

# Общие сведения о крововетворении

Кроветворение (гемопоз) – многостадийный процесс дифференцировки клеточных элементов, в результате которого образуются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, составляющие в норме около 40% крови.

# Органы гемопоэза



**Центральные**  
(костный мозг, тимус)



**Периферические**  
(селезенка,  
лимфатические узлы,  
лимфоидная ткань,  
ассоциированная со  
слизистыми (MALT-  
система),  
периферическая кровь)

# Эмбриональное кроветворение

**I период - внеэмбриональный** (с 19 дня беременности) – возникновение первичных клеток-предшественников (примитивных эритробластов) и первичных сосудов в желточном мешке. На 6 неделе активность кроветворения в желточном мешке спадает и полностью заканчивается к 4 месяцу жизни эмбриона. В желточном мешке происходит образование мегалобластов, в которых синтезируется фетальный гемоглобин.

В настоящее время, помимо желточного мешка, обнаружено существование первых очагов кроветворения в аортогонадальной зоне вокруг крупных сосудов.

**II период – внутриэмбриональное печеночное кроветворение** (5 неделя). После 6 недель развития печень – основной кроветворный орган, кроветворение в ней достигает максимума к 5 месяцу беременности. В этот период кроветворение в основном эритроидное, хотя на 9 неделе появляются первые нейтрофилы.

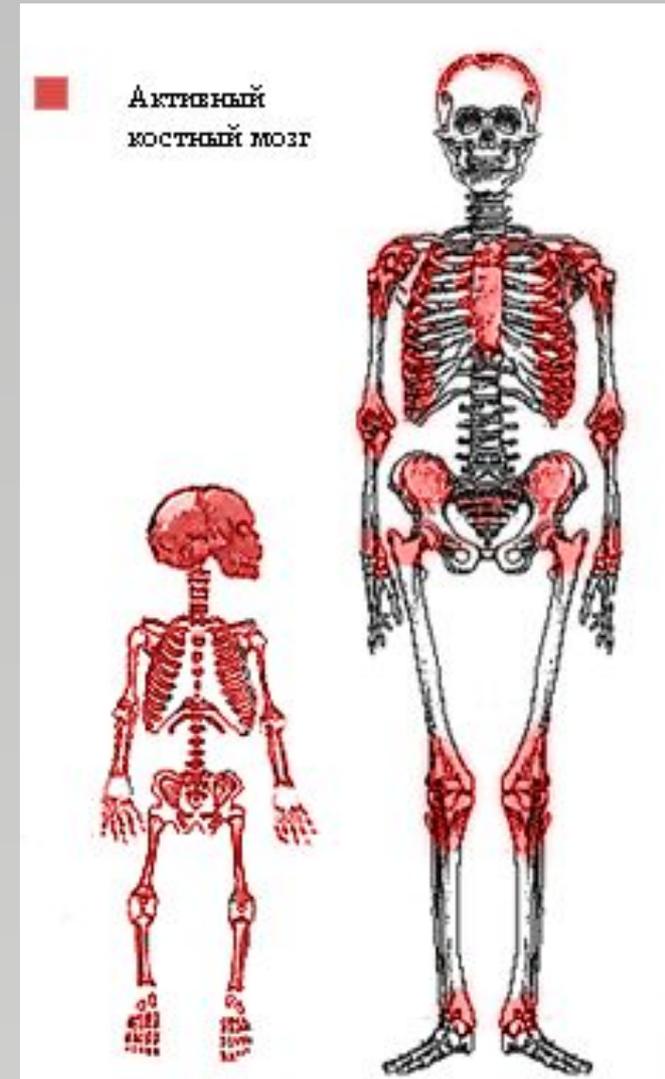
# Эмбриональное кроветворение

**III период** – проникновение ранних Т-лимфоцитов в тимус и формирование Т-клеточной иммунной системы (9-10 недели)

**IV-период** – смена печеночного кроветворения на костномозговое (15-18 недели). В костном мозге образуются эритроциты, содержащие взрослый гемоглобин, начинается лейкоцитопоз. Размеры эритроцитов постепенно уменьшаются, нарастает их число. Полная замена фетального гемоглобина на взрослый происходит только через 6 месяцев после рождения.

После рождения и в течение всей жизни человека **костный мозг является единственным кроветворным органом.**

У ребенка красный (активный) костный мозг располагается во всех костях скелета, а с 3-4-летнего возраста начинается постепенное его замещение на жировой и у взрослого человека красный костный мозг располагается в губчатых костях скелета и эпифизах трубчатых костей



# Теории кроветворения

- Первая теория кроветворения принадлежит выдающемуся гистологу А.А. Максимову, работавшему в начале XX века в Санкт-Петербургской Военно-Медицинской Академии.
- Он ставил опыты по культивированию клеток крови в плазменном сгустке. В плазменном сгустке сначала постепенно исчезали нейтрофилы и моноциты, но сохранялись лимфоциты. Потом вновь появлялись нейтрофилы и моноциты.
- На основании полученных данных Максимов сформулировал **теорию «абсолютного унитаризма»**. Согласно данной теории родоначальными клетками крови являются лимфоциты, а все остальные форменные элементы образуются из них.
- Теория Максимова не получила признания при его жизни.

# Теории кроветворения

- **Дуалистическая теория кроветворения Негели.**
- Согласно данной теории в постнатальный период признается существование двух самостоятельных закладок, не связанных между собой общим предшественником: лимфоидная и миелоидная (эритроидные, гранулоцитарные, моноцитарные и мегакариоцитарные элементы).

# Теории кроветворения

## **Полифилетическая теория.**

- Сторонники ее утверждали, что для каждого ростка кроветворения существует свой отдельный предшественник.

# Теории кроветворения

- **Теория «умеренного унитаризма»** - 30 гг. XX века. Разработана проф. Папенгеймом (Германия) и проф. А.Н. Крюковым (СССР).
- Истоки теории лежат в первых клинических исследованиях острого лейкоза, продемонстрировавших, что при манифестации заболевания костномозговое кроветворение оказывается представленным однотипными крупными молодыми клетками, получившими название гемоцитобластов.
- Согласно теории родоначальной клеткой крови в постнатальный период является гемоцитобласт, происходящий в свою очередь из тканевой клетки – гемогистобласта, мелкой, лимфоидной, веретенообразной формы.
- Теория просуществовало до 60 гг XX в.

# Современная теория кроветворения

- Начало положили опыты Till&McCulloch, которые перелили в хвостовую вену облученной мыши смесь костномозговых клеток от мышей того же помета (сингенный костный мозг). Через 7 дней они обнаружили образование бугорков в селезенке мыши, каждый из которых состоял из всех клеток кроветворного дерева.
- Путем дальнейшего усложнения и детализации опытов было показано, что каждая колония является клеточным клоном, то есть состоит из потомков одной клоногенной клетки. Это явилось первым доказательством существования родоначальной клетки.

# Современная теория кроветворения

- Далее было показано, что клетки одной колонии, будучи перелиты следующему облученному реципиенту, воспроизводят феномен клеточных колоний. То есть была подтверждена способность родоначальной стволовой клетки к одновременному самообновлению и дифференцировке.
- Дальнейшие исследования показали, что клетки, обладающие такими способностями, находятся в пуле лимфоидных клеток и не отличаются от них ни морфологически, ни цитохимически.
- Эти клетки получили название стволовых клеток.

# Типы стволовых клеток



оплодотворение



Тотипотентная  
стволовая клетка



Бластоциста

Плюрипотентная клетка

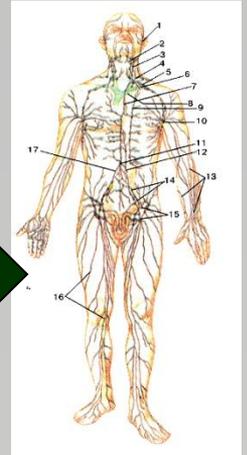
Эмбриональная  
стволовая клетка



Фетальная  
ткань

Мультипотентные  
стволовые клетки

Стволовые  
клетки взрослого



Ткани  
взрослого  
человека

# Современная теория кроветворения

- Родоначальной клеткой является тотипотентная (полипотентная) эмбриональная стволовая клетка (I отдел);
- Далее образуется пул мультипотентных стволовых кроветворных клеток (СКК), которые обладают способностью к дифференцировке во все без исключения линии гемопоэза. (II отдел)
- По мере снижения пролиферативного потенциала СКК дифференцируются в полиолигопотентные коммитированные клетки предшественники (III отдел). Например, КОЕ-ГЭММ (гранулоцитарно-эритроцитарно-макрофагально-мегакариоцитарные) дают начало 4 росткам гемопоэза.

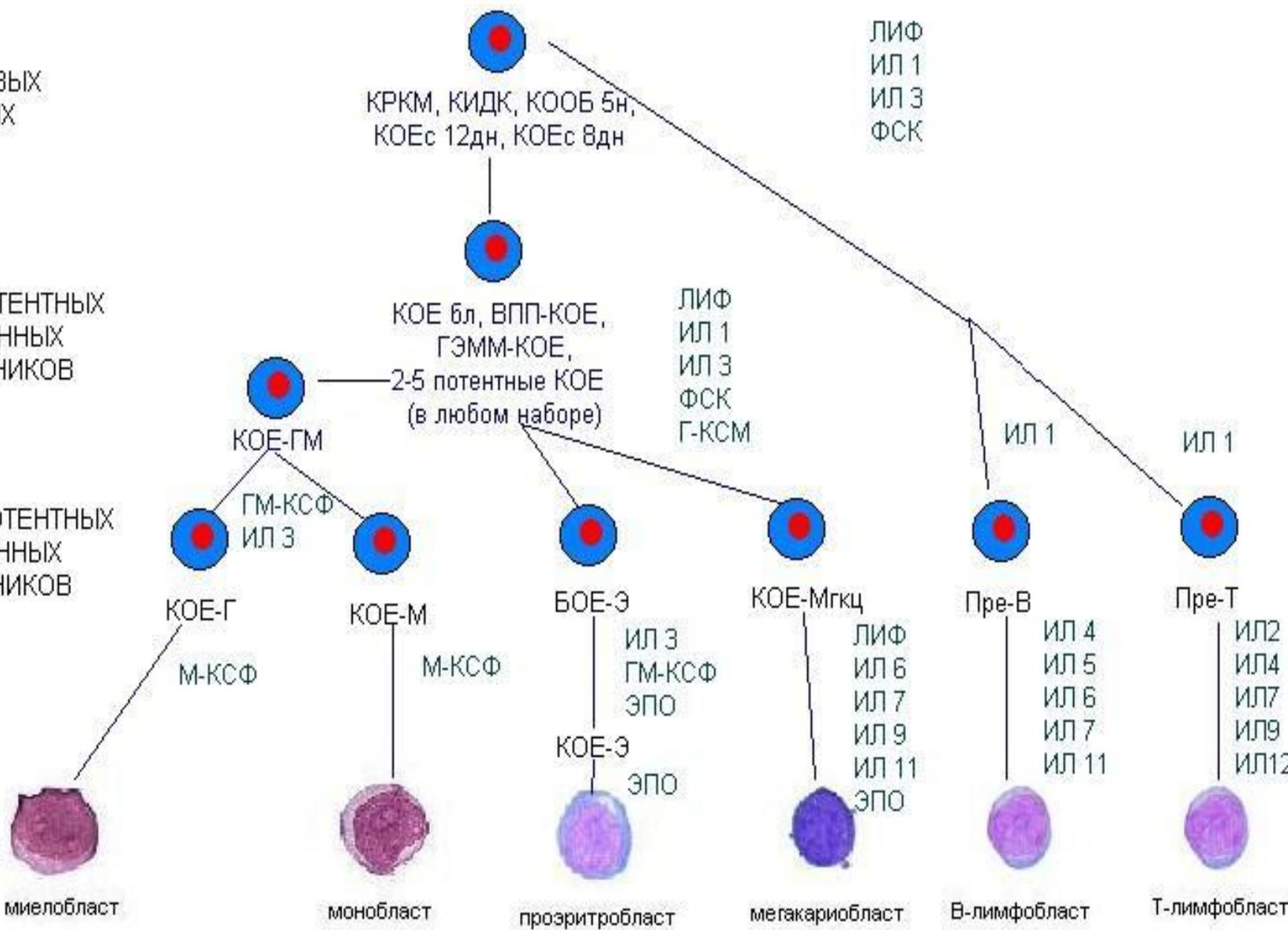
# СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

