

Кроветворение (гемопоз)

(лектор - д.м.н., доцент С.В. Диндяев)

Гемопоз – развитие крови. В онтогенезе он подразделяется на:

- 1) эмбриональный – приводит к развитию крови как ткани,
- 2) постэмбриональный – представляет собой процесс физиол. регенерации крови.
- 3)

Эмбриональный гемопоз

Кровь как ткань развивается из мезенхимы. В течение внутриутробного периода место образования крови несколько раз меняется. Выделяют 3 периода.

1. мезобластический (внезародышевый)
2. гепато-лиенальный
3. тимо-медулло-лимфоидный

Мезобластический – осуществляется во внезародышевых провизорных органах – стенке желточного мешка, в хорионе. Тесно связан с образованием первых сосудов.

Начинается в конце 2 – начале 3 нед.

В мезенхиме стенки желт. мешка образуются *кровяные островки*.

Из клеток островков образуются:

- 1) эндотелиоциты (периферические)
- 2) СКК (центральные)

Часть СКК делится и дифференцируется в ядродержащие и безъядерные первичные эритроциты (мегалциты) – *мегалбластический* тип кроветворения. Он характерен для эмбрионального периода, но может возникать после рождения – злокачественная анемия (недост. вит. В12).

Позднее начинается *нормобластическое* кроветворение – образ. вторичные эритроциты (нормоциты).

Экстравакуляро – в небольшом кол-ве образ. гранулоциты.

Часть СКК остается в недифференцированном состоянии и разносится током крови в печень и др. органы.

Гепатолиенальный пер. – осуществляется с 5 нед. в печени и с 3 мес. в селезенке. В этих органах из СКК вначале образуются все форменные элементы крови.

В печени гемопоз стихает с началом активной деятельности ккм и обычно завершается в первые 2 нед. после рождения.

В селезенке со второй половины внутриутробного развития начинает преобладать лимфоцитопоз.

После рождения при некоторых патологических состояниях, приводящих к несостоятельности ккм, гемопоз м. вновь возникнуть в печени и селезенке (*экстрамедуллярные* очаги кроветворения).

Тимо-медулло-лимфоидный период

Со 2 мес. СКК заселяют тимус, лимфатические узлы и ккм. В тимусе происходит образование Т-л, кот. потом расселяются в селезенку и лимфатические узлы.

В лимфатических узлах первоначально происходит дифференцировка эр., гранул., мегакариоцитов. Постепенно эти процессы подавляются лимфоцитопозом.

В ккм экстравакуляро происходит образование всех форменных элементов крови, т.е. здесь осуществляются и миелопоэз (образов. эр., гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов), и лимфопоэз (образование лимфоцитов). Часть СКК сохраняется в ккм в недифференцированном состоянии, могут расселяться по другим органам и тканям и являться источником развития клеток крови и соедин.ткани. Костный мозг замещает печень и селезенку в качестве кроветворного органа и становится окончательным (дефинитивным) универсальным центральным органом гемопоза в конце развития плода и остается таковым на всю жизнь.

Существует мнение, что в ккм осуществляется только миелоидное кроветворение.

Постэмбриональный гемопоэз

Представляет собой процесс физиологической регенерации крови, кот. компенсирует физиологич. разрушение форменных элементов. Осуществляется в органах миелоидного и лимфоидного кроветворения. Основным является ккм.

Ккм содержит СКК и является местом образования эр., гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов, В-л, предшественников Т-л и НК-клеток.

Современная унитарная теория кроветворения

Впервые сформулирована проф. Ал-ром Ал-ровичем Максимовым. Характерны 2 принципа:

1. принцип унитарности – все форменные элементы развиваются из единого, общего предшественника – СКК
2. принцип клональной селекции – СКК и ближайшие ее потомки формируют особые клоны (семьи), колонии.

Колония – совокупность малодифференцированных клеток, обладающих сходным строением, степенью дифференцировки и постоянной, строго запрограммированной численностью.

Свойства колоний:

- 1) способность существования в особом микроокружении,
- 2) постоянство численности клеток,
- 3) однотипность клеток по степени дифференцировки,
- 4) самоподдержание численности

Развитие клеток определяется 2 условиями:

- 1) генетическая программа,
- 2) влияние микроокружения.

Микроокружение – сложная микросреда, совокупность структур, кот. определяют уровень детерминации, дифференцировки и пролиферации развивающихся клеток.

