

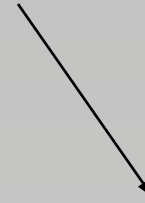
Общие сведения о крововетворении

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.

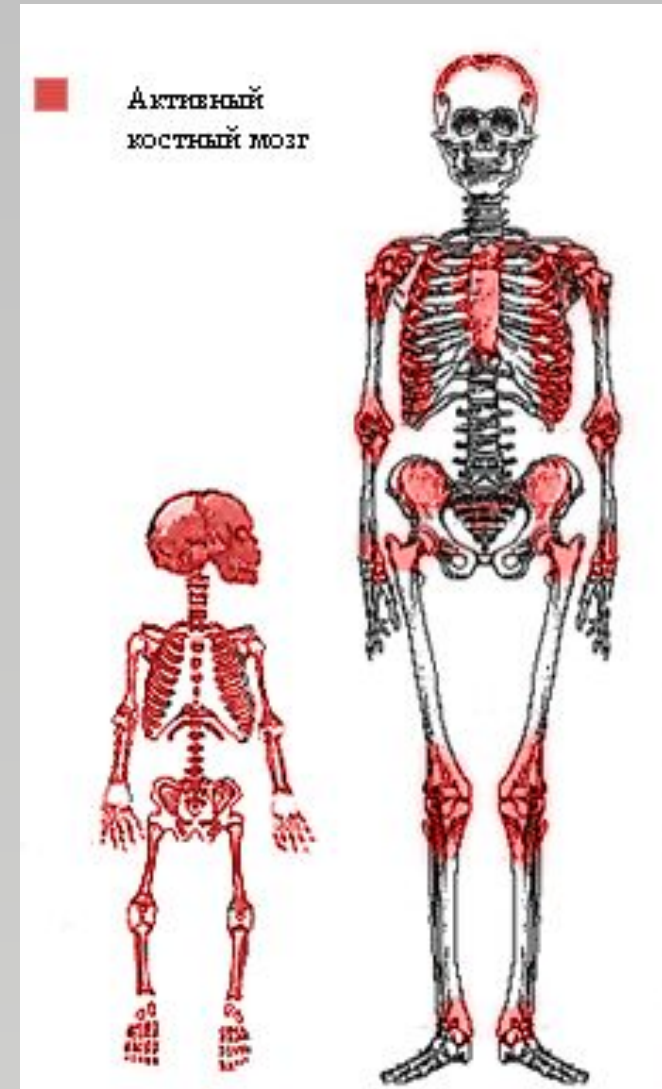
Эмбриональное кроветворение

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.

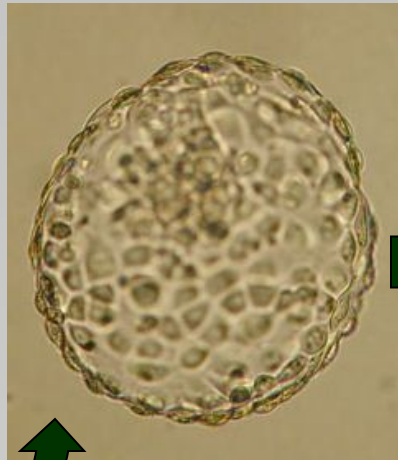
Типы стволовых клеток



оплодотворение



Тотипотентная
стволовая клетка



Бластоциста

Плюрипотентная клетка

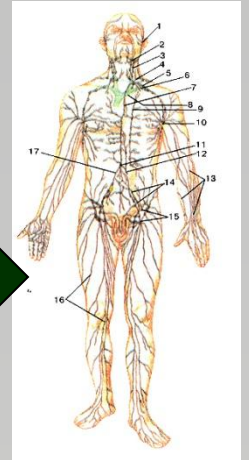
Эмбриональная
стволовая клетка



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.

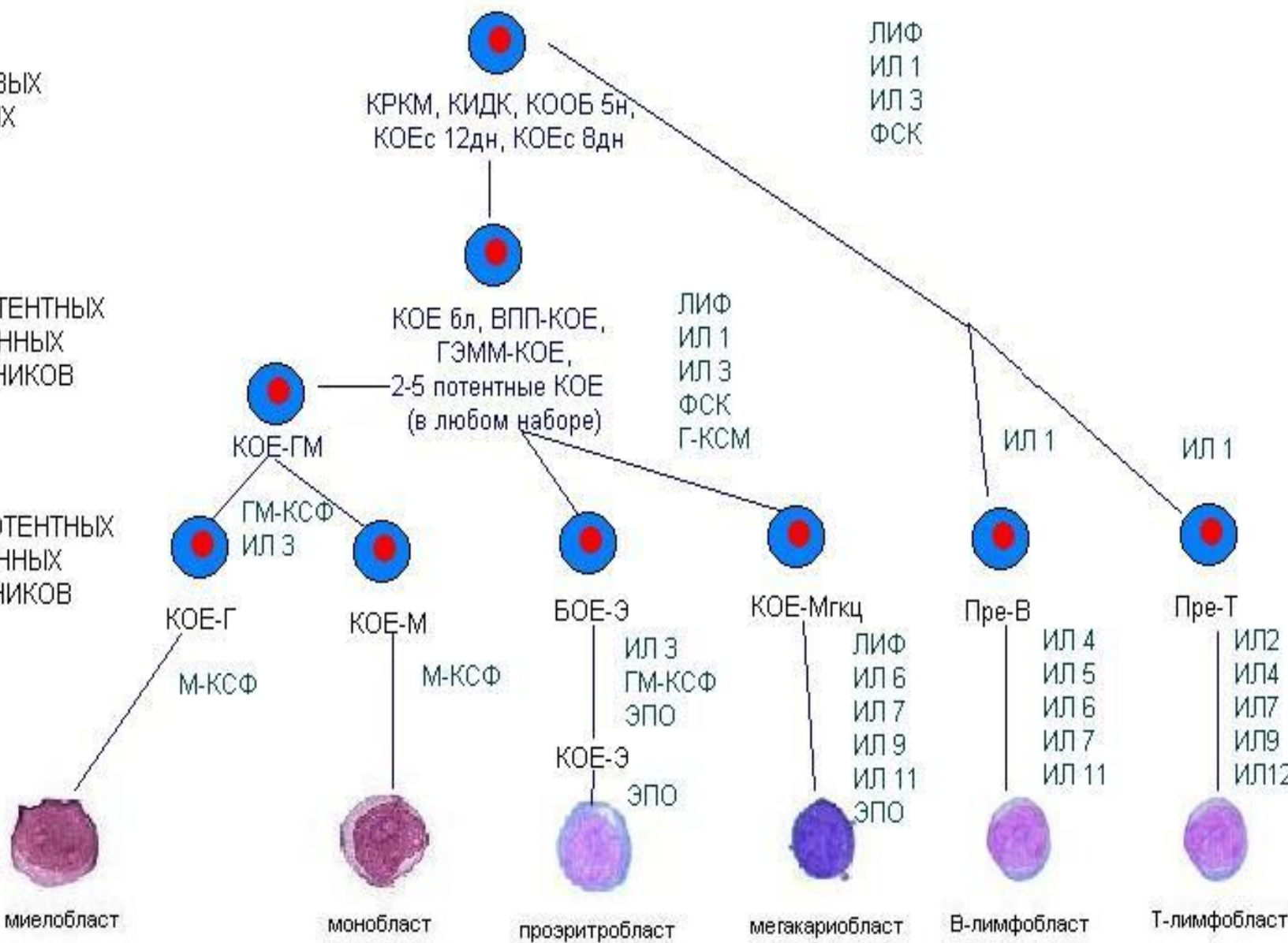
СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

ОТДЕЛ СТВОЛОВЫХ ПОЛИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК

ОТДЕЛ ПОЛИОЛИГОПОТЕНТНЫХ КОММИТИРОВАННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

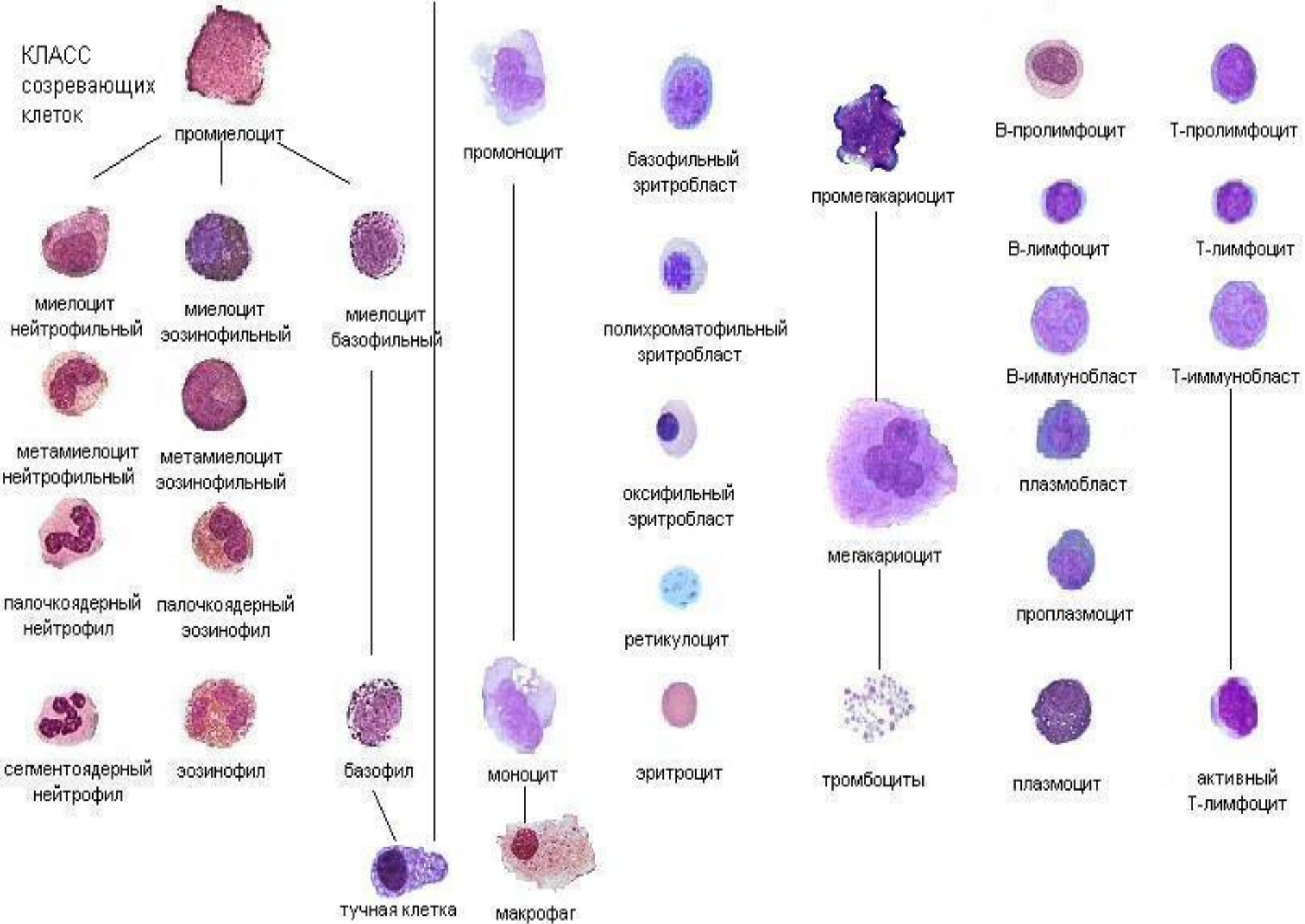
ОТДЕЛ МОНОПОТЕНТНЫХ КОММИТИРОВАННЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

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

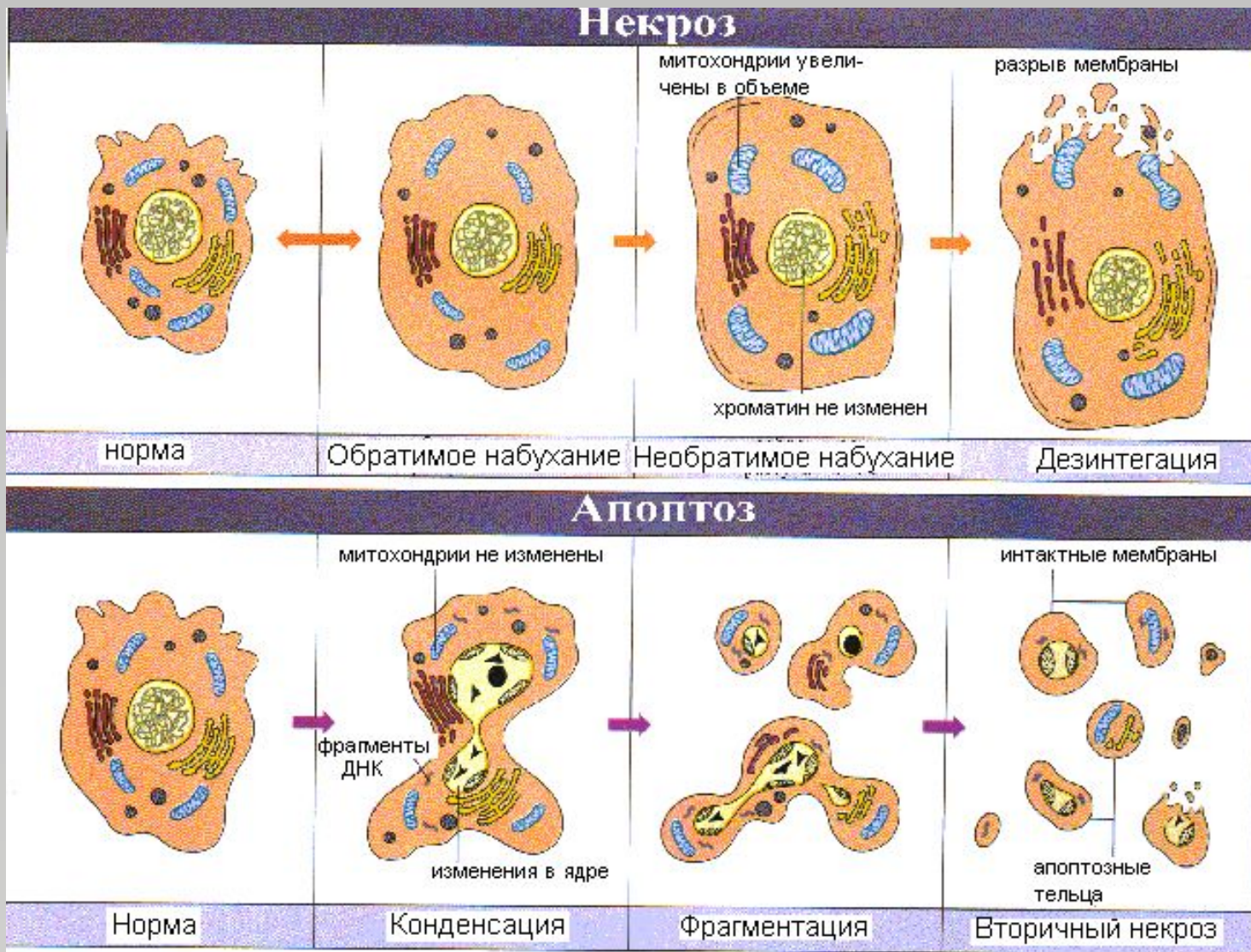
1. Количество СКК в костном мозге – менее 0,01%.
Маркер - CD34 (+) – антигенная структура клетки, которая специфически соединяется с трансмембранным сиаломицином, обеспечивающим прикрепление стволовых клеток.
2. 90% СКК находятся в G0 стадии (покоя).
3. Регуляция роста и развития СКК – фактор стволовых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

Закон клеточной кинетики

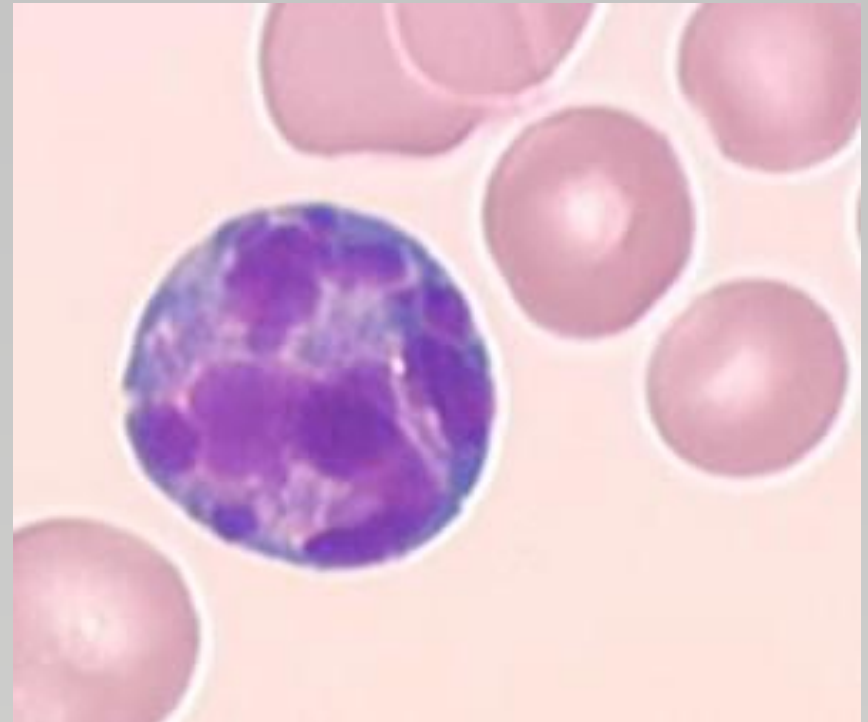
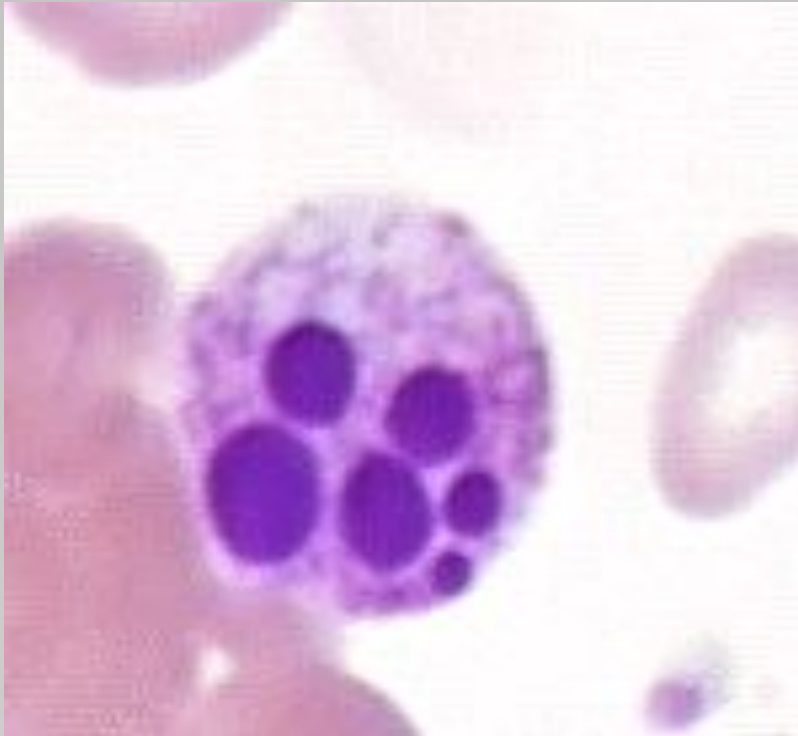
В единицу времени рождается и умирает одно и то же количество клеток.

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

Механизмы клеточной смерти



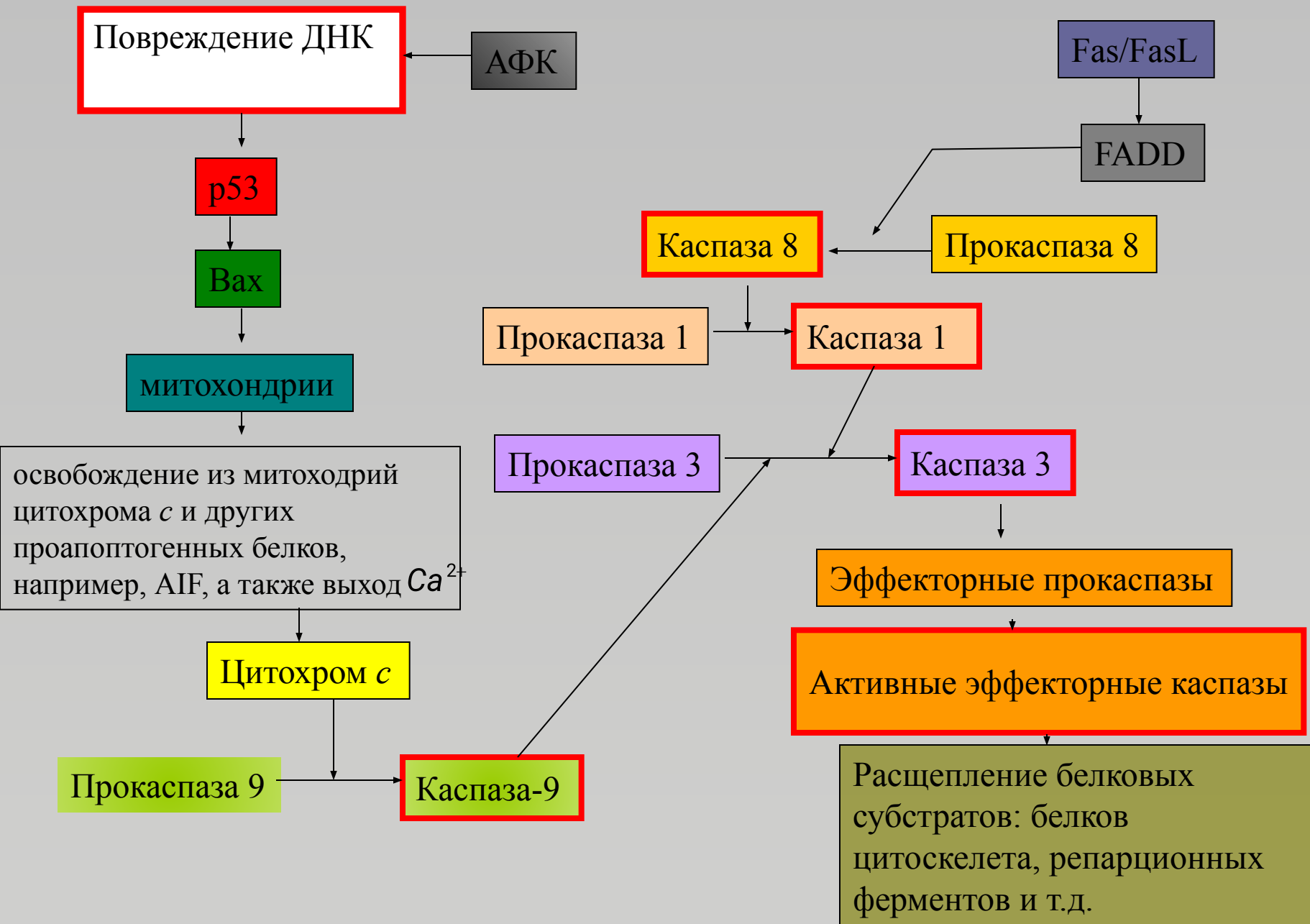
Морфология клеток крови на поздних стадиях апоптоза



Регуляторы апоптоза

- **Индукторы апоптоза**- ИЛ-1, ФНО, γ -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 G₀-фазы клеточного цикла. В значительно меньшей степени действуют на более зрелые клетки-предшественники.

Факторы, влияющие на кинетику клеточного цикла дремлющих примитивных предшественников

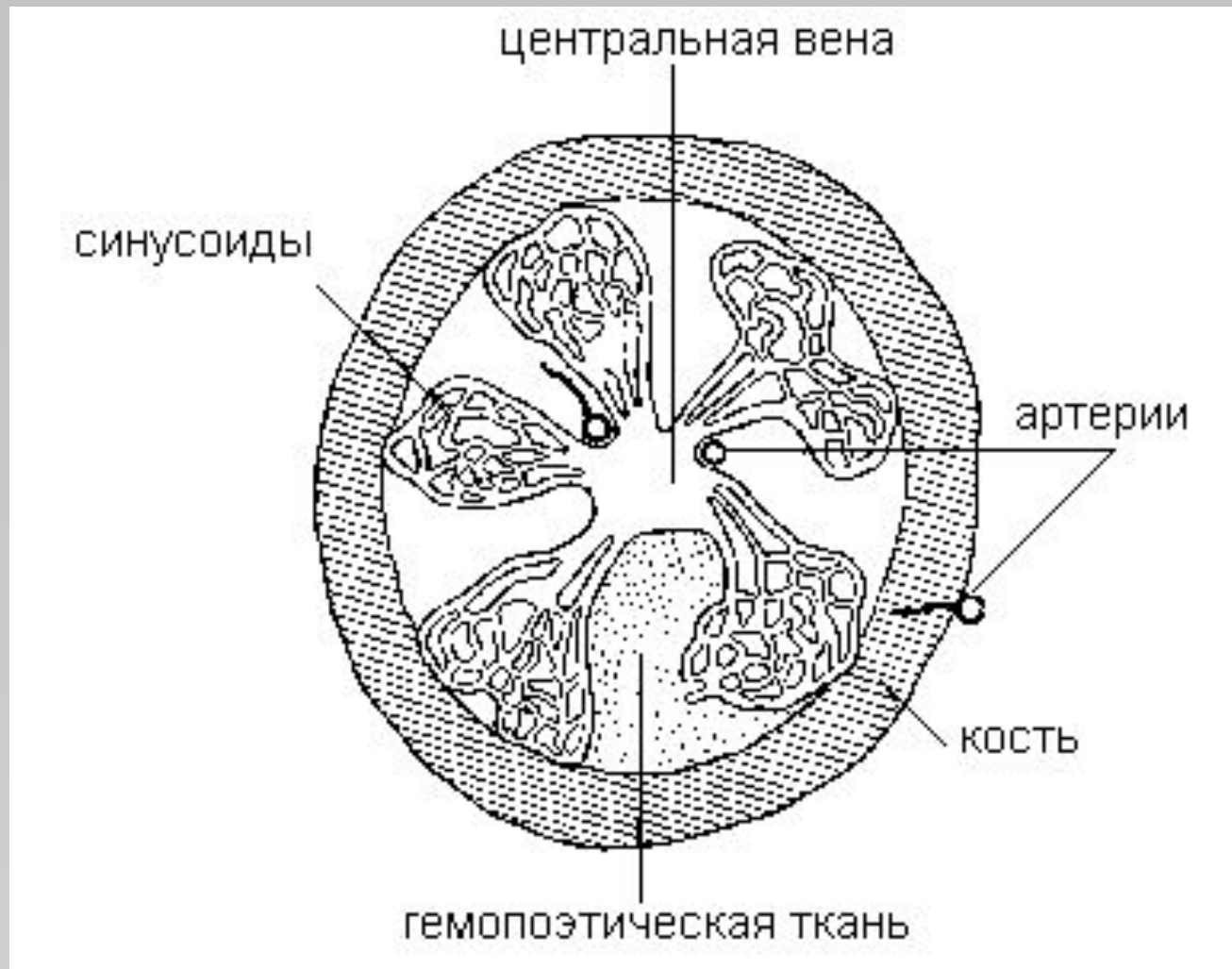
- Фактор стволовых клеток;
- Г-КСФ;
- ИЛ-6;
- ИЛ-11;
- ИЛ-12.

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



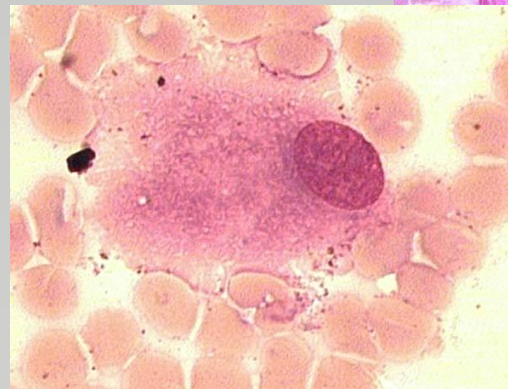
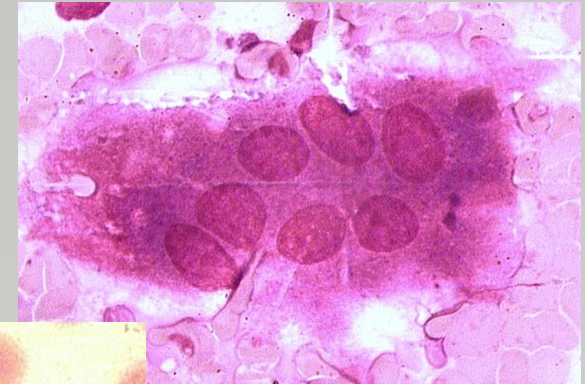
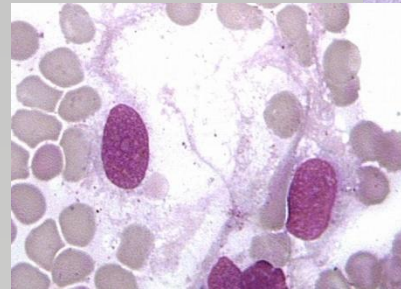
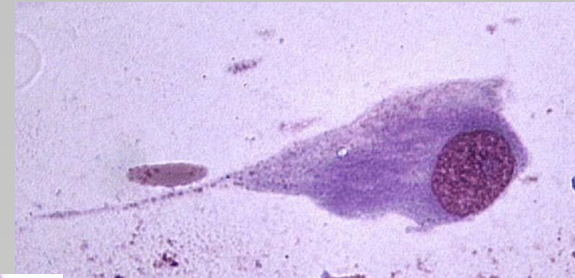
Строение костного мозга

- 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

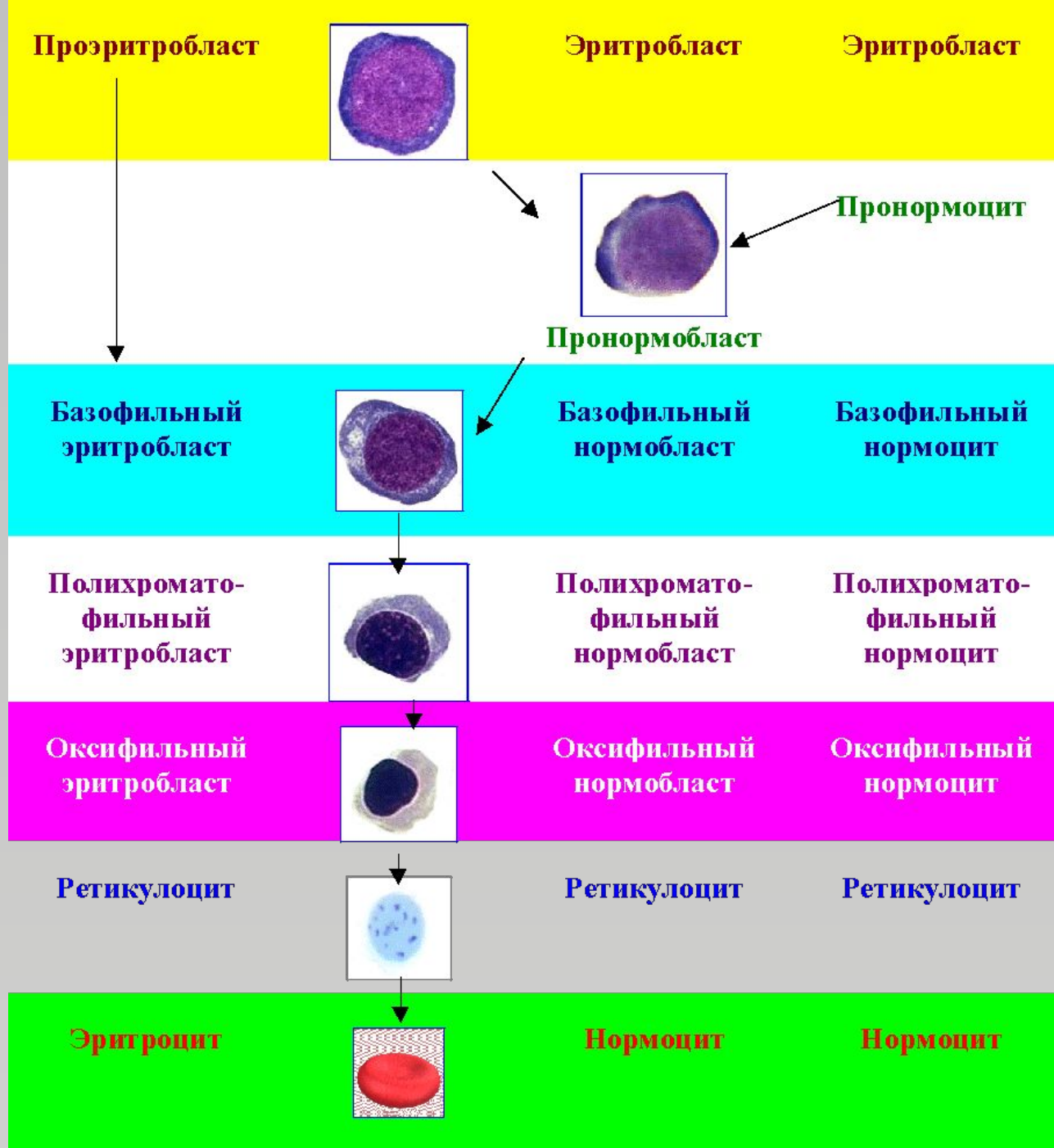
Внеклеточный матрикс обеспечивает специфическое прилипание СКК, являясь средой их обитания.