ОТДЕЛ СТВОЛОВЫХ ПОЛИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК

ОТДЕЛ ПОЛИОЛИГОПОТЕНТНЫХ КОММИТИРОВАННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

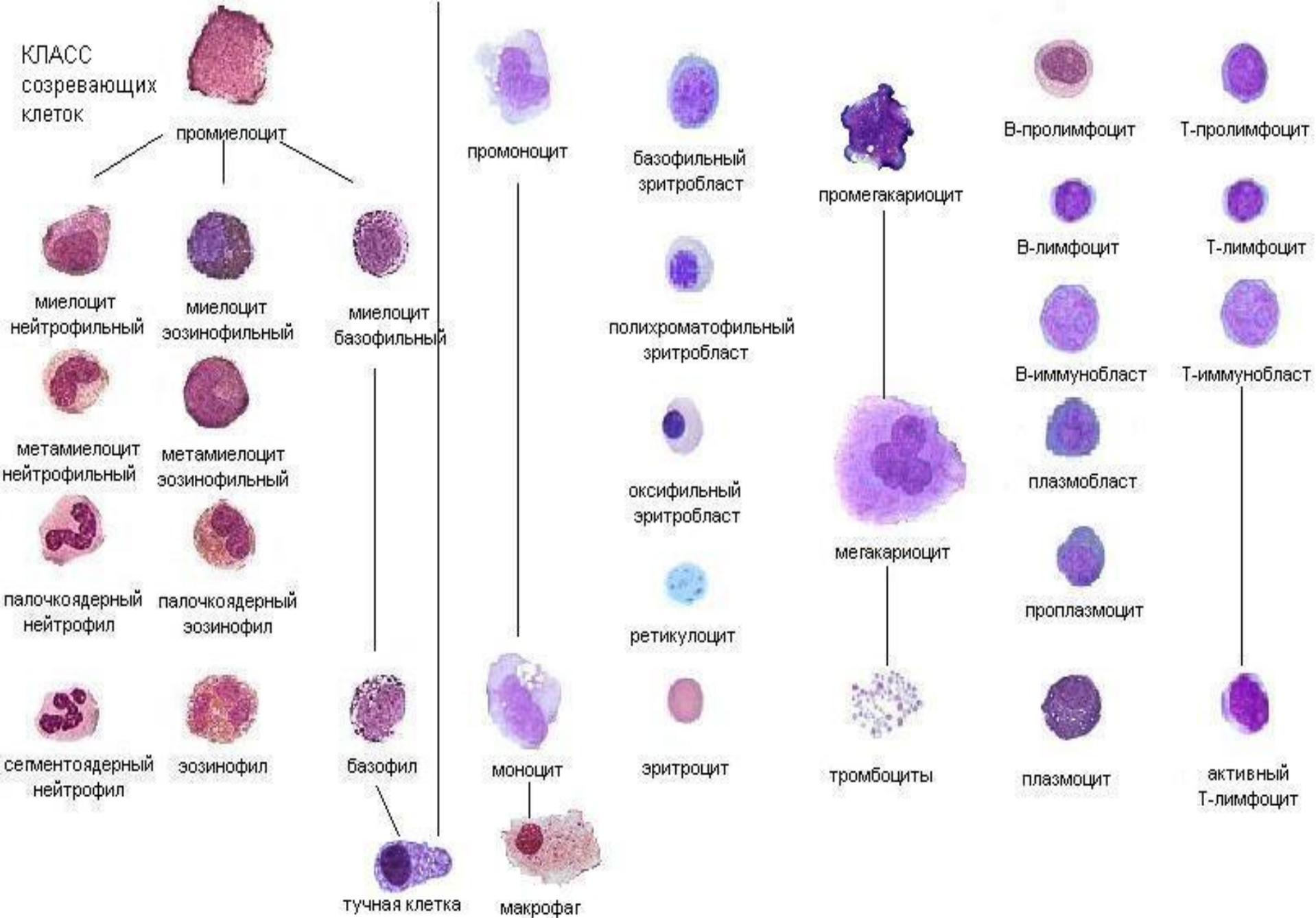
ОТДЕЛ МОНОПОТЕНТНЫХ КОММИТИРОВАННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

БЛАСТНЫЕ КЛЕТКИ - родоначальницы рядов



# Современная теория кроветворения

- Клетки IV отдела – это монопотентные коммитированные предшественники, являются родоначальными для одного ростка гемопоэза, например, КОЕ-Г – для гранулоцитарного, КОЕ-Э – предшественники эритроидных клеток.
- V отдел морфологически распознаваемых клеток включает в себя дифференцирующиеся, созревающие и зрелые клетки всех 8 клеточных линий, начиная с бластов.



# Современная теория кроветворения

- Нормальное кроветворение поликлональное, то есть осуществляется одновременно многими клонами.
- Продолжительность жизни одного клона приблизительно 1 месяц, около 10% клонов существуют до полугода.
- Клональный состав кроветворной ткани полностью меняется в течение 1-4 месяцев.
- Постоянная замена клонов объясняется истощением пролиферативного потенциала стволовой кроветворной клетки, поэтому исчезнувшие клоны никогда не появляются вновь.

# Свойства стволовых кроветворных клеток (СКК)

1. Высокий пролиферативный потенциал, ограниченное самоподдержание;
2. Полипотентность - способность к дифференцировке во все без исключения линии гемопоэза;
3. Способность к миграции;
4. СКК закладываются только в эмбриогенезе.

# Стволовые кроветворные клетки

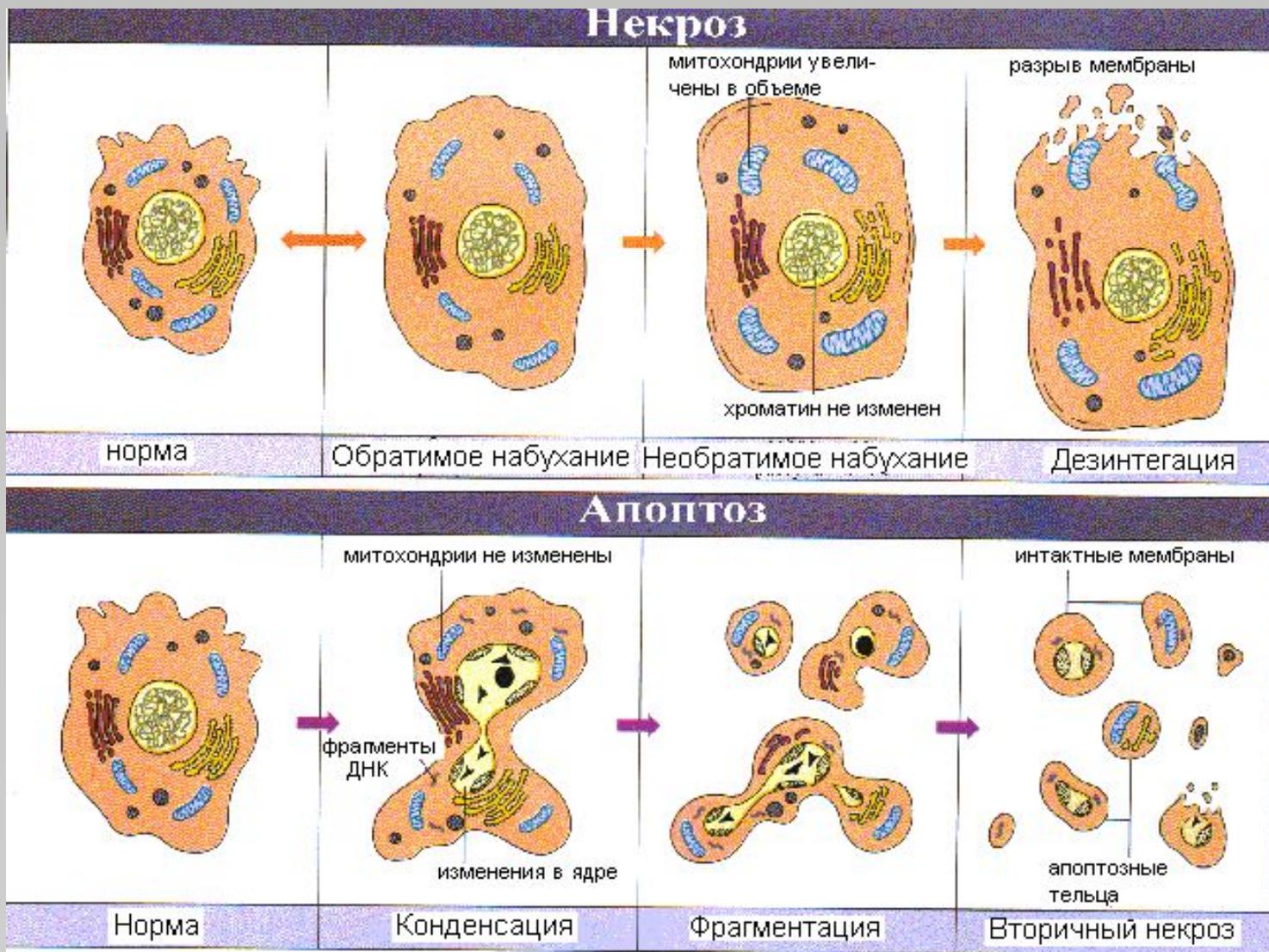
1. Количество СКК в костном мозге – менее 0,01%.  
Маркер - CD34 (+) – антигенная структура клетки, которая специфически соединяется с трансмембранным сиаломицином, обеспечивающим прикрепление стволовых клеток.
2. 90% СКК находятся в G0 стадии (покоя).
3. Регуляция роста и развития СКК – фактор стволовых клеток (ФСК), интерлейкины (ИЛ): ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-1.

# Закон клеточной кинетики

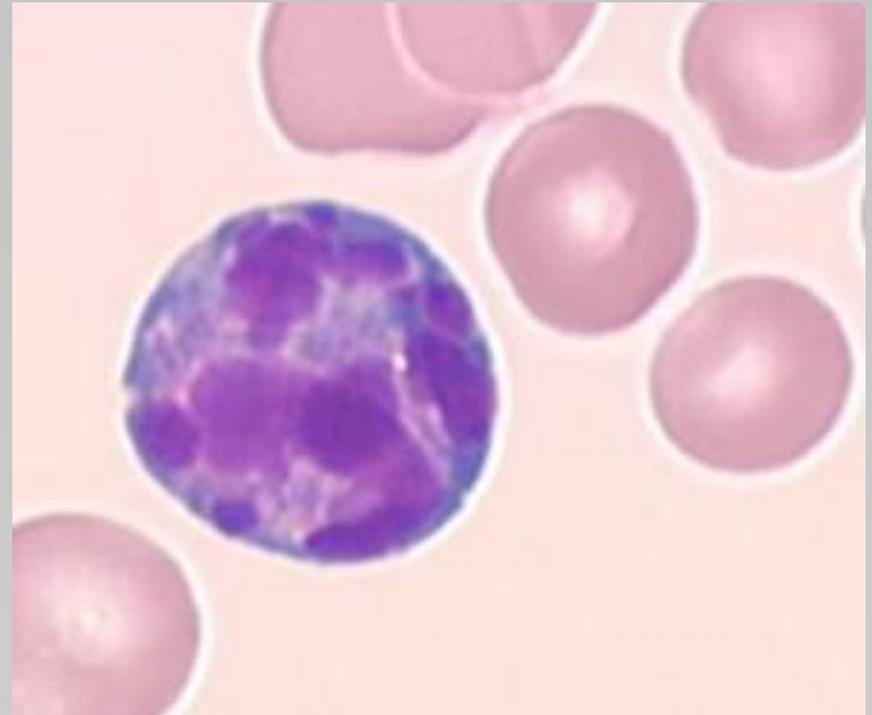
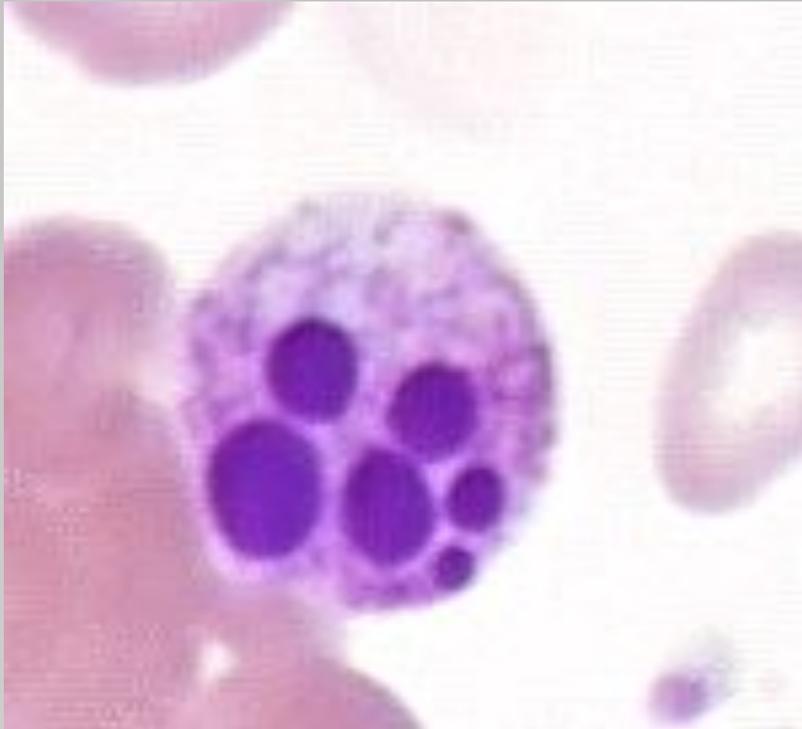
**В единицу времени рождается и умирает одно и то же количество клеток.**

Апоптоз ( по-гречески апо-полное, ptosis- падение, утрата) лежит в основе клеточной смерти. Термин предложен в 1972 г. J. Kerr.

# Механизмы клеточной смерти



# Морфология клеток крови на поздних стадиях апоптоза



# Регуляторы апоптоза

- **Индукторы апоптоза**- ИЛ-1, ФНО,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста, CD95-лиганд (FasL),. Большую роль в индукции играет активация гена P53.
- **Ингибиторы апоптоза** – ФСК, тромбopoэтин, эритропоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-2, ИЛ-3, сверхэкспрессия гена BCL-2, мутация гена P53.

# Основные пути апоптоза



# Белок p53

- p53 представляет собой белок из 393 аминокислот, выделенный в 1979 году D. Lane;
- В норме p53 олигомеризуется в тетрамерный комплекс (транскрипционный фактор), функция которого торможение клеточной пролиферации и активация апоптоза.

# Классификация цитокинов:

- Позднедействующие линейно специфические факторы;
- Среднедействующие линейно неспецифические факторы;
- Факторы, влияющие на кинетику клеточного цикла дремлющих примитивных предшественников.

# Позднедействующие линейно специфические факторы

- Эритропоэтин;
- М-КСФ;
- ИЛ-5;
- Тромбопоэтин.

Поддерживают пролиферацию и созревание коммитированных клеток-предшественников.

# Среднедействующие линейно неспецифические факторы

- ИЛ-3;
- ГМ-КСФ;
- ИЛ-4.

Эти факторы поддерживают пролиферацию полипотентных предшественников, но только после их выхода из G<sub>0</sub>-фазы клеточного цикла. В значительно меньшей степени действуют на более зрелые клетки-предшественники.

# Факторы, влияющие на кинетику клеточного цикла дремлющих примитивных предшественников

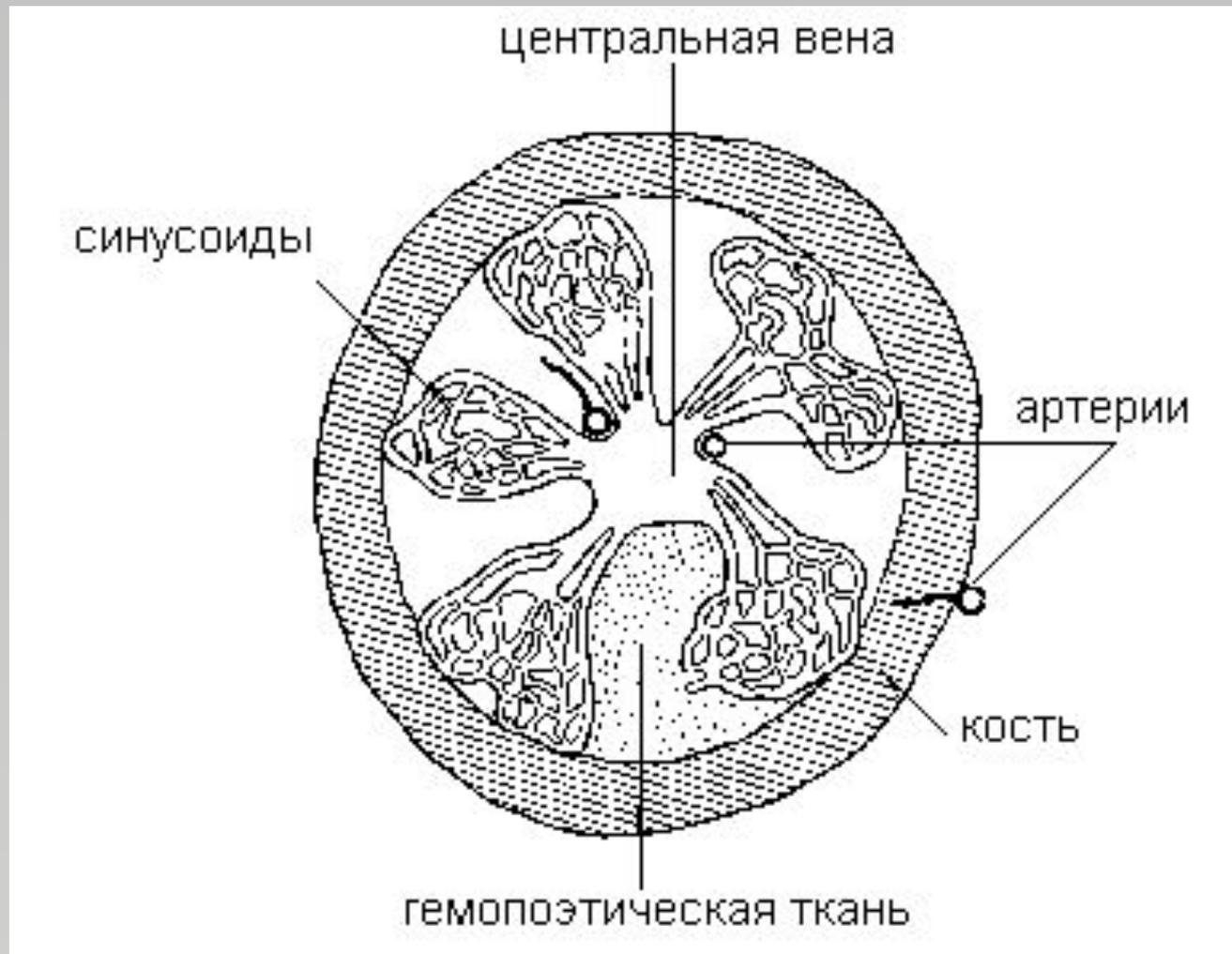
- Фактор стволовых клеток;
- Г-КСФ;
- ИЛ-6;
- ИЛ-11;
- ИЛ-12.

Механизм регуляции пролиферации ранних предшественников до сих пор до конца неизвестен.

# Строение костного мозга

- Кроветворная ткань заключена в костный чехол, которая выполняет защитную и регулирующую функцию.
- Клеточные элементы костной ткани – остеобласты, остеокласты, остеоциты.
- Костный мозг – высоко васкуляризированный орган, который содержит 2 типа капилляров: питающие (обычные) и функциональные (синусоиды), которые впадают в общий ствол – центральную вену.
- Синусоиды располагаются радиально, между ними в полости находятся кроветворные клетки.

# Строение костного мозга



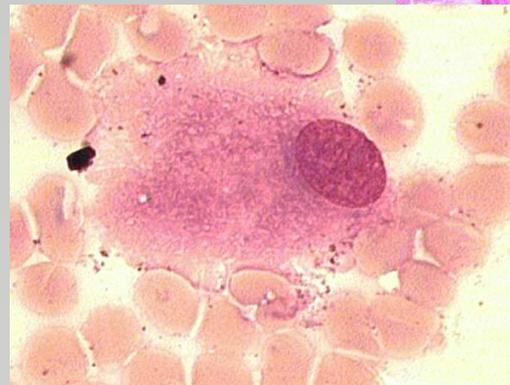
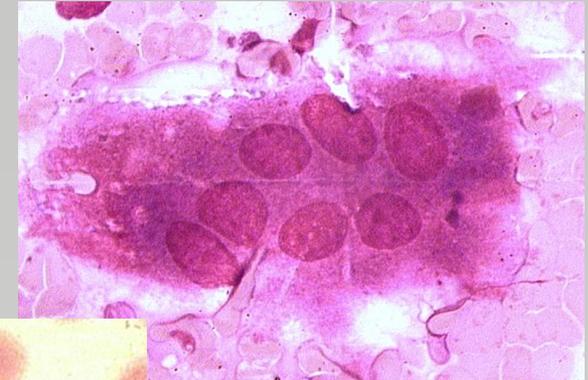
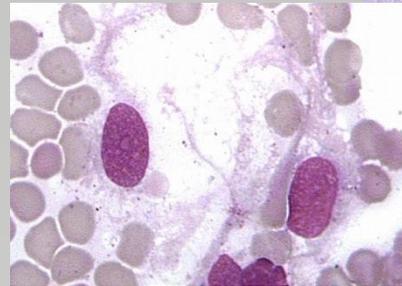
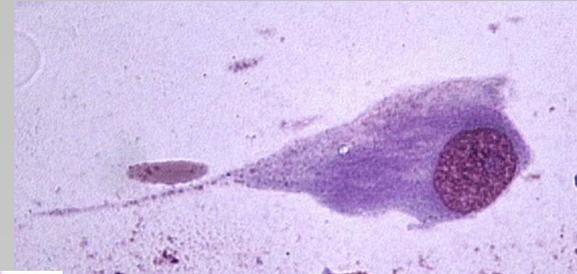
# Строение костного мозга

- Предшественники и развивающиеся клетки располагаются следующим образом: в центре – делящиеся и незрелые клетки, а на периферии (около стенки синусоидов) – более зрелые клетки.
- Кроветворение в костном мозге происходит островками, в которых группируются клетки по росткам гемопоэза.

# Микроокружение – клетки и внеклеточный матрикс

## Клетки микроокружения:

1. Эндотелиальные клетки
2. Адвентициальные клетки
3. Жировые клетки (адипоциты)
4. Фибробласты
5. Остеобласты
6. Остеокласты



# Микроокружение

## Внеклеточный матрикс:

- Ламинин
- Фибронектин
- Гемопектин
- Коллаген
- Тромбосподин
- Гликозаминогликаны

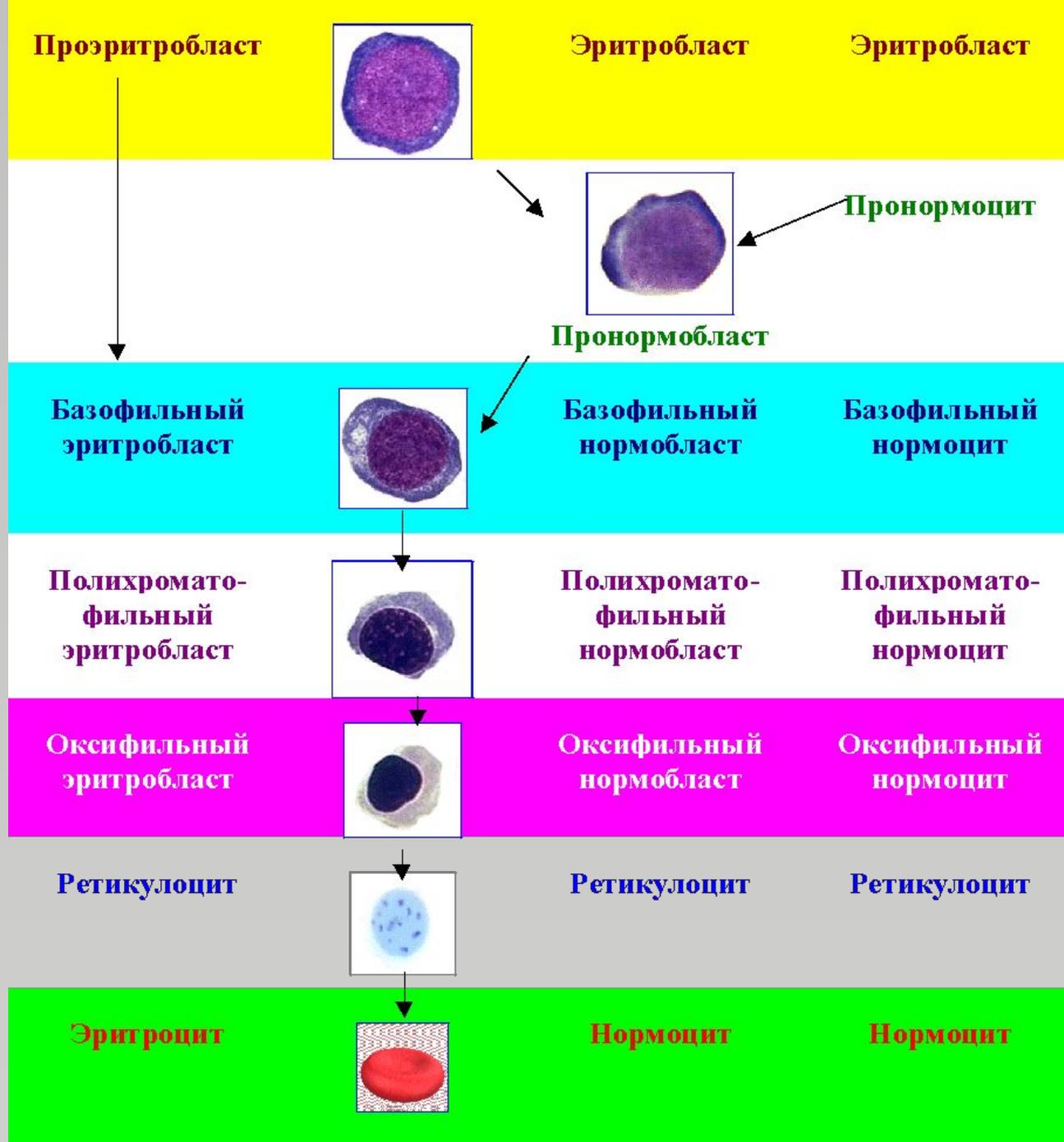
Внеклеточный матрикс обеспечивает специфическое прилипание СКК, являясь средой их обитания.