Состояние микроокружения регулируется местными и центральными факторами.

Судьба клеток, покинувших колонию:

- 1) гибель – результат селекционного отбора (неблагоприятные условия микроокружения),
- 2) дифференцировка, переход на новый уровень развития (благоприятные условия микроокружения)

Современная теория кроветворения позволила построить универсальную современную схему кроветворения.

Современная схема гемопоэза представляет собой гематогенный дифферон – гистогенетический ряд клеток, представляющий всю последовательность их развития от стволовых до зрелых.

Включает 6 классов гемопоэтических клеток.

Клетки первых трех классов явл. клетками-предшественниками.

Характеристика кл.-предшественников:

- 1) клетки, которые вне колонии дают потомство либо таких же кл., либо > дифферен. кл.,
- 2) являются КОЕ,
- 3) морфологически нераспознаваемы при стандарт. методах исследования, похожи на лимфоциты

I класс – полипотентные клетки – СКК.

Локализация в постэмбриональном периоде:

- 1) преимущественно в ккм (1 на 2000 клеток),
- 2) циркулирующая кровь (1 на 1 млн лейк.)
- 3) плацентарная и пуповинная кровь (0,16 % лейк. – в 2-3 раза больше, чем в ккм)

Свойства СКК:

- 1) способность к неограниченному самоподдержанию своей численности,
- 2) редко делятся (10%),
- 3) не детерминированы, не дифференцированы, способны к неограниченной дифференцировке (плюрипотентны), полипотентны,
- 4) устойчивы к действию повреждающих факторов,
- 5) являются КОЕ,
- 6) в незначительном кол-ве циркулируют в крови, мигрируя в другие органы кроветворения.

II класс – полустволовые кл.

Свойства ПСК:

- 1) являются КОЕ,
- 2) ограниченная способность к самоподдержанию,
- 3) более высокая способность к пролиферации,
- 4) полупотентны,
- 5) частично детерминированы, не дифференцированы (в какой-то степени определились с направлением дифференцировки).

Различают 2 типа ПСК:

- 1) ПСК-предшественница миелопоэза – м. дифференцироваться только в направлении клеток миелоидного ряда (э, гр., м., тр.);
- 2) ПСК-предшественница лимфопоэза – м. дифферен. только в лимфоциты и плазмциты.

III класс - унипотентные кл.

Свойства УПК:

- 1) являются КОЕ,
- 2) снижение способности к самоподдержанию,
- 3) Они детерминированы в направлении развития только одного вида форменных элементов.
- 4) повышение способности к пролиферации (45-60 % делящихся клеток).

Именно на стадии УПК осуществляется количественная регуляция кроветворения.

IV класс – бластные формы, пролиферирующие бласты. Не образуют колоний, не выходят в кровоток

Свойства:

- 1) высокая пролиферативная активность (до 90%)
- 2) отсут. способность к самоподдержанию
- 3) морфологически распознаваемы
- 4) крупные, 18-20 мкм
- 5) высокое ядерно-цитоплазменное соотношение
- 6) малокомпактное ядро с 1-2 ядрышками
- 7) слабо базофильная однородная цитоплазма
- 8) малоустойчивы к действию излучения
- 9) при дифференцировке переходят в класс созревающих кл.

Виды бластов:

- 1) эритробласты
- 2) миелобласты
- 3) мегакариобласты
- 4) монобласты
- 5) Т-лимфобласты
- 6) В-лимфобласты

V класс – созревающие (дифференцирующиеся) клетки. Самая многочисленная группа

Свойства:

- 1) снижение, а затем и утрата пролиферативной активности

- 2) уменьшение размеров (за исключением кл. тромбоцитарного и моноцитарного рядов)
- 3) повышение уровня дифференцировки, привод. к образованию определенного вида форменных элементов
- 4) изменение ядерно-цитопл. соотн.
- 5) изменение компактности и конфигурации ядра
- 6) изменение структурной организации цитоплазмы, кот. в зависимости от типа гемопоэза приводит к накоплению зернистости, гемоглобина или лизосом.

VI класс – зрелые, дифференцированные форм. элем.

Свойства:

- 1) неспособны к делению
- 2) наиболее высокая степень дифференцировки
- 3) циркулируют в крови

Эритропоэз – процесс образования и созревания эр.