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

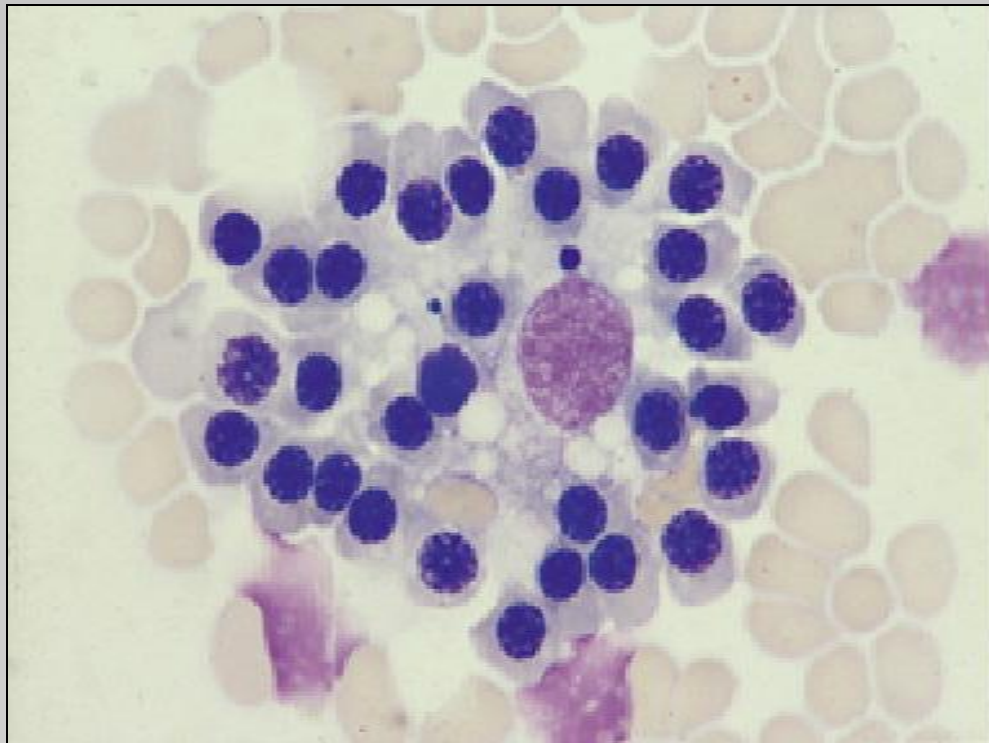
- Эритропоэз представляет собой постоянный и непрерывный процесс образования и обновления клеток эритрона, главной функцией которого является снабжение тканей кислородом.



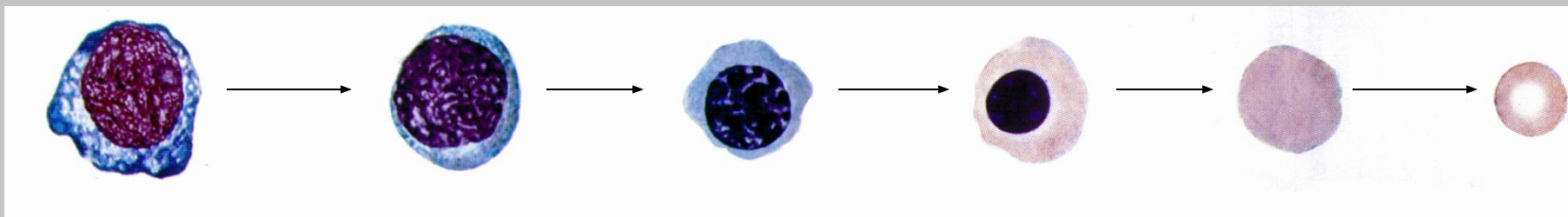
Эритропоэз

- 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

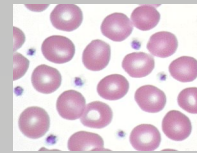
- Регуляция эритропоэза осуществляется эритропоэтином (ЭПО). Гуморальная регуляция была доказана в 1950 году, но в чистом виде ЭПО был получен 1977 г.
- ЭПО – это почечный гормон гликопротеиновой природы.
- ЭПО – это физиологический регулятор продукции эритроцитов и играет ключевую роль в приспособлении 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

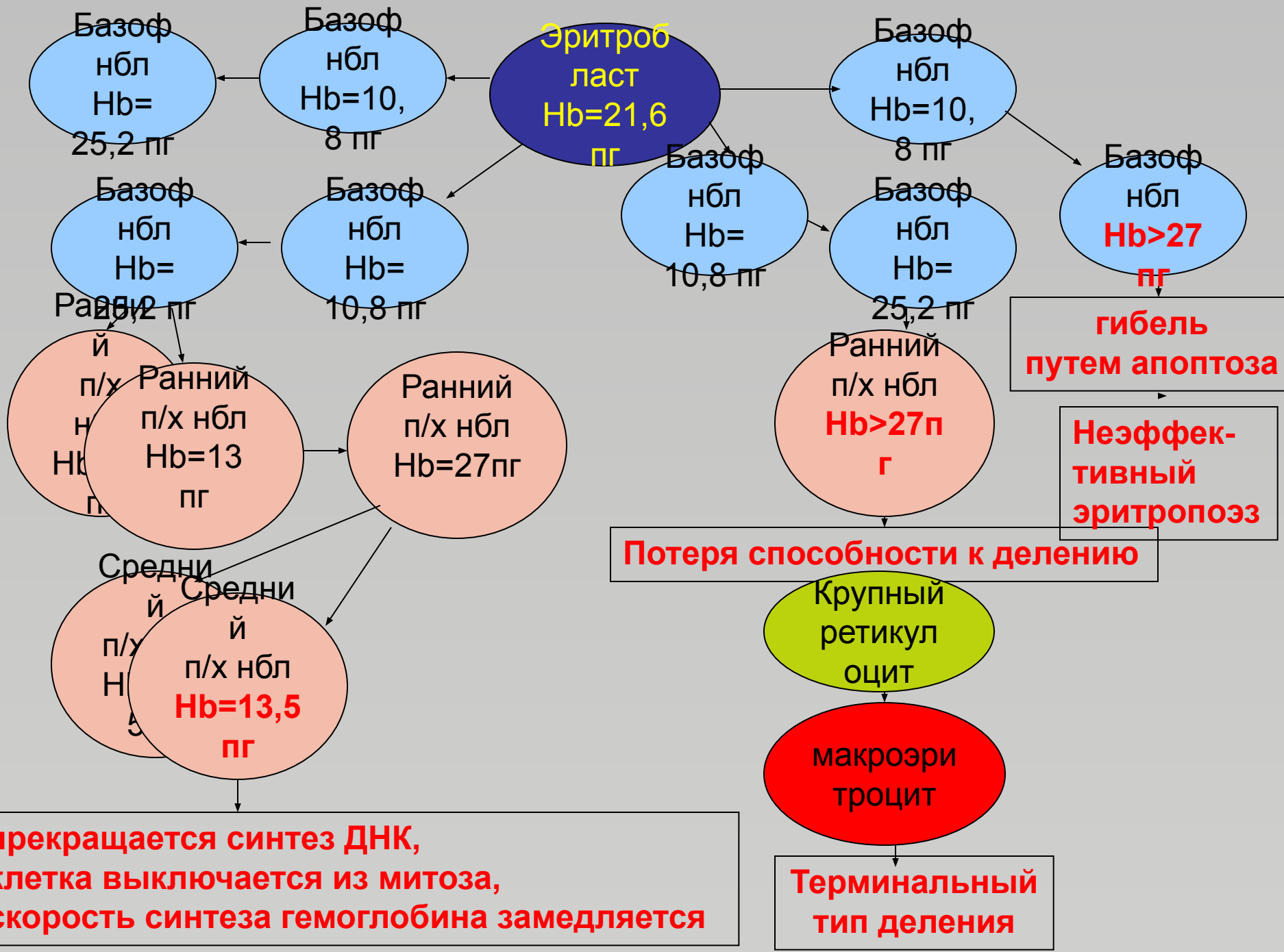
- Это краеугольный камень в эритропоэзе, запрограммирован как для пролиферации, так и для синтеза, упаковки и защиты молекул гемоглобина.
- Из одного эритробласта объемом 900 фл путем последовательной трансформации образуются 8-16 эритроцитов, содержащих 400×10^9 молекул гемоглобина в каждой клетке объемом 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 25×10^{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 3×10^9 /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.



- прекращается синтез ДНК,
- клетка выключается из митоза,
- скорость синтеза гемоглобина замедляется

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.

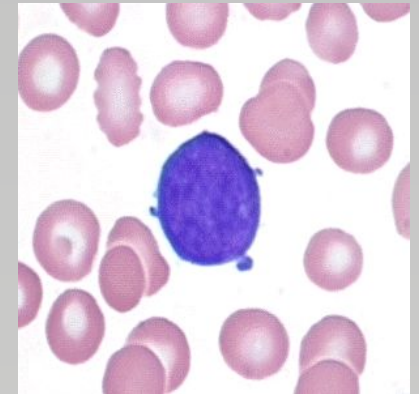
Тромбоцитопоз

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

Тромбоцитопоэз

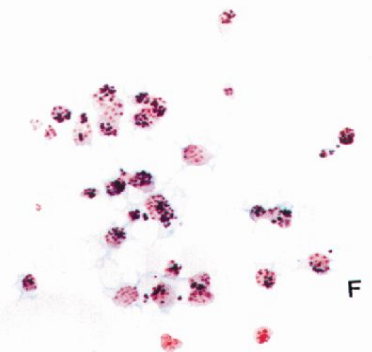
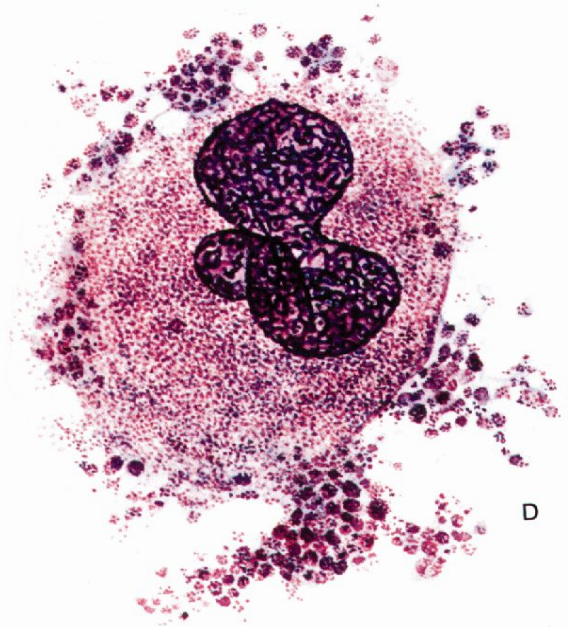