# Функции системы микроокружения:

1. Поддерживание клеток костного мозга;
2. индукция пролиферации и дифференцировки стволовых клеток;
3. передача информации о потребностях организма на периферии;
4. продукция различных ростовых факторов.

# Эритропоэз

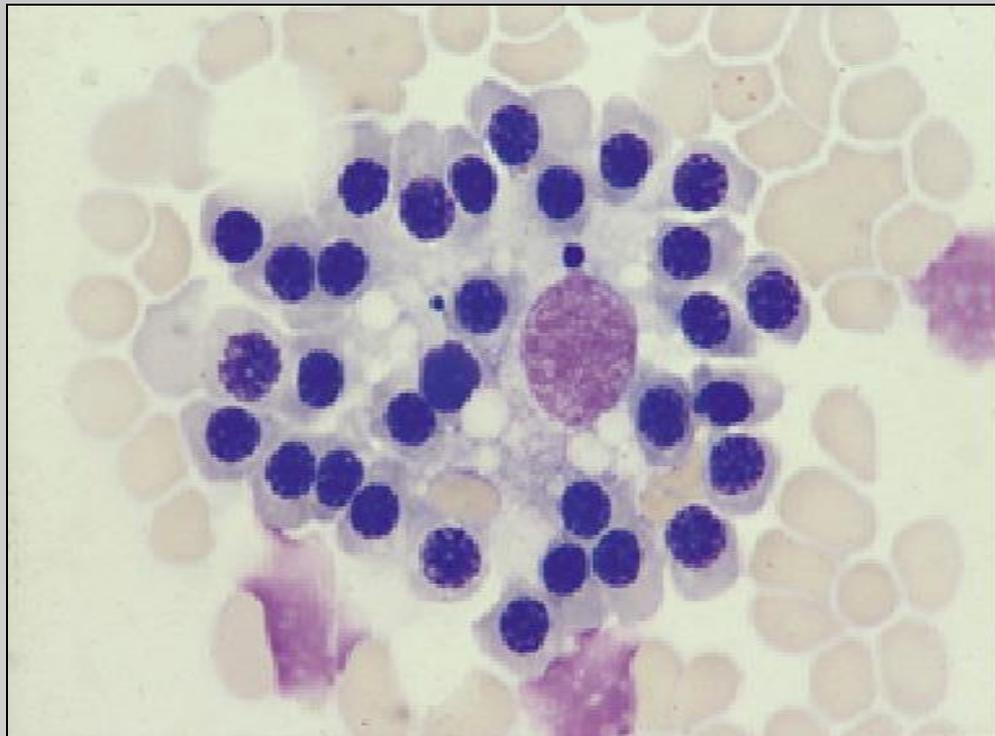
- Эритропоэз представляет собой постоянный и непрерывный процесс образования и обновления клеток эритрона, главной функцией которого является снабжение тканей кислородом.



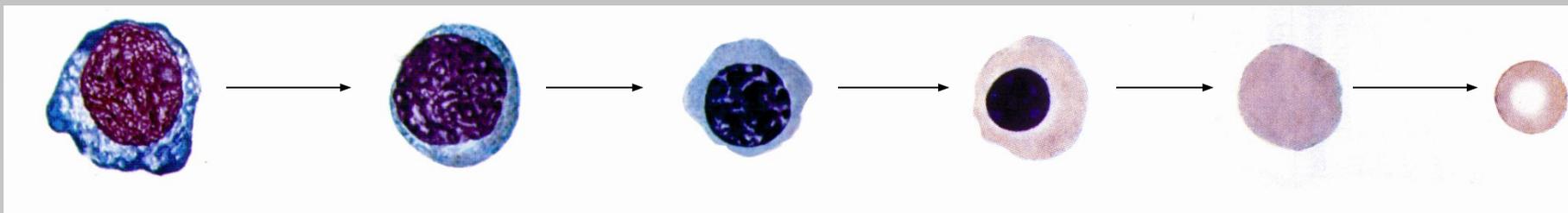
# Эритропоэз

- Развитие эритрокариоцитов происходит в эритробластных островках, которые состоят из центрально расположенного макрофага и окружающих его эритробластов на разных стадиях созревания.
- Такие островки концентрируются непосредственно напротив синуса, а к его стенке ближе всего прилегают ретикулоциты.
- Макрофаги обеспечивают фагоцитоз ядер, передачу железа и секретируют цитокины, необходимые для нормального созревания эритрокариоцитов.

Эритробластный островок – в центре макрофаг, вокруг полихроматофильные нормобласты.



# ЭРИТРОПОЭЗ



эритробласт      базофильный нормобласт      полихроматофильный нормобласт      оксифильный нормобласт      ретикулоцит      эритроцит

1. **пролиферирующий пул** (эритробласт, базофильный и полихроматофильные нормобласты);
2. **непролиферирующий пул** ( оксифильные нормобласты, ретикулоцит, эритроцит)

# ЭРИТРОН

- Эритрон – это совокупность всех эритроидных клеток.
- 6% клеток системы эритрона находится в костном мозге, а 94% - в циркулирующей крови.
- Функция эритрона – это перенос кислорода из альвеолярного воздуха в ткани.

# Регуляция эритропоэза

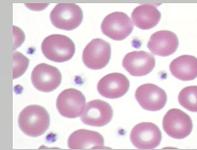
- Регуляция эритропоэза осуществляется эритропоэтином (ЭПО). Гуморальная регуляция была доказана в 1950 году, но в чистом виде ЭПО был получен в 1977 г.
- ЭПО – это почечный гормон гликопротеиновой природы.
- ЭПО – это физиологический регулятор продукции эритроцитов и играет ключевую роль в приспособлении их продукции к метаболическим потребностям организма в кислороде.
- ЭПО способствует пролиферации ранних эритроидных предшественников и поддерживает выживание (т.е. препятствует апоптозу) на поздних стадиях их созревания
- Зрелые клетки не содержат рецепторы к ЭПО и на них гормон не действует.

# Продукция эритропоэтина

- Продукция ЭПО регулируется на уровне его гена и не зависит от его концентрации в плазме,
- плазменный клиренс ЭПО не зависит от его концентрации в плазме и от клеточности костного мозга,
- не существует мест депонирования ЭПО,
- ни возраст, ни пол не влияют на уровень ЭПО в плазме,
- имеются суточные колебания его концентрации в плазме – максимальный уровень его утром, а минимальный – днем.
- Концентрация эритропоэтина в плазме крови от 5 до 30 мМЕ/мл (повышение происходит при падении уровня гемоглобина ниже 105 г/л)
- Период полужизни ЭПО у человека от 6 до 10 часов.

# КОСТНЫЙ МОЗГ

Стволовые клетки → эритроидная ткань



**Масса эритроцитов**

**Эритропоэтин**

- Атмосферный кислород
- Сердечно-легочные функции
- Объем крови
- Концентрация гемоглобина
- Средство к кислороду

**ПОЧКИ, ПЕЧЕНЬ, МАКРОФАГИ**

Продуцент эритропоэтина ← сенсор кислорода

- Почечное кровоснабжение
- Почечное поглощение кислорода

# Место продукции эритропоэтина

- **Основное место продукции эритропоэтина – это почки.** Клетки, которые синтезируют ЭПО, располагаются в корковом слое почки, они находятся в интерстиции между канальцами и перитубулярными капиллярами.
- **Печень** – это источник внепочечной продукции ЭПО. Чувствительность печени к гипоксии значительно меньше, чем почек, поэтому после билатеральной нефрэктомии эритропоэз поддерживается на минимальном уровне.

# Регуляторное действие эндокринной системы на эритропоэз

- **Гипофиз** – механизм действия модуляция продукции ЭПО в почках. Подавление эритропоэза после гипофизэктомии связано с уменьшением метаболической активности и потребности тканей в кислороде.
- **Щитовидная железа.** Тиреоидэктомия и гипотиреозидизм характеризуется уменьшением скорости метаболизма, потребности в кислороде и снижением продукции эритроцитов. При гипертиреозидизме эритроцитоз развивается редко, поскольку тахикардия и тахипноэ компенсируют повышенные потребности в кислороде клеток.

# Регуляторное действие эндокринной системы на эритропоэз

## **Надпочечники.**

- Изменения эритропоэза при гипо- и гиперфункции коры надпочечников обусловлены влиянием кортикостероидов на клеточный метаболизм и потребности в кислороде.
- При болезни Аддисона развивается умеренная анемия.
- При болезни Иценко-Кушинга часто наблюдается эритроцитоз.

# Регуляторное действие эндокринной системы на эритропоэз

## Половые железы.

- Андрогены стимулируют эритропоэз, а эстрогены ингибируют его.
- Влиянием **гормонального фона** объясняется **разница в уровне гемоглобина у мужчин и женщин**.
- Кастрация половозрелых мужчин приводит к уменьшению концентрации гемоглобина и к развитию умеренной анемии.
- Удаление яичников ведет к увеличению уровня гемоглобина.
- Механизм действия андрогенов до конца неясен, но связан, вероятно, с повышением анаболизма (увеличивается потребность почечной ткани в кислороде, возникает относительный дефицит кислорода и это запускает клеточные механизмы продукции ЭПО).

# Эритробласт

- Это краеугольный камень в эритропоэзе, запрограммирован как для пролиферации, так и для синтеза, упаковки и защиты молекул гемоглобина.
- Из одного эритробласта объемом 900 фл путем последовательной трансформации образуются 8-16 эритроцитов, содержащих  $400 \times 10^9$  молекул гемоглобина в каждой клетке объемом примерно 90 фл.
- Длительность созревания от эритробласта до ретикулоцита 120 часов (5 суток), в среднем 24 часа на каждую стадию развития.
- Полихроматофильные нормобласты могут созревать без деления до оксифильных нормобластов и больших ретикулоцитов, которые затем поступают в кровь. Этот путь развития характерен для эритропоэтических стрессов (кровопотеря, гемолиз) и по времени экономит 70 часов.

# Кинетика эритропоэза

- Эритроидный костный мозг поддерживает на постоянном уровне популяцию в  $25 \times 10^{12}$  циркулирующих эритроцитов, которые содержат 750 г гемоглобина.
- В нормальных условиях старые эритроциты удаляются из крови системой макрофагов с скоростью приблизительно 1,25% в день, а из костного мозга освобождается в 1 минуту  $1,8 \times 10^9$  ретикулоцитов.
- Такая высокая скорость продукции не является предельной, при максимальной стимуляции (кровопускание, гемолиз) эритроидный костный мозг способен превышать скорость продукции эритроцитов в 10-12 раз.
- При нормальном периоде жизни в 120 суток ежедневная продукция эритроцитов должна быть равной  $3 \times 10^9$ /кг массы тела.

# Кинетическая модель эритрона

- В 60 гг. 20 века была предложена кинетическая модель эритрона, которая легла в основу концепции Stholmann (1967), согласно которой определенная концентрация гемоглобина выключает клетку из митотического цикла.
- Синтез гемоглобина начинается на ранней стадии развития эритробласта и заканчивается в ретикулоците с исчезновением последней рибосомы.



# Неонатальный эритропоэз

- Здоровые новорожденные относительно полицитемичны. Концентрация гемоглобина менее 140 г/л в венозной крови – это отклонение от нормы.
- У здоровых доношенных после рождения гемоглобин снижается на короткий срок с минимальными цифрами 100-119 г/л, а затем повышается до 125 г/л.
- Сразу после родов у детей высокий процент содержания ретикулоцитов и могут быть нормобласты в периферической крови – как отражение повышенного уровня эритропоэза.
- В течение первых нескольких дней постнатальной жизни число ретикулоцитов быстро падает до 1% и нормобласты из периферической крови исчезают.
- Скорость продукции эритроцитов значительно уменьшается в течение первой недели жизни – сначала в 2-3 раза, а затем в 10 раз по прошествии 1-ой недели. Уровень ЭПО падает резко падает на 2-ые сутки почти до неизмеримых величин, затем постепенно повышается после 6-ых суток.
- Доля эритрокариоцитов в костном мозге уменьшается примерно с 35% при рождении до 15% после первой недели и экстрамедулярный эритропоэз прекращается.

# Функции эритроцитов

1. Основная - осуществляют газообмен;
2. определяют реологию крови;
3. участвуют в гемостазе;
4. транспортируют иммунные комплексы, токсины, липиды, аминокислоты.

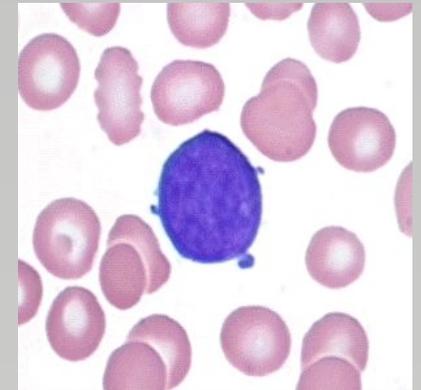
# Тромбоцитопоз

Дифференцировка и созревание клеток мегакариоцитопоза происходит в костном мозге, где из коммитированных, морфологически неидентифицируемых клеток-предшественников - КОЕ-мгкц формируются колонии мегакариоцитарных клеточных элементов.

# Тромбоцитопоэз

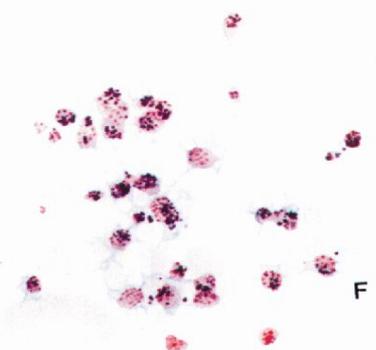
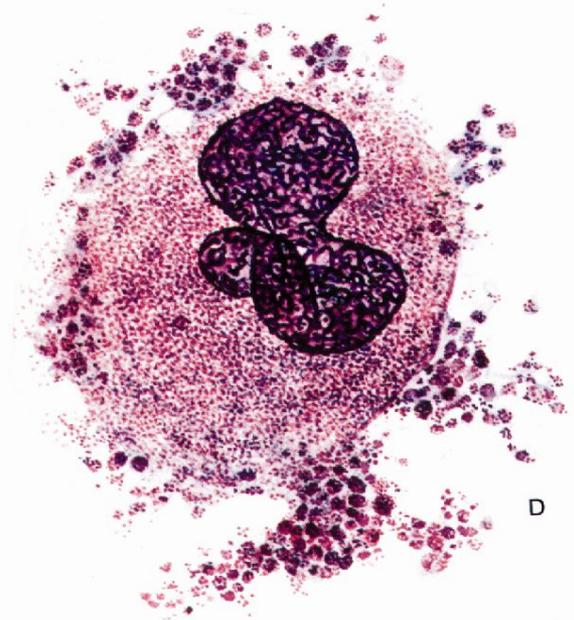
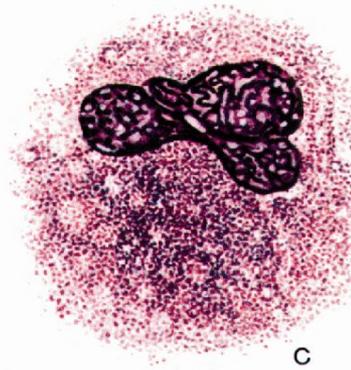
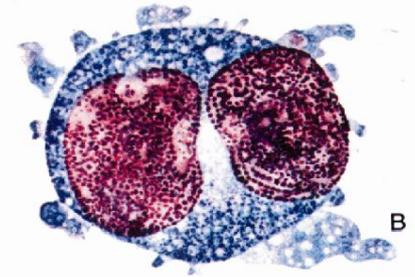
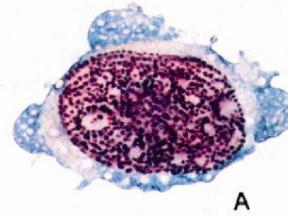
При созревании клетки проходят три морфологически дифференцируемые стадии:

1. мегакариобласт, не превышающий 10% всей популяции,
2. промегакариоцит (около 15%)
3. мегакариоцит, на его долю приходится от 75 до 85%.



# ТРОМБОЦИТОПОЭЗ

- А.** мегакариобласт с одним овальным ядром и базофильной пенистой цитоплазмой, с характерными пузырьковидными выростами.
- В.** Промегакариоцит с двумя ядрами, синей цитоплазмой и краевыми выпячиваниями цитоплазмы в виде пузырьков.
- С.** Мегакариоцит с зернистостью в цитоплазме, но без сформированных тромбоцитов.
- Д.** мегакариоцит, с отшнуровкой тромбоцитов.
- Е.** ядро мегакариоцита с тромбоцитами.
- Ф.** Тромбоциты.



# Тромбоцитопоэз

- Процесс преобразования мегакариобластов в мегакариоциты продолжается около 25 часов.
- Время созревания мегакариоцита составляет примерно 25 часов, а жизненный цикл его около 10 суток.
- **1 МГКЦ – 2000-8000 тромбоцитов**

# Тромбоцитопоз

- Мегакариоциты располагаются в костном мозге вблизи костномозговых синусов и его цитоплазматические отростки через миграционные поры проникают в синусы костного мозга, где и происходит отшнуровка тромбоцитов.
- Способность зрелых мегакариоцитов к эндоцитозу проявляется в явлении эмпириоплезиса, суть которого заключается в захвате гемопозитических клеток. Частота его возрастает при злокачественных новообразованиях.

# Тромбоцитопоэз

- Отличительной чертой клеточных элементов мегакариопоэза является их способность к эндомиозу (полиплоидизации) - делению ядра без разделения цитоплазмы, что приводит к появлению гигантского размера клеток (мегакариоцитов).
- процессе мегакариопоэза клетки прототипы прототипов от 3 до 6 эндомиозов, что соответствует плоидности мегакариоцита от 8n до 64n

# Значение ploидности мегакариоцитов

- Установлено, что образование тромбоцитов наблюдается в мегакариоцитах, начиная с ploидности  $8N$ .
- Существует 2 точки зрения: одни исследователи считают, что увеличение ploидности служит для повышения тромбоцитопоеза, другие полагают, что с повышением класса ploидности образуются тромбоциты гемостатически более эффективные, чем при низкой ploидности.

# Тромбоцитопоэз

- Созревание мегакариоцитарных элементов сопровождается накоплением в цитоплазме гранул.
- В гранулах мегакариоцитов содержится значительное количество белков: фактор Виллебранда, тромбоцитарный фактор 4, тромбоспондин, фибриноген, фибронектин, тромбоцитарный ростовой фактор, трансформирующий ростовой фактор, тромбоцитарный ингибитор коллагеназы.

# Факторы, регулирующие тромбоцитопозэ

- Основными регуляторами, стимулирующими мегакариоцитопозэ, являются ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, фактор стволовых клеток, лейкозингибирующий фактор, ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин.
- К факторам, ингибирующим тромбоцитопозэ, относят 4 тромбоцитарный фактор, трансформирующий фактор роста, интерфероны и другие ингибиторы.

# Кинетика тромбоцитов

- При нормальном содержании тромбоцитов в крови ( $200-400 \times 10^9$ )/л в сутки разрушается  $100 \times 10^9$ /л.
- Существует селезеночный пул тромбоцитов, составляющий  $1/3$  от их общей массы.  
Депонированные и циркулирующие тромбоциты свободно обмениваются друг с другом, находясь в физиологических условиях в динамическом равновесии.
- Предполагают, что небольшая часть тромбоцитов депонируется также в легких, печени, костном мозге .

# Связь числа циркулирующих тромбоцитов и их размера

- Существует обратное отношение числа тромбоцитов и их величины.
- При снижении числа тромбоцитов в периферической крови, недостаточность гемостатических реакций может частично компенсироваться повышением среднего объема тромбоцитов.
- При увеличении числа тромбоцитов выше  $450 \times 10^9 / л$  тромбоцитарная масса увеличивается прогрессивно по мере увеличения числа клеток, поскольку величина тромбоцита не может снижаться ниже определенного минимального размера.

# Функции тромбоцитов

- Ангиотрофическая;
- Адгезивно-агрегационная;
- Участие в процессах свертывания и фибринолиза;
- Ретракция кровяного сгустка;
- Участие в иммунной защите (транспорт ЦИК).

# Строение костного мозга

- Лимфоциты и моноциты располагаются вокруг ветвей артериальных сосудов.
- Гранулоциты располагаются в отдалении от синусоидов и лишь на стадии метамиелоцитов приближаются к их стенке.

# Гранулоцитопоз

- *КОЕ-Г* (колониеобразующая единица гранулоцитопоза) формирует пул пролиферирующих гранулоцитов, состоящий из миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов.
- Все эти клетки характеризуются способностью к делению.

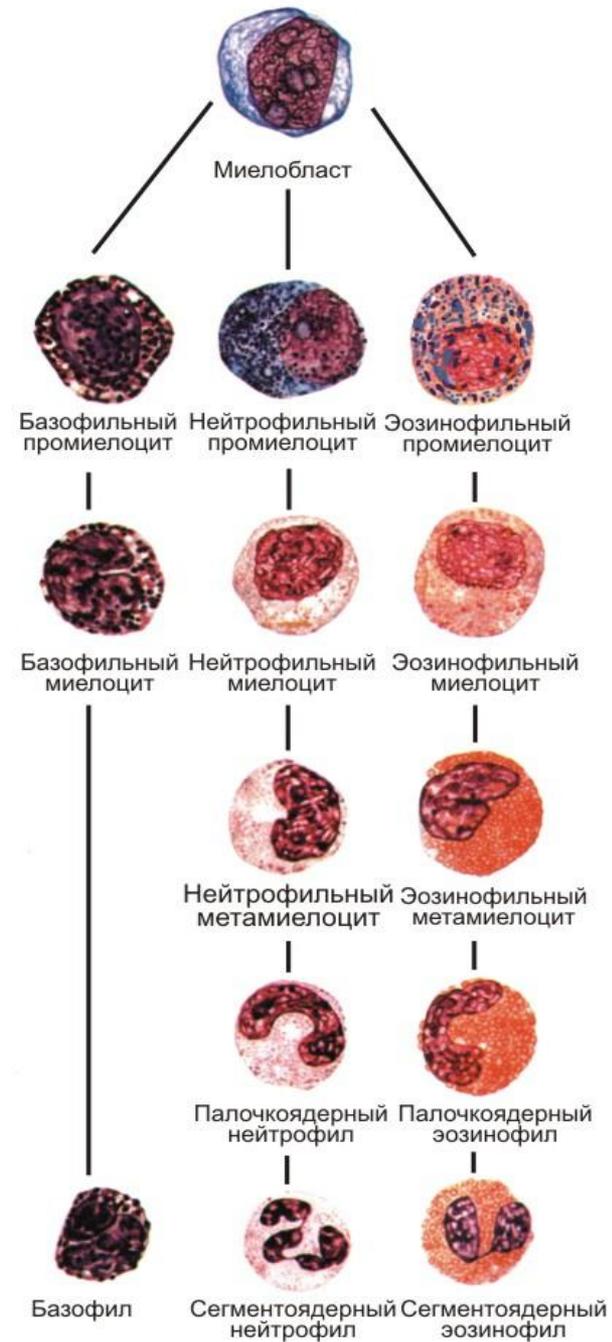
# Гранулоцитопоз

- Другой пул, образующийся в костном мозге, - это непролиферирующие (созревающие) клетки - метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты.
- Созревание клеток сопровождается изменением их морфологии: уменьшением ядра, конденсацией хроматина, исчезновением ядрышек, сегментацией ядра, появлением специфической зернистости, утратой базофилии и увеличением объема цитоплазмы.