Последовательность хода развития:

СКК → ПСК-предш. миелопоэза → УПК-предш. эр. → под влиянием *эритропоэтина* (гормон, образ. в ЮГА почки и в печени) эритробласт в 5 классе – проэритроциты:

- 1) базофильный – в цитоплазме накопление рибосом, необход. для синтеза Hb
- 2) полихроматофильный – в цитоплазме накаплив. Hb, окрашиваемый оксифильно
- 3) оксифильный – много Hb, не делится, пикнотичное ядро

К 5 классу относится *ретикулоцит* – безъядренная кл., с остатками органелл, формирующих сетчатые структуры. При выходе в кровь созревает в эр. в теч. 1-2 сут.

Общие закономерности

- 1) уменьш. размеров
- 2) увел. численности
- 3) потеря способности к делению
- 4) пикноз ядра и выталкивание его из клетки
- 5) изменение тинкториальных (красящих) св-в цитоплазмы (в связи с накоплением Hb, ум. уровня РНК)

Процесс образования эр., начиная с 4 класса, занимает 7 дней.

Гранулоцитопоэз - образование и дифференцировка гранулоцитов – в ккм

Последовательность хода развития:

СКК → ПСК-предш. миелопоэза → УПК-предш. (нейтр., баз., эоз.) → миелобласт → кл. 5 класса:

- 1) промиелоцит – полисомы, к.Г., появляются первич. и вторич. гранулы
- 2) миелоцит – уплощение ядра, ↓ число первич. гранул, ↑ число вторич.
- 3) метамиелоцит (юный) – инвагинация ядра (бобовидное), не делится
- 4) палочкоядерный гранулоцит

→ кл. 6 класса – сегментоядерный гранулоцит

Общие закономерности:

- 1) уменьшение размеров
- 2) снижение, а со стадии метамиелоцитов утрата способности к делению
- 3) изменение формы ядра – от округлой до бобовидной и палочковидной, его сегментация
- 4) образование и накопление вторич. гранул
- 5) нарастание подвижности клетки в следствие перестройки цитоскелета (↑ кол-во актиновых микрофиламентов)

- б) приобретение рецепторов плазмолеммы, обеспечивает взаимодействие с др. клетками и компонентами межклеточного в-ва

Моноцитопоз

Последовательность хода развития:

СКК → ПСК-предш. миелопоэза → УПК-предш. моноцитов → монобласт → промоноцит → моноцит

Закономерности:

- 1) увелич. размеров клетки (за счет увел. объема цитоплазмы)
- 2) снижение базофилии цитоплазмы
- 3) накопление лизосом
- 4) изменение формы ядра – бобовидная.

Тромбоцитопоз – процесс образования и созревания тромб.

Тромбоциты образуются в результате процесса частичной фрагментации цитоплазмы гигантских кл. ккм – мегакариоцитов

Ход развития:

СКК → ПСК-предш. миелопоэза → УПК-предш. тромб. → мегакариобласт → промегакариоцит и мегакариоцит → тромбоцит. Цикл – 10 суток.

Из мегакариобластов в рез-те многократных эндомитозов образуется гигантская клетка - мегакариоцит (диаметр 30-40 мкм с крупным полиплоидным ядром). Отростки их (псевдоподии) проникают в кровеносные синусы, где от них отделяются тромбоциты.

Есть тромбоциты внекостномозгового происхождения – мегакариоциты мигрируют в почки, селезенку, печень, легкие.

Лимфоцитопоз – развитие лимфоцитов – происходит в ккм и различных лимфоидных органах.

В 4 классе Т- и В-лимфоциты, в 5 – пролимфоциты.

Различают 2 вида дифференцировки:

- 1) антигеннезависимая
- 2) антигензависимая

Антигеннезависимая дифференцировка – осуществляется в отсутствие а/г в центральных органах кроветворения и иммуногенеза – ккм и тимусе:

- 1) миграция Т-предшественников в тимус
- 2) резкое ↓ размеров клетки
- 3) увел. яд.-цитопл. соотношения
- 4) образование циторецепторов для распознавания а/г
- 5) процесс отбора (селекции) кл. (апоптоз не прошедших)
- 6) выселение в периферические органы (Т-зоны) и соед. ткань

После активации а/г лимфоциты претерпевают процесс бласттрансформации, становятся иммунобластами и подвергаются антигензависимой дифф.

Антигензависимая дифференцировка – осуществляется в периферических органах и завершается формированием эффекторных (активированных) форм лимф.