроме мегалоцитов в желточном мешке образуется некоторое количество безъядерных эритроцитов обычного размера - **нормобластический эритропоэз**. Образование эритроцитов в желточном мешке идёт внутри кровеносных сосудов - **интраваскулярно**.

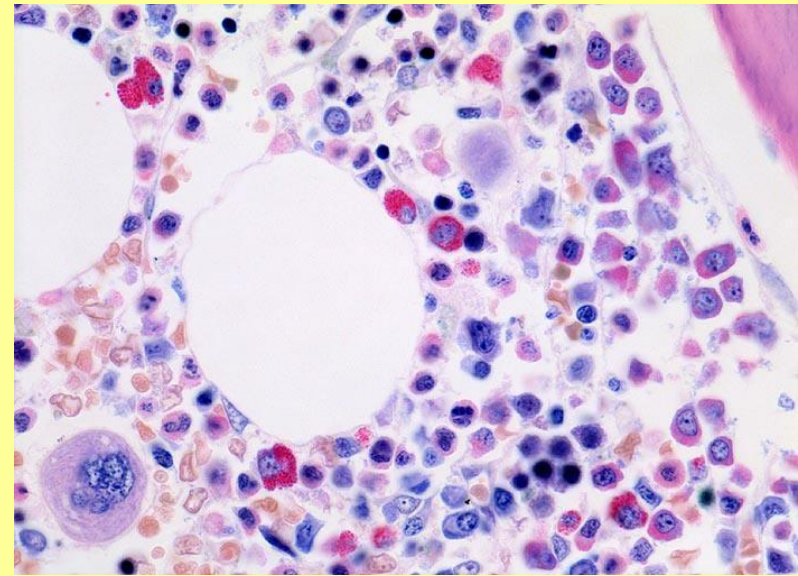


- Одновременно с эритропозом в желточном мешке **экстравакулярно** - вне просвета сосудов - идёт **гранулоцитопоз** - образуются нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты.
- После образования кровеносных сосудов в теле зародыша и соединения их с сосудами желточного мешка эти клетки попадают в другие органы, участвующие в эмбриональном гемопоэзе.
- В дальнейшем желточный мешок постепенно редуцируется, и к 12-й неделе эмбриогенеза кроветворение в нём полностью прекращается



- В **печени** кроветворение начинается на 5-6 неделях развития. Здесь образуются эритроциты, гранулоциты и тромбоциты.
 - К концу 5-го месяца интенсивность гемопоэза в печени уменьшается, но в небольшой степени продолжается ещё несколько недель после рождения.
- Гемопоэз в **селезёнке** наиболее выражен с 4-го по 8-й месяцы внутриутробного развития.

Начиная с 5-го месяца
красный костный мозг
постепенно становится
универсальным органом
кроветворения, и
происходит разделение
на миелопоэз
(образование всех видов
форменных элементов
крови за исключением
лимфоцитов) и
лимфопоэз

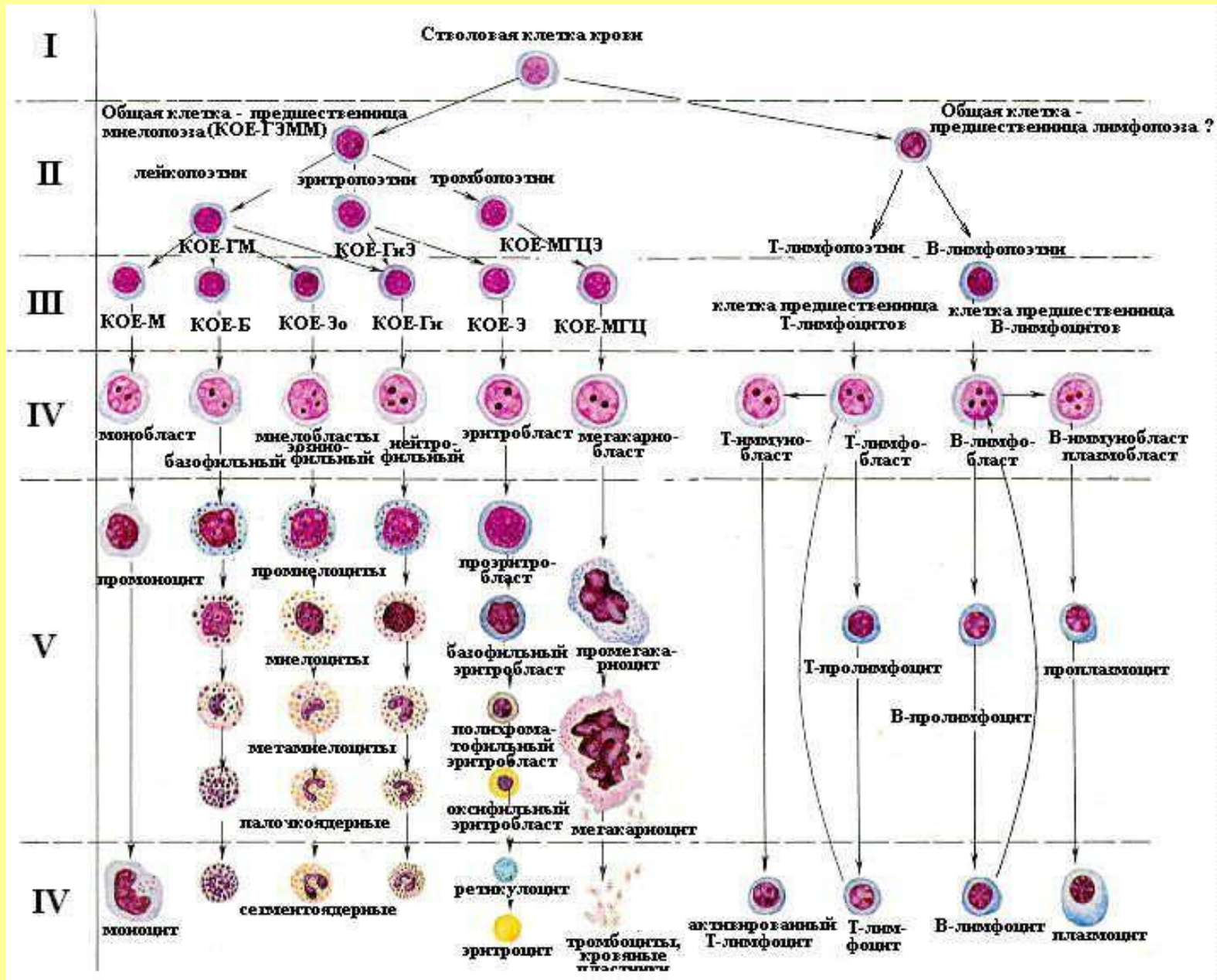


Постэмбриональный гемопоэз – процесс образования форменных элементов крови в ходе физиологической и репаративной регенерации после рождения. Обновление различных клеточных популяций крови необходимо, поскольку абсолютное большинство форменных элементов крови имеет короткий жизненный цикл (скорость распада эритроцитов, например, составляет 10 млн в секунду).

Гемопоэз обеспечивает поддержание постоянного количества форменных элементов в периферической крови.

Постэмбриональный гемопоэз протекает в **миелоидной** (красный костный мозг) и **лимфоидных** (тимус, селезенка, лимфоузлы, миндалины, аппендикс, лимфатические фолликулы) тканях.

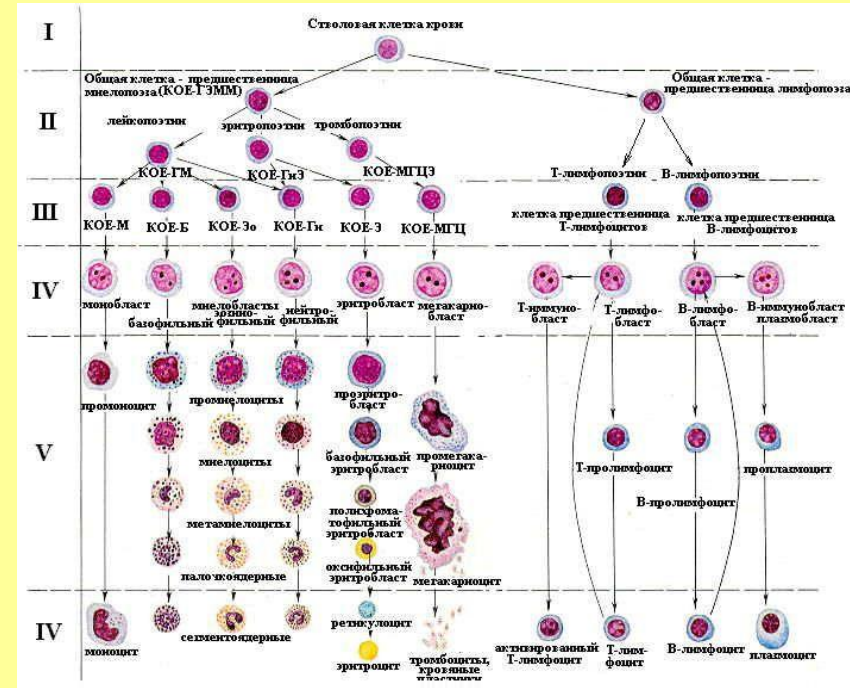
- Современные представления о кроветворении основаны на признании **унитарной теории кроветворения**. Согласно этой теории, развитие всех клеток крови начинается со стволовой клетки крови (СКК), дифференцировка которой в различные форменные элементы определяется микроокружением и действием специфических веществ - **гемопозитинов**.
- Во взрослом организме человека СКК в норме локализованы в костном мозге (0,05% от всех клеток костного мозга), однако в низких концентрациях они присутствуют также в периферической крови (0,0001% от всех лимфоцитов). Богатым источником СКК является пуповинная кровь и плацента.
 - СК дают начало прогениторным клеткам и клеткам-предшественникам, которые делятся и дифференцируются в зрелые клетки определенного типа ткани. Такие клетки называют еще **коммитированными**.
- Клетки предшественники образуют дифференцированные клетки через ряд поколений промежуточных клеток, становящихся все более зрелыми. Таким образом, гемопозитические клетки подразделяются на 6 классов, в зависимости от уровня дифференцировки.



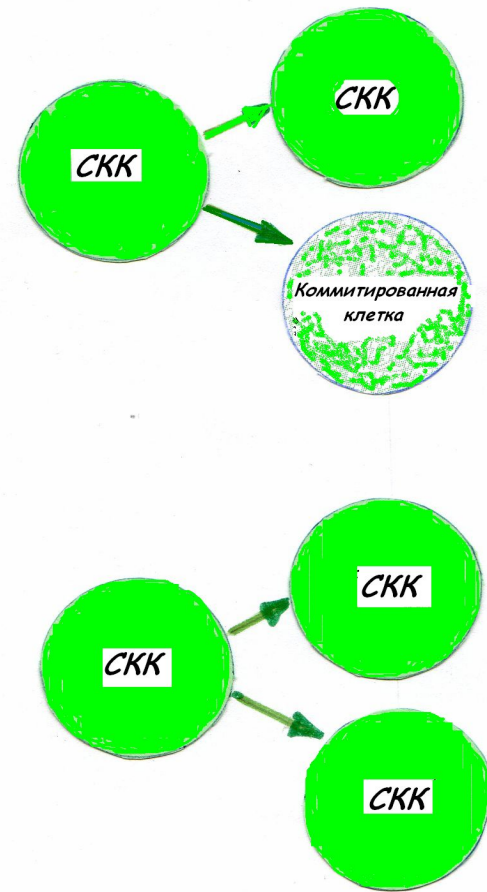
КЛАСС I. - СТВОЛОВАЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ КЛЕТКА (СКК)

СВОЙСТВА СКК:

- **плюрипотентность:** СКК способна к дифференцировке в различных направлениях и даёт начало любому виду форменных элементов крови (эритроцитам, лейкоцитам, кровяным пластинкам), поэтому СКК называют родоначальными клетками.

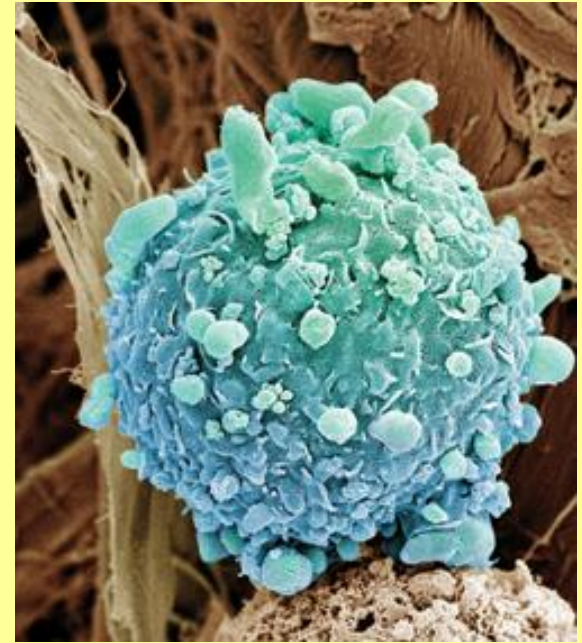


- способность к самоподдержанию: СКК способны поддерживать постоянство численности своей популяции за счёт того, что после деления стволовой клетки одна из дочерних клеток остается стволовой, сохраняя все свойства родительской клетки; вторая дочерняя клетка дифференцируется в полустволовую (коммитированную) стволовую клетку. Такой митоз называется асимметричным
 - способность к делению (пролиферации). СКК - долгоживущая клетка; срок её жизни - жизнь индивидуального организма.



- **устойчивость к действию повреждающих факторов**, вероятно вследствие того, что СКК делятся редко; большую часть своей жизни они пребывают в состоянии покоя; при необходимости могут вновь вступать в клеточный цикл (например, при значительных кровопотерях и при воздействии факторов роста); кроме того СКК защищены своим местоположением.

- морфологически СКК не идентифицируются: то есть их нельзя различить обычными методами под световым или электронным микроскопом, СКК выглядит как любой малый лимфоцит, но они имеют свой фенотип (антигенный профиль): для них характерно присутствие на поверхности маркеров CD34+, CD59+, Thy1/CD90+, CD38lo/-, C-kit/cd117+, и отсутствие ряда маркеров, свойственных зрелым клеткам крови (Lin-негативность);
- благодаря определенному фенотипу СКК можно выявить методами иммуноцитохимии (с помощью меченых моноклональных антител).



- основное место локализации СКК -
красный костный мозг, хотя
численность СКК невелика (1 СКК на 2000
клеток красного костного мозга; или 1
СКК на 1 000 000 лейкоцитов
периферической крови).

II. КЛАСС - МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ КОММИТИРОВАННЫЕ, ЧАСТИЧНО ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ (ПОЛУСТВОЛОВЫЕ) КЛЕТКИ

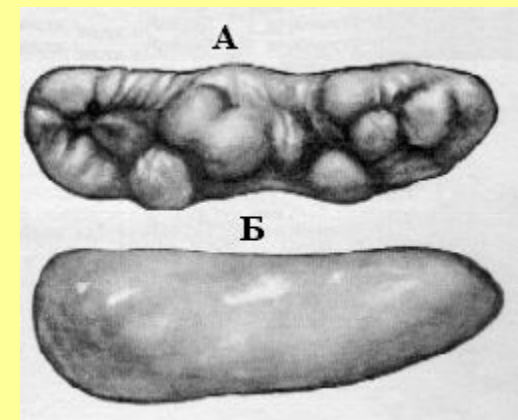
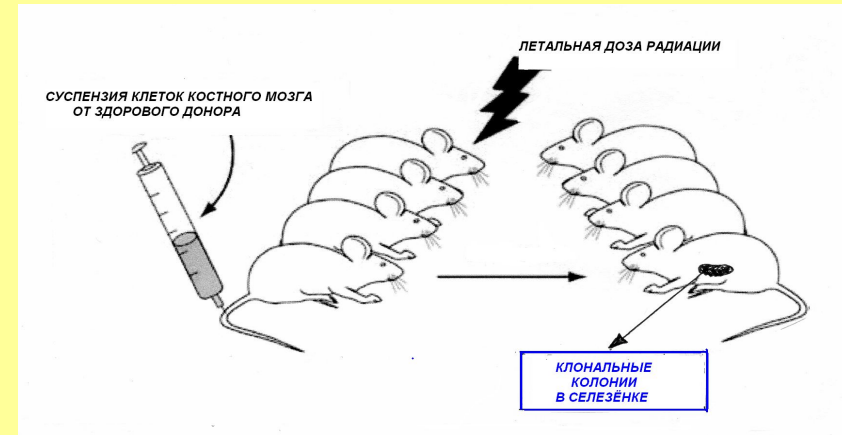
Мультipotентные коммитированные клетки дают начало форменным элементам крови нескольких, но не всех, видов.

- Этот класс представлен 2 типами клеток:
- **родоначальной клеткой миелопоэза - КОЕ-ГЭММ:** эта клетка даёт начало гранулоцитам, эритроцитам, моноцитам и мегакариоцитам.
- **родоначальной клеткой лимфопоэза:** эта клетка даёт начало В- и Т-лимфоцитам, натуральным киллерам и некоторым дендритным клеткам.
- Клетки этого класса способны к ограниченному самоподдержанию.
- Митотическая активность клеток этого класса по-прежнему низкая.
- Морфологически не идентифицируются (малые лимфоциты на вид)

Мультипотентные
Коммитированные клетки, как и
клетки следующего класса -
также называют
**КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩИМИ
ЕДИНИЦАМИ (КОЕ)**, поскольку в
экспериментах на летально
облученных мышах они
способны образовывать колонии
кроветворных клеток в их
органах (селезенке).

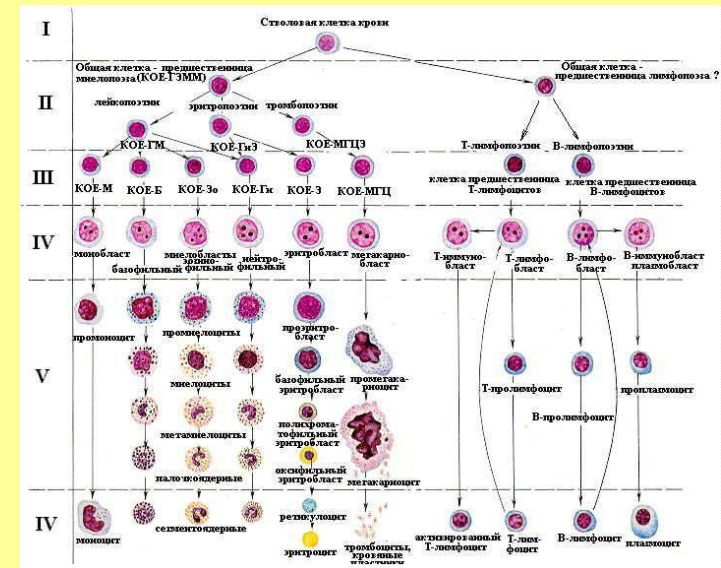
Каждая колония возникает как
результат деления одной клетки,
поэтому анализируя клеточный
состав колонии, можно сделать
вывод о потентности клетки,
давшей начало этой колонии

- **КОЕ-ГЭММ** - значит, что эта
клетка даёт селезеночную
колонию, состоящую из
гранулоцитов (Г), эритроцитов (Э),
моноцитов (М) и мегакариоцитов
(М).



КЛАСС III. УНИПОТЕНТНЫЕ (КОММИТИРОВАННЫЕ) РОДОНАЧАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ (ПРОГЕНИТОРНЫЕ, PROGENITORS)

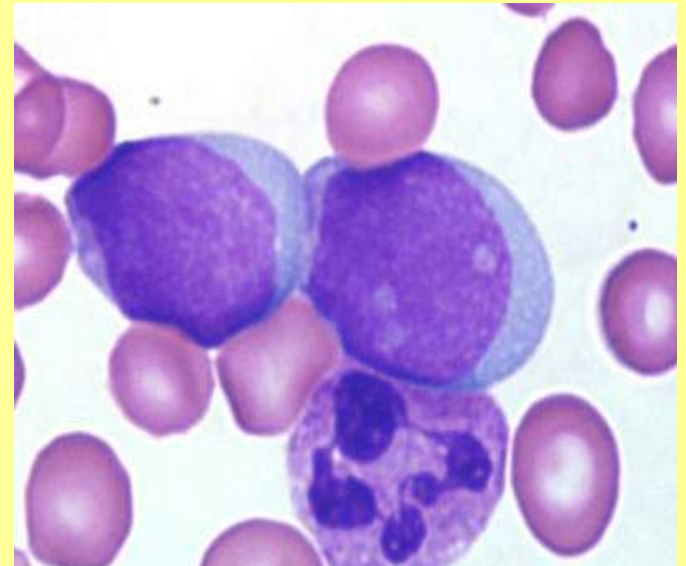
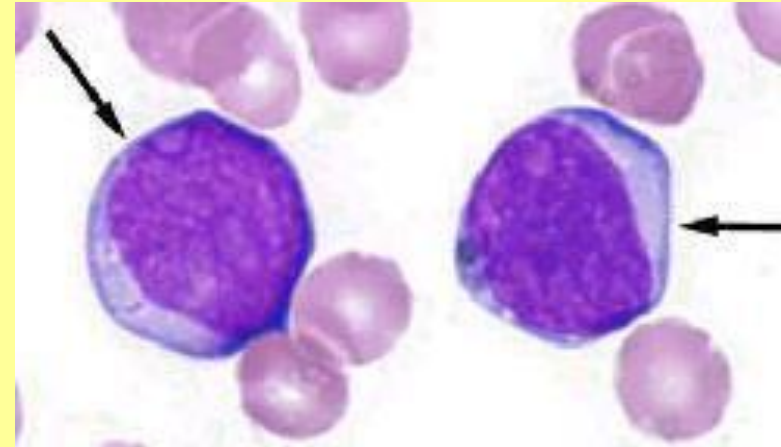
- унипотентны - детерминированы в направлении развития только одного вида форменных элементов (за исключением бипотентной КОЕ-ГМ) [детерминация - выбор направления развития];
- низкий потенциал самоподдержания
- митотическая активность выше, чем у клеток 2-го класса;
 - морфологически не идентифицируются (малый лимфоцит).
- образуют «чистые» колонии (из одного вида форменных элементов).



IV. КЛЕТКИ-ПРЕДШЕСТВЕННИКИ (БЛАСТЫ, PRECURSORS)

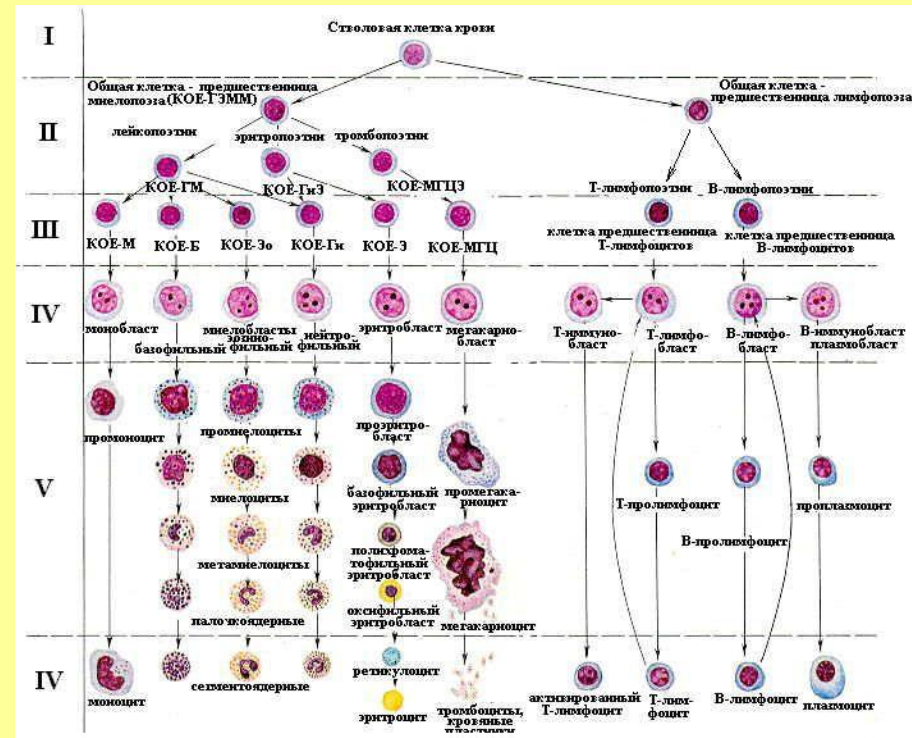
представляют отдельные линии развития форменных элементов;

- пролиферативная активность ограничена, но выше, чем у 3-го класса;
- не обладают способностью к самоподдержанию;
- **морфологически распознаваемые** (хотя все клетки этого класса сходны друг с другом, их можно идентифицировать при использовании стандартных методов окраски, не прибегая к выявлению иммуноцитохимических маркеров); имеют вид крупных клеток с крупным светлым овальным ядром, в котором хорошо определяются ядрышки, и базофильную цитоплазму.



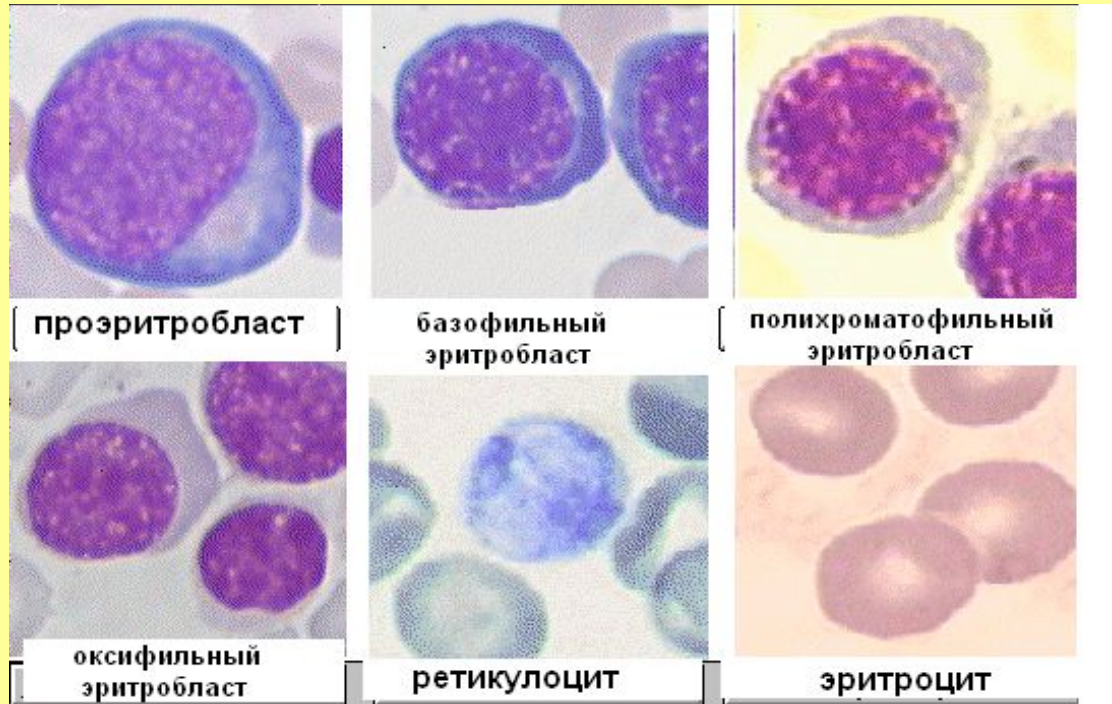
У. Созревающие клетки

- Подвергаются структурной и функциональной дифференцировке, в ходе которой утрачивают способность к делению (за исключением лимфоцитов и моноцитов).
- Идентифицируются морфологически



- **ДИФФЕРОН** - совокупность всех клеток, составляющих ту или иную линию дифференцировки от стволовых (наименее дифференцированных) клеток до терминально (наиболее зрелых) дифференцированных.
- Многие ткани содержат несколько различных дифферонов, которые взаимодействуют друг с другом.

ЭРИТРОЦИТОПОЭЗ



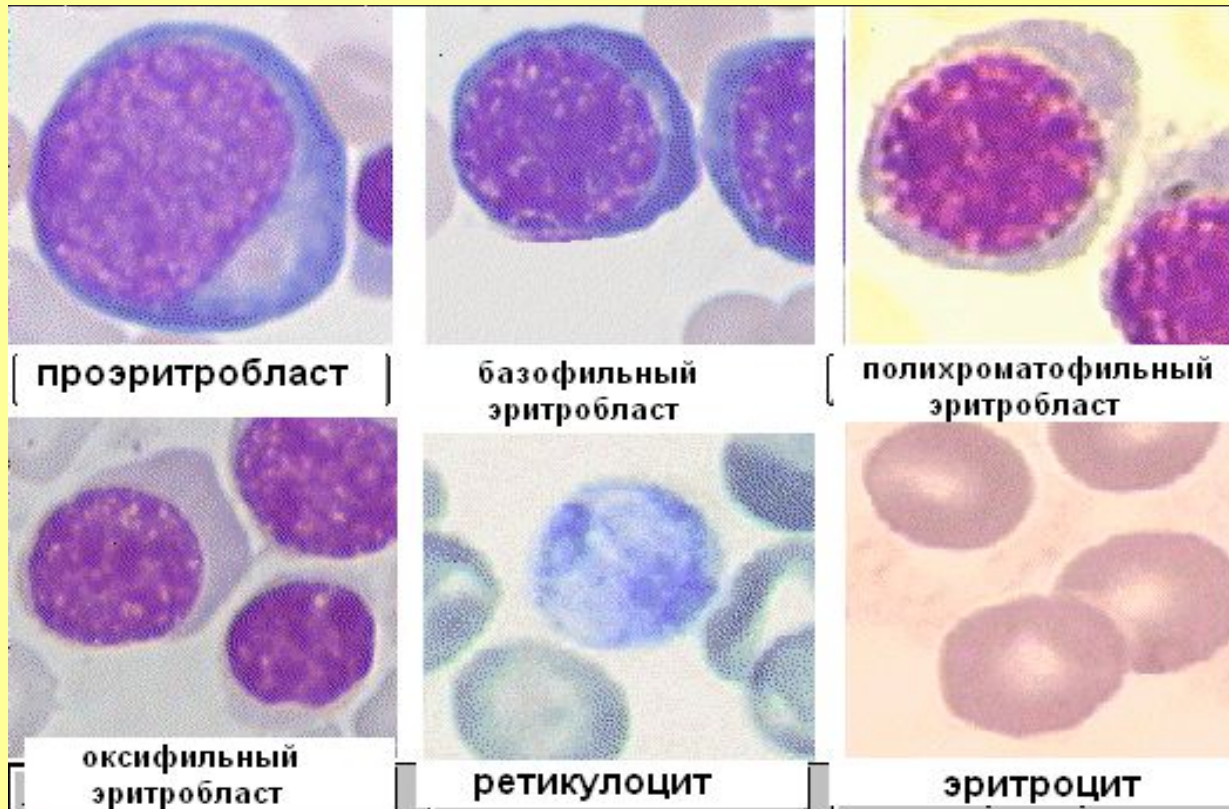
ДИФФЕРОН ЭРИТРОЦИТАРНОГО РЯДА

СКК → КОЕ-ГЭММ → БОЕ-Э → КОЕ-Э →
→ ПРОЭРИТРОБЛАСТ → БАЗОФИЛЬНЫЙ ЭРИТРОБЛАСТ →
→ ПОЛИХРОМАТОФИЛЬНЫЙ ЭРИТРОБЛАСТ →
→ ОКСИФИЛЬНЫЙ ЭРИТРОБЛАСТ → РЕТИКУЛОЦИТ →
→ ЭРИТРОЦИТ

- Начало эритроидного ряда - взрывообразующая единица эритропоэза - **BFU-E**.
- При активации и делении BFU-E образуется множество унипотентных **KOE-Э**.
- BFU-E реагирует на интерлейкин 3, но в отличие от KOE-Э не чувствительна к эритропоэтину, образуемому в почке.

Из проэритробласта последовательно образуются:

- **базофильный эритробласт** (накопление рибосом и начало синтеза Hb);
 - **полихроматофильный эритробласт** (накопление Hb);
- **оксифильный эритробласт** (высокое содержание Hb и остатки белоксинтезирующего аппарата, потеря способности к делению и выброс ядра);
 - **ретикулоцит**



При дифференцировке предшественников эритроцитов в зрелые эритроциты происходят следующие процессы:

- уменьшение размеров клетки;
- выработка и накопление гемоглобина в цитоплазме;
- постепенное снижение числа органелл;
 - изменение окраски цитоплазмы от базофильной (в связи с большим числом полирибосом) до оксифильной (обусловленной накоплением гемоглобина);
- снижение, а в дальнейшем утрата способности к делению;
- уменьшение размера, конденсация хроматина и выталкивание ядра из клетки.

Гранулоцитопоз



СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-ГнМ → КОЕ-Гн →
МИЕЛОБЛАСТ → ПРОМИЕЛОЦИТ → МИЕЛОЦИТ →
→ МЕТАМИЕЛОЦИТ → ПАЛОЧКОЯДЕРНЫЙ
НЕЙТРОФИЛ → СЕГМЕНТОЯДЕРНЫЙ НЕЙТРОФИЛ

Гранулоциты при развитии проходят следующие стадии:

- **миелобласт** (не имеет гранул)
- **промиелоцит** (первичные, азурофильные гранулы)
- **миелоцит** (появление специфических гранул, округлое ядро)
 - **метамиелоцит** (бобовидное ядро)
 - **палочкоядерный**
 - **сегментоядерный**



По мере созревания гранулоцитов в зрелые клетки происходит:

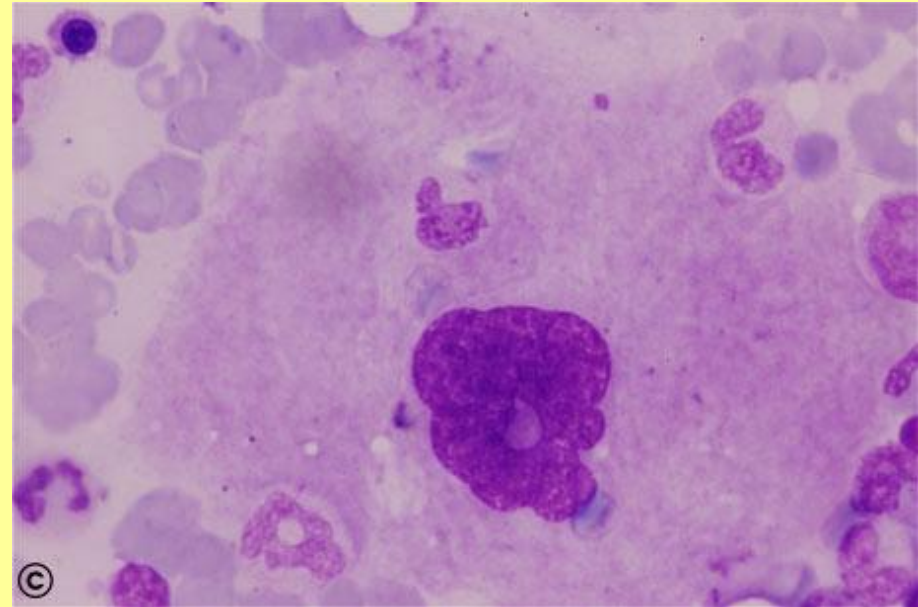
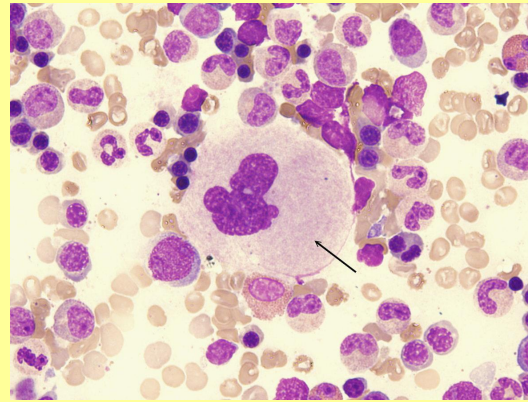
- уменьшение размеров клетки;
- изменение формы их ядер от округлой до сегментированной;
- накопление и изменение состава гранул в цитоплазме (постепенное увеличение доли специфических гранул);
 - утрата способности к делению;
 - нарастание подвижности клеток и приобретение разнообразных рецепторов плазмолеммы, обеспечивающих выполнение главных функций клеток (фагоцитоз, хемотаксис и др.).

Тромбоцитопоз - процесс образования и созревания тромбоцитов происходит в миелоидной ткани. Тромбоциты (кровяные пластинки) образуются в результате частичной фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов.

Последовательность дифференцировки можно представить следующим рядом клеток:

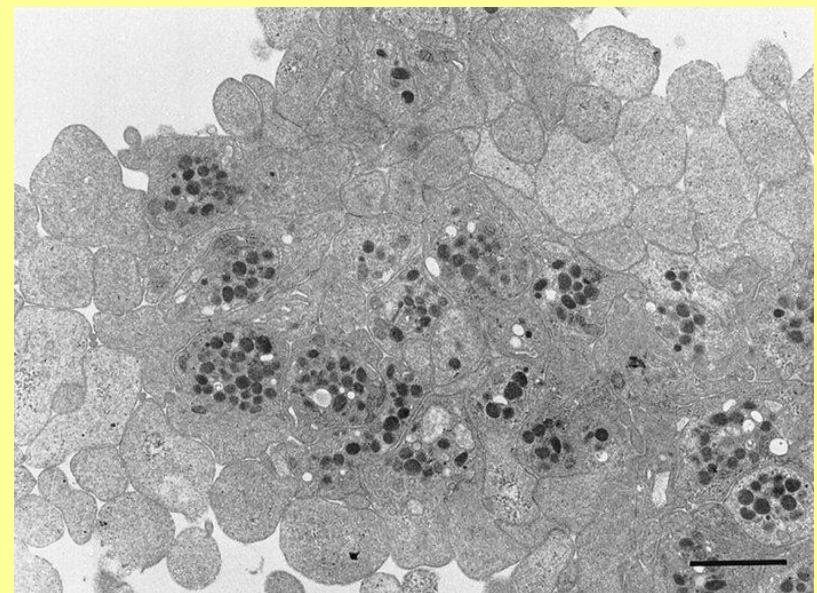
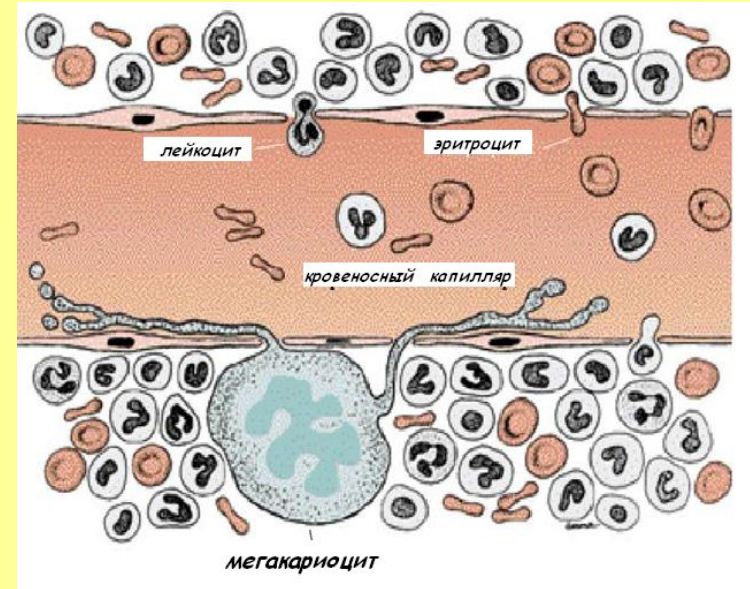
СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-МГЦ →
МЕГАКАРИОБЛАСТ → ПРОМЕГАКАРИОЦИТ →
МЕГАКАРИОЦИТ → ТРОМБОЦИТЫ (кровяные
пластинки).