# Гранулоцитопоз

- Процесс формирования зрелого гранулоцита из миелобласта осуществляется в костном мозге в течение 10-13 дней.
- Регуляция гранулоцитопоза обеспечивается колониестимулирующими факторами: ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный и Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), действующих до конечной стадии созревания гранулоцитов.

# ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗ



# Нейтрофилы

- составляют 60-70% общего числа лейкоцитов крови.
- После выхода нейтрофильных гранулоцитов из костного мозга в периферическую кровь, часть их остается в свободной циркуляции в сосудистом русле (циркулирующий пул), другие занимают пристеночное положение, образуя маргинальный пул.
- Зрелый нейтрофил пребывает в циркуляции 8-10 часов, затем поступает в ткани, образуя по численности значительный пул клеток.
- Продолжительность жизни нейтрофильного гранулоцита в тканях составляет 2-3 дня.

# Кинетика нейтрофилов

- В течение суток вырабатывается до  $4 \times 10^9$  на 1 кг массы тела человека.
- Количество нейтрофилов вырабатываемых костным мозгом составляет в среднем  $160 \times 10^7$  / кг массы тела в сутки, а в циркуляции находится  $32 \times 10^7$  клеток / кг
- Зрелые нейтрофилы задерживаются в костном мозге на 3-4 дня. Часть из них (30%) гибнет путем апоптоза.
- Костномозговой резерв – число нейтрофилов в костном мозге превышает их содержание в кровотоке в 10-20 раз.

# Выход нейтрофилов из резерва:

- Мобилизация и выход в циркуляцию из маргинального пула связаны с влиянием нейромедиаторов.
- Мобилизация костномозгового резерва зависит от влияния цитокинового спектра, изменяющегося при бактериальной инфекции, особенно септическом процессе, и сопровождается омоложением состава нейтрофилов.

# Функции нейтрофилов

- Нейтрофилы – это первая линия защиты от внешних и внутренних повреждающих агентов.
- Функцией нейтрофилов является участие в борьбе с микроорганизмами путем их фагоцитоза.
- Содержимое гранул способно разрушить практически любые микробы. В нейтрофилах содержатся многочисленные ферменты (кислые протеиназы, миелопероксидаза, лизоцим, лактоферрин, щелочная фосфатаза и др.), вызывающие бактериолиз и переваривание микроорганизмов.
- Нейтрофилы способны синтезировать ряд цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1,6,8,12), колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), что определяет их участие в реакции воспаления, обеспечивает их созревание и поддерживает функциональную активность, а также определяет их влияние на эффекторные функции других клеток.

# Эозинофилы

- Образование эозинофилов из КОЕ-эозинофилов продолжается около 3-4 суток.
- Кинетика созревания эозинофилов в костном мозге сходна с кинетикой нейтрофилов, за исключением непролиферирующего пула – на стадии метамиелоцита эозинофил пребывает 20-24 часа, на стадии п/я – 12, на стадии с/я формы – 24 часа.
- Ростовым фактором для эозинофилов является ИЛ-5.

# Эозинофилы

- составляют 0,5-5% от всех лейкоцитов крови,
- циркулируют в течение 6-12 часов, после чего поступают в ткани (кожа, слизистые оболочки дыхательного и желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей), срок полужизни - 12 суток.
- В клетках содержится значительное количество гранул, основным компонентом которых является главный щелочной (основной) белок, а также перекиси, обладающие бактерицидной активностью. В гранулах выявляются кислая фосфатаза, арилсульфатаза, коллагеназа, эластаза, глюкуронидаза, катепсин, миелопероксидаза и другие ферменты.

# Важнейшие белки эозинофилов:

- **Большой основной белок** – 9,2 кДа, составляет 50% больших гранул.
- Способен нейтрализовать гепарин, повреждать личинки паразита и некоторые клетки организма.
- **Эозинофильный катионный белок** – 21 кДа. Высоко токсичен для личинок (в 10 раз активнее большого основного белка), вызывает деструкцию и фрагментацию личинок паразитов.
- Эозинофильный катионный белок оказывает влияние на систему гемостаза через XII фактор, оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов.
- Действием большого основного и эозинофильного катионного белка объясняется повреждение эндокарда при длительных гиперэозинофилиях.

# Функции эозинофилов

- Обладая слабой фагоцитарной активностью, эозинофилы обуславливают внеклеточный цитолиз, тем самым участвуя в противогельминтном иммунитете.
- Соприкосновение эозинофилов с личинками, покрытыми IgG и активированным компонентом комплемента C3, вызывает дегрануляцию эозинофилов с отложением главного щелочного белка, эозинофильного катионного белка и эозинофильной пероксидазы на поверхности личинки, что ведет к ее гибели.
- Объектом фагоцитоза могут быть бактерии, грибы, продукты распада тканей, иммунные комплексы. Механизм фагоцитоза такой же, как и у нейтрофилов, но переваривающая и бактерицидная способность эозинофилов значительно ниже.

# Функции эозинофилов

- Эозинофилы предупреждают проникновение антигена в сосудистое русло, то есть генерализацию иммунного ответа.
- Эозинофилы завершают иммунный ответ на уровне подслизистого и подэпителиального слоев, защищая организм от общих иммунных реакций на небольшие дозы антигенов.

# Функции эозинофилов

- Другой функцией этих клеток является участие в реакциях гиперчувствительности немедленного типа.
- Эозинофилы выделяют инактивирующие субстанции: гистаминазы разрушают гистамин; арилсульфатаза – медленно действующие субстанции анафилаксии, хемотаксические пептиды; большой основной белок инактивирует гепарин, простагландины E1 и E2.
- Эозинофилы могут фагоцитировать гранулы, выделяемые тучными клетками, препятствуя выходу гистамина и протеаз.

# Базофилы Базофилы и тучные клетки

- имеют костномозговое происхождение и дифференцируются из колониеобразующих единиц тучных клеток – Mast-CFC.
- Предполагают, что предшественники тучных клеток покидают костный мозг и через периферическую кровь попадают в ткани.
- Дифференцировка базофилов в костном мозге длится 1,5-5 суток.
- Ростовым фактором базофилов и тучных клеток являются *ИЛ-3, ИЛ-4, ГМ-КСФ*.
- Созревшие базофилы поступают в кровотоки, где период их полужизни составляет около 6 часов.
- На долю базофилов приходится всего 0,5% от общего числа лейкоцитов крови.
- Базофилы мигрируют в ткани, где через 1-2 суток после осуществления основной эффекторной функции гибнут.

# Тучные клетки

Тучные клетки обычно крупнее базофилов, имеют округлое ядро и много гранул, которые по составу аналогичны гранулам базофилов.



Тучные клетки локализуются в эпителии, подслизистом слое ЖКТ, дыхательного и урогенитального трактов, в коже, соединительной ткани, окружающей капилляры, серозных оболочках.

Тучные клетки способны к делению, живут долго (месяцы, годы). Микроокружение тучных клеток определяет их окончательный фенотип: выделяют соединительнотканнные и слизистые тучные клетки.

# Функции базофилов

- В гранулах этих клеток содержатся гистамин, хондроитинсульфаты А и С, гепарин, серотонин, ферменты (трипсин, химотрипсин, пероксидаза, РНКаза и др.).
- Базофилы и тучные клетки имеют на клеточной мембране высокую плотность рецепторов к IgE, обеспечивающих не только связывание IgE, но и освобождение гранул, содержимое которых обуславливает развитие аллергических реакций.
- Базофилы также способны к фагоцитозу.

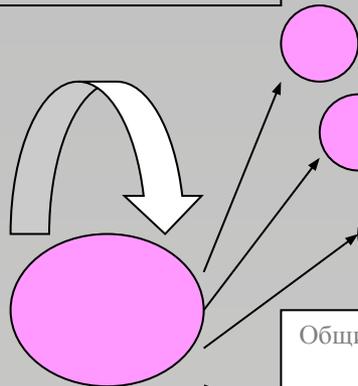
# Функции базофилов

- Активированные тучные клетки и базофилы в течение нескольких часов секретируют цитокины (ИЛ-4, 13, 5, 3, 6, 8, ГМ-КСФ).
- Следствием активации и дегрануляции тучных клеток являются: местная дилатация и повышение проницаемости сосудов, гиперемия и зуд, гиперпродукция слизи, раздражение нервных окончаний, то есть реакция гиперчувствительности немедленного типа.
- Базофилы и тучные клетки секретируют также фактор хемотаксиса эозинофилов, что ведет к миграции в очаг воспаления эозинофилов, которые поглощают и нейтрализуют гистамин.

# Лимфопоэз

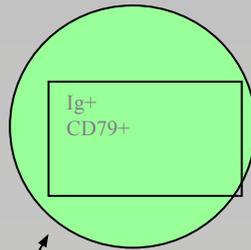
- Все лимфоциты имеют единого предшественника - стволовую кроветворную клетку и проходят начальные этапы дифференцировки в костном мозге. На долю лимфоидных клеток в костном мозге приходится около 10-15%.
- Примерно 60% лимфоидных клеток находится в процессе созревания, остальные - зрелые клетки, готовые к эмиграции или наоборот, мигрировавшие в костный мозг из крови.

Мультипотентный предшественник

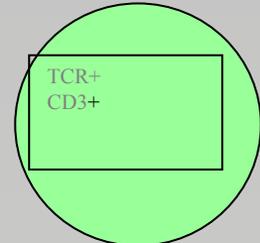


Эритроидные  
Мегакариоцитарные  
Миелоидные

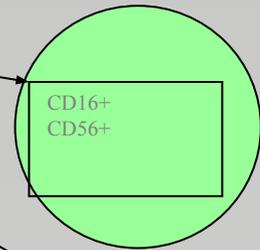
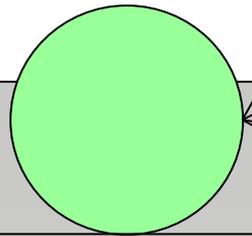
Общий предшественник лимфоидных и дендритных клеток



В



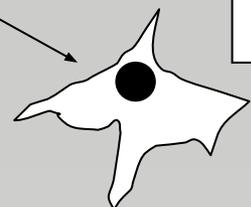
Т



ЕК

CD34<sup>++</sup> CD45RA<sup>+</sup> CD10<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>  
«Lin»<sup>-</sup> ckit<sup>-</sup> CD90<sup>-</sup>