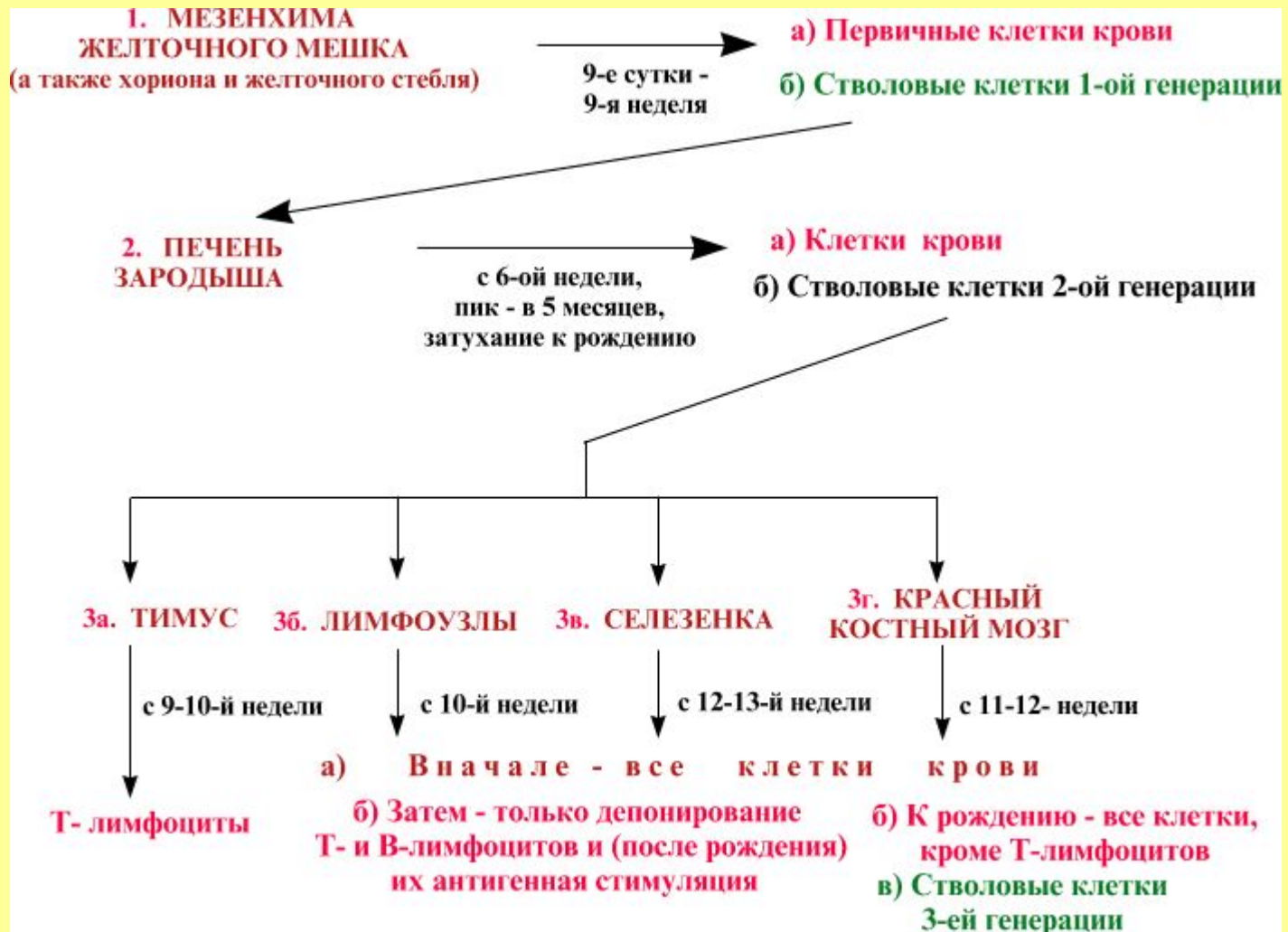
Мегакариоцит- очень крупная клетка (до 150 мкм в диаметре); имеет крупное, дольчатое полиплоидное ядро (до 64n), слабобазофильную цитоплазму.



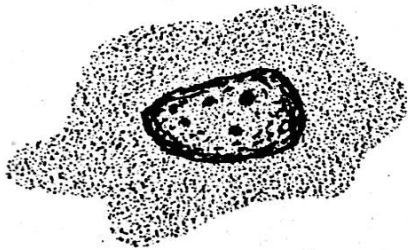
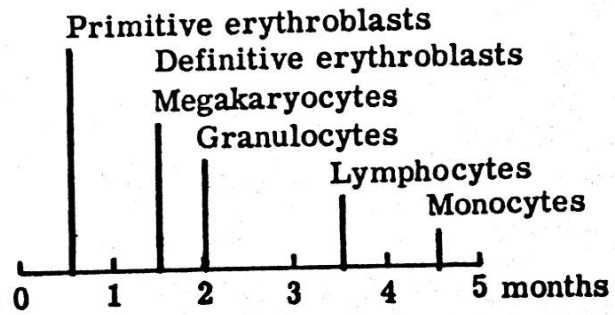
В ходе дифференцировки происходит образование и накопление гранул, характерных для тромбоцитов и содержащих специфические для них белки;

- формирование системы мембран (демаркационных каналов), разрезающих цитоплазму мегакариоцита на участки размером 2-4 мкм, соответствующие размерам будущих тромбоцитов;
- образование филоподий (протромбоцитов) - узких длинных отростков мегакариоцитов, которые через поры эндотелия синусов красного костного мозга проникают в их просвет и распадаются на отдельные кровяные пластинки.





APPEAR SUCCESSIVELY



differentiated mesenchyme cell

AT SUCCESSIVE SITES