CD83 и/или CD1a

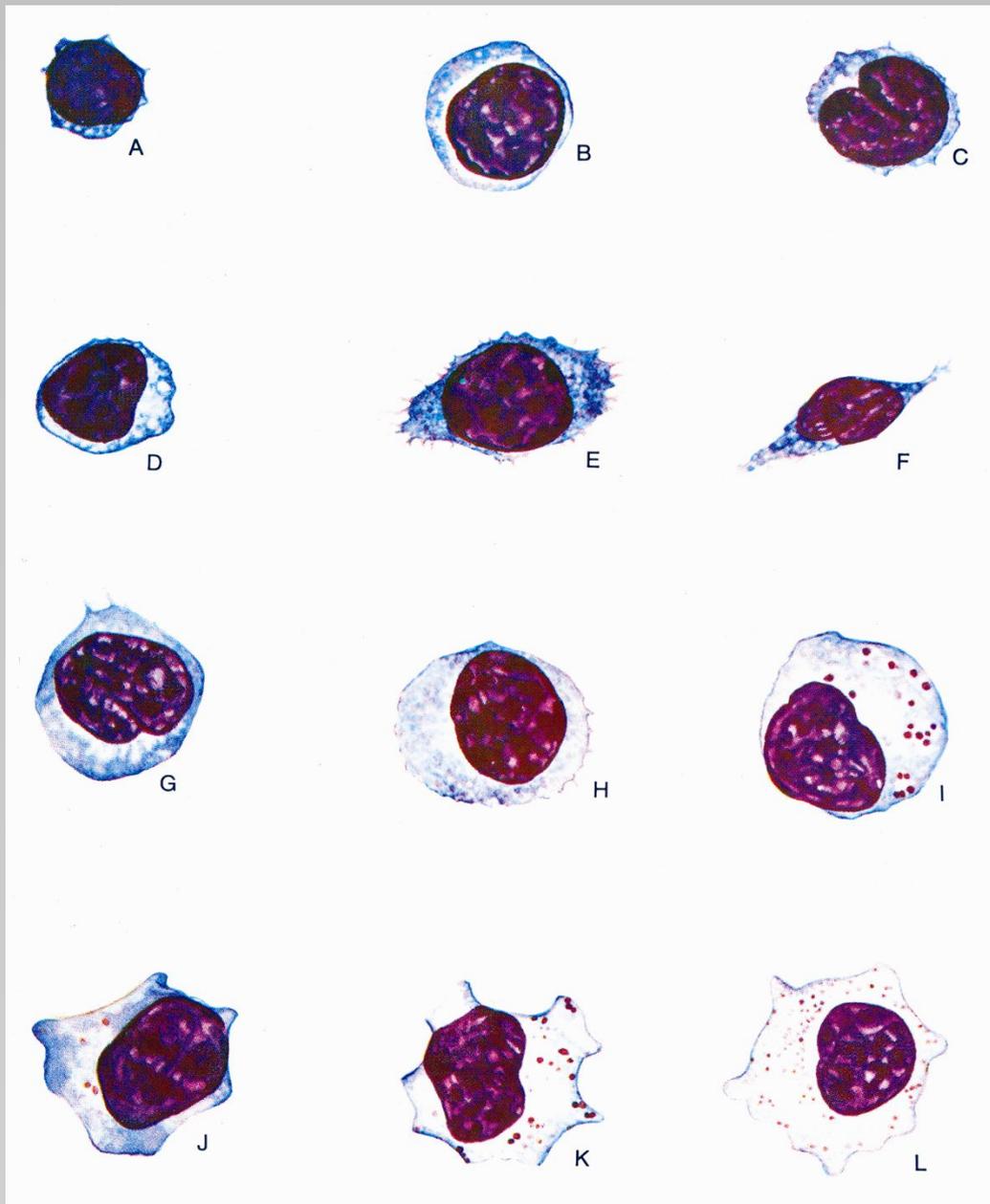


ЛДК

CD34<sup>+</sup>  
CD90<sup>+</sup>  
«Lin»<sup>-</sup>

«Lin» = CD19, CD10, CD20, CD7, CD5, CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD13, CD33, CD15, CD14, Gly A, CD61, CD41, CD42

# ЛИМФОЦИТЫ



Созревание лимфоцитов можно подразделить на несколько этапов, причем на каждом существуют определенные клеточные антигены, называемые дифференцировочными. Они могут служить маркерами процесса дифференцировки (обозначаются как CD с указанием соответствующего номера, от английского CD – cluster designation).

# Лимфопоэз

- *T-клеточная популяция лимфоцитов* является наиболее многочисленной и нуждается в особых условиях развития, которые она находит, мигрируя из костного мозга в тимус.
- В костном мозге формируются ранние предшественники T-лимфоцитов, которые затем заселяют тимус и далее периферические лимфоидные органы.
- Наиболее ранним T-клеточным маркером является CD7, CD10, несколько позже появляются CD5 и далее CD2. Незрелые протимоциты экспрессируют CD45, но не имеют молекул HLA-II, TdT (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза), CD3, в них начинается перестройка генов T-клеточного рецептора.

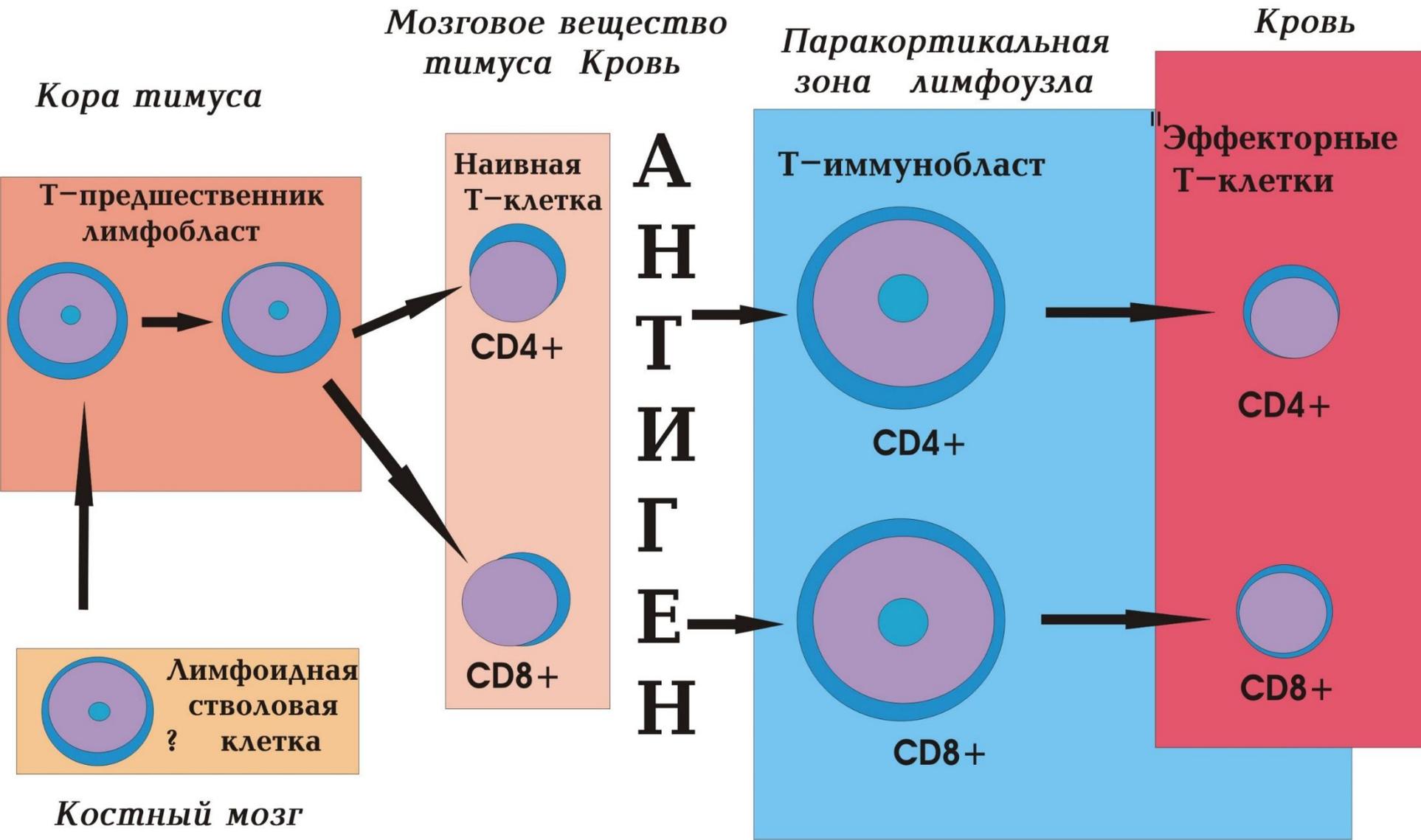
# Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе

- **Ранние тимоциты стадия I** CD2+, CD7+, TdT+
- **Кортикальные тимоциты стадия II**  
одновременная экспрессия  
CD2+CD5+cCD3+**CD1a**+CD4+CD8+
- **Медуллярные тимоциты стадия III**  
CD2+CD5+CD3+CD4+ или CD8+  
(разобшенная экспрессия)

# Основные маркеры Т-лимфоцитов

- Основной и наиболее специфичный маркер – CD3
- Менее специфичны, но свойственны Т-лимфоцитам – CD7, CD2, CD5/
- Молекулы CD4 – определяют субпопуляцию Т-хелперов, CD8 – субпопуляцию Т-киллеров.

# ПОСТУЛИРОВАННЫЙ ПУТЬ Т-КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ (Ferry, Harris, 1997)



# Лимфопоэз

- Дифференцировка *B-лимфоцитов* осуществляется в костном мозге, где они проходят этап антигеннезависимой дифференцировки, который завершается экспрессией IgD и IgM рецепторов (молекулы иммуноглобулинов являются специфическими рецепторами B-лимфоцитов).
- Присутствие этих двух рецепторов на мембране позволяет считать B-лимфоцит зрелой клеткой.
- В последующем уже в процессе иммунного ответа происходит последовательное появление на поверхности B-лимфоцита рецепторов, относящихся к различным подклассам IgG, затем к IgE и IgA.
- С момента завершения формирования рецепторного комплекса B-клетка приобретает способность взаимодействовать с антигеном.

# Антигеннезависимый этап В-клеточной дифференцировки в костном мозге

- **Про-В-лимфоцит:** CD34+, TdT (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза), CD22+
- **Пре-пре-В-лимфоцит** CD34+, TdT, CD10+, CD19+, CD22+, CD45+
- **Пре-В-лимфоцит** (TdT), CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD45+,  $\mu$ -цепь IgM (цитоплазматическая)
- **Незрелые В-лимфоциты** CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD45+,  $\mu$ -цепь IgM (цитоплазматическая), поверхностные IgM
- **Зрелые В-лимфоциты** CD19+, CD20+, CD22+, CD45+  
поверхностные IgM и IgD, то есть завершается формирование В-клеточного рецептора (BCR), состоящего из поверхностных молекул IgM и IgD и двух молекул CD79 (корцепторный комплекс состоит из CD19, CD21, ТАРА).

# Роль микроокружения:

Большую роль в развитии В-лимфоцитов играет костномозговое микроокружение:

- клетки стромы;
- молекулы межклеточного матрикса,
- гуморальные факторы (ИЛ-7, ИЛ-3, ИЛ-1, ИЛ-4, интерфероны).

# Лимфопозэ

- Зрелые В-лимфоциты покидают костный мозг, попадают в циркуляцию и заносятся в периферические лимфоидные органы, где при встрече с антигеном они проходят этап антигензависимой дифференцировки.
- В этих органах они выполняют свои функции, локализуясь в наружных слоях коры лимфатических узлов, краевой зоне белой пульпы селезенки.
- Продолжительность жизни большинства зрелых лимфоцитов в отсутствие антигенной стимуляции составляет несколько месяцев. Основным источником обновления популяции В-лимфоцитов служит костный мозг.

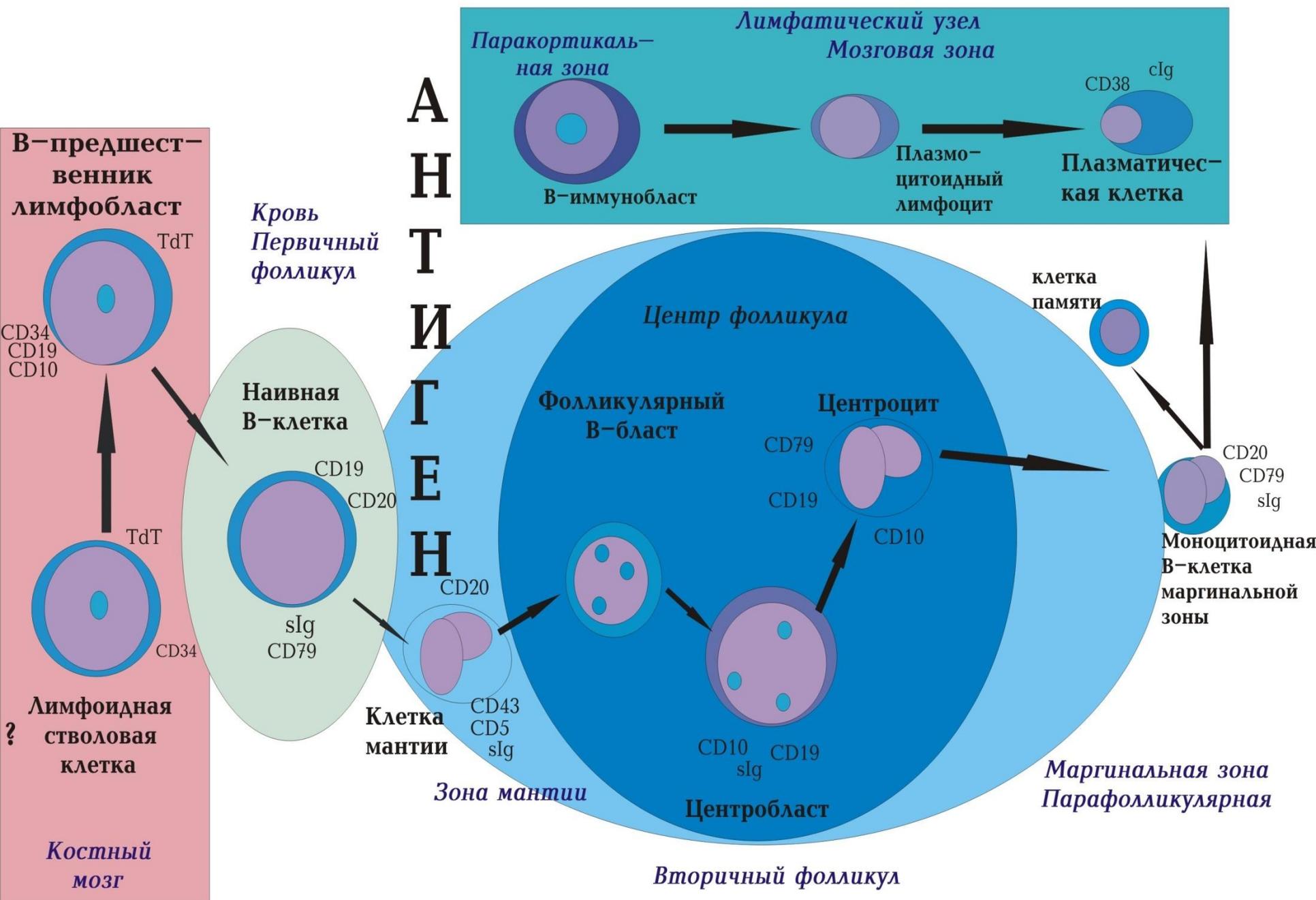
# Результаты дифференцировки В-клеток:

- Образование наивных В-клеток;
- В-лимфоцитов фолликулярного центра (центроциты и центробласты)
- В-клеток постфолликулярной зоны (плазмоциты и клетки памяти)

# В-лимфоциты

- Основной функцией В-лимфоцитов является реализация гуморального иммунного ответа. Основой его является активация В-клеток и их дифференцировка в антителообразующие плазматические клетки.
- В процессе ответа происходит переключение синтеза антител с IgM на IgG - антитела, а при иммунном ответе в слизистых оболочках - на IgA-антитела.
- Антитела нейтрализуют свободные антигены, образуя иммунные комплексы, опсонизируют клетки - мишени фагоцитов и естественных киллеров, активируют систему комплемента.

**ПОСТУЛИРОВАННЫЙ ПУТЬ В-КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ (Ferry u Harris, 1997)**

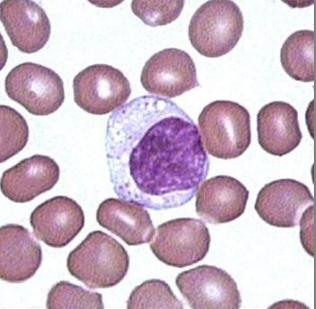


# Основные маркеры В-клеток:

**CD19, CD20, CD22, CD79a**

# *Естественные киллеры (NK-клетки)*

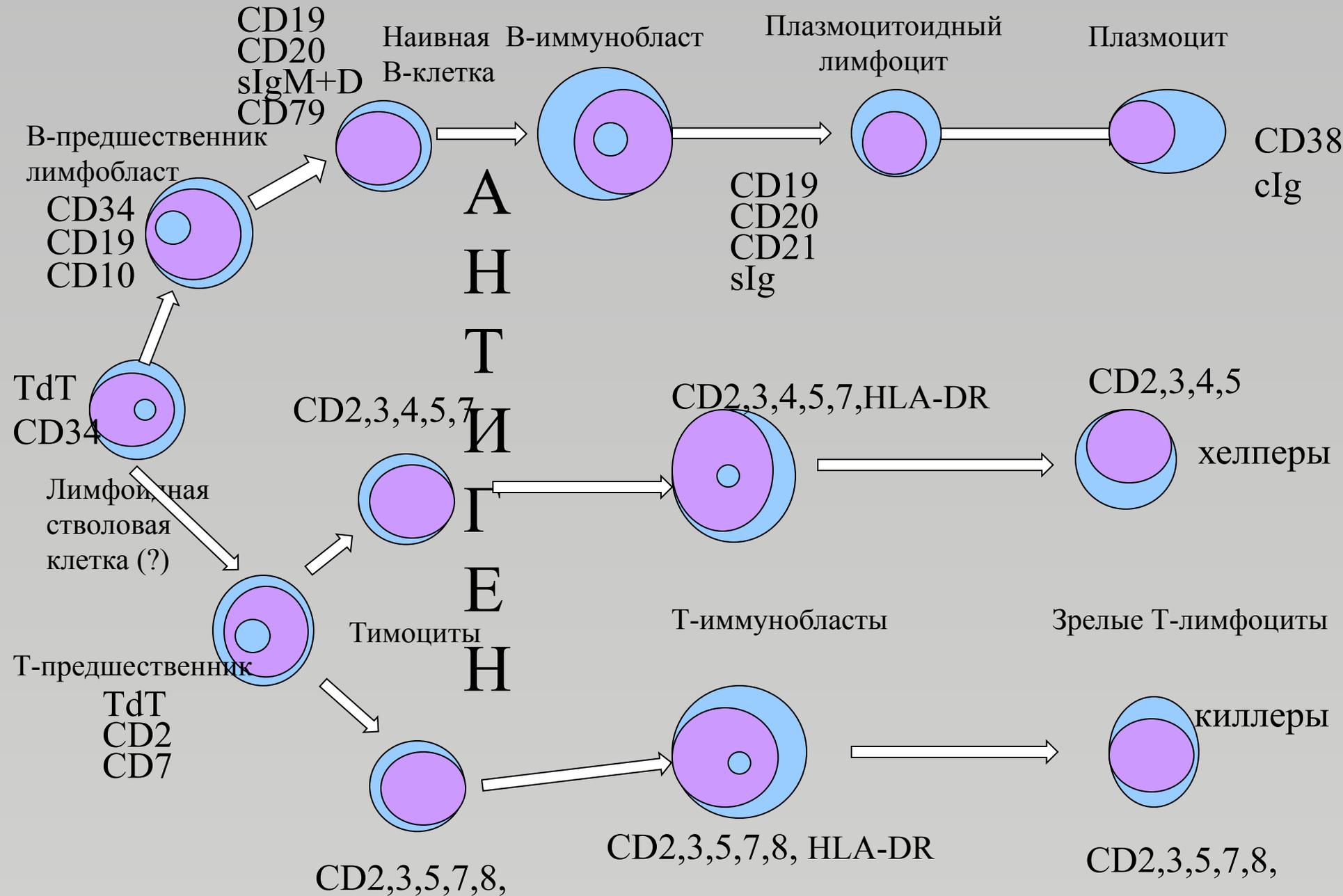
- фракция лимфоцитов, лишенных маркеров Т- и В-клеток.
- Наиболее важными факторами, способствующими дифференцировке естественных киллеров, являются ИЛ-1, ИЛ-2, интерферон.
- Содержание этих клеток наиболее значительно в печени и селезенке, незначительно - в лимфатических узлах, костном мозге, легких, лимфоидных фолликулах тонкой кишки.
- Маркерами естественных киллеров служат антигены CD56, CD57, CD16.



## *Естественные киллеры (NK-клетки)*

- В периферической крови на долю NK-клеток приходится от 5 до 25% лимфоцитов.
- Морфология этих клеток очень характерна - это большие гранулярные лимфоциты. По размеру они соответствуют большим лимфоцитам (12-15 мкм в диаметре), имеют азурофильные гранулы в цитоплазме, количество и плотность которых варьирует.
- В гранулах содержатся перфорин - белок, обуславливающий образование пор в мембране клеток-мишеней, гранзимы - ферменты, вызывающие индукцию апоптоза при проникновении в клетки-мишени, хондроитинсульфат А, защищающий NK-клетки от аутолиза.
- Основная функция естественных киллеров - контактный цитоллиз клетки-мишени (инфицированные вирусом, опухолевые и быстро пролиферирующие клетки) с выбросом сигнальных молекул, включающих в них апоптоз.

# ЛИМФОПОЭЗ

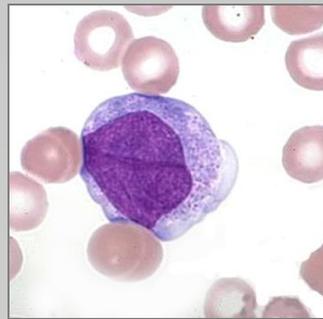


# Моноцитопоз

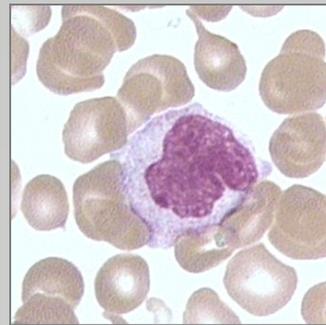
Костный мозг – монобласты, промоноциты (проходят 2-3 стадии деления), моноциты, которые сразу выходят в кровоток. Незначительная часть моноцитов дифференцируется в макрофаги костного мозга. Резервный пул моноцитарных клеток в костном мозге отсутствует.



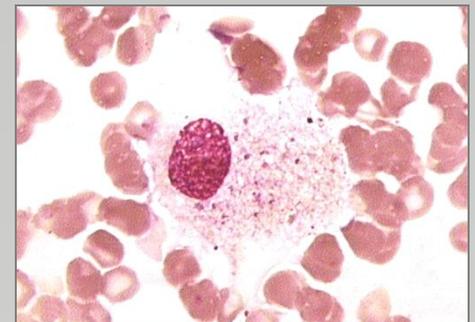
монобласт



промоноцит



моноцит



макрофаг

# Моноцитопоз

- Время циркуляции в периферической крови – 36-104 часа; существует 2 пула – циркулирующий и пристеночный, их соотношение 1:3.
- Регуляция моноцитопоза – колониестимулирующими факторами (ГМ-КСФ, М-КСФ), ИЛ-3
- Моноциты мигрируют в ткани, где дифференцируются органо- и тканеспецифичные макрофаги и не способные к рециркуляции.
- Гранулы моноцитов содержат кислую фосфатазу и арилсульфатазу, неспецифическую эстеразу.

В тканях МФ образуют 2 популяции клеток:

- **Фагоцитирующие элементы**  
(альвеолярные макрофаги, клетки Купфера, остеокласты) – обладают способностью к хемотаксису, фагоцитозу, бактерицидной активности
- **Антиген-представляющие клетки**  
(интердигитирующие клетки тимуса, фолликулярные клетки зарод. центров л/у и т.д.)

## СИСТЕМА МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ

Локализация	Клетки
Костный мозг Кровь Костный мозг, селезенка, лимфоузлы Печень Легкие Почки Нервная система Кости Соединительная ткань Серозные полости Хроническое воспаление в любой ткани	Монобласты, промоноциты, моноциты Моноциты Макрофаги  Купферовские клетки Альвеолярные макрофаги Мезангиальные клетки Микроглия Остеокласты Гистиоциты Макрофаги Эпителиоидные клетки, клетки Лангганса, гигантские клетки инородных тел
Кожа Т-зависимые зоны лимфоузлов и селезенки, тимус В-зависимые зоны лимфоузлов и селезенки	Клетки Лангерганса Интердигитальные клетки  Фолликулярные дендритные клетки

# Функции моноцитов/макрофагов

- Макрофагальная система в целом рассматривается как **своеобразный биологический фильтр крови и лимфы**, удаляющий из них микроорганизмы, опухолевые и инфицированные вирусами клетки, токсины, различные метаболиты, некоторые лекарственные препараты и циркулирующие иммунные комплексы.
- Основную роль в процессе очищения крови играют макрофаги печени и селезенки.

# Функции моноцитов/макрофагов

- Макрофаги регулируют гемопоэз.
- Макрофаги участвуют в регуляции гемостаза – активированные клетки синтезируют прокоагулянтные факторы, одним из которых является тканевой тромбостатин.
- Макрофагам отводится существенная роль в процессах репарации и заживления ран.
- Огромная роль в иммунных реакциях организма.

# Продукты секреции макрофагов

- Цитокины: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , КСФ-Г, КСФ-ГМ, КСФ-М, ТФР- $\beta$ , фактор роста фибробластов)
- компоненты комплемента С1, С2, С3, С5, пропердин
- Фибронектин, тромбоспондин, протеогликаны
- У, УІІ, ІХ, Х, протромбиназа, ингибиторы плазминогена и плазмина
- Эластаза, коллагеназа, ангиотензинконвертаза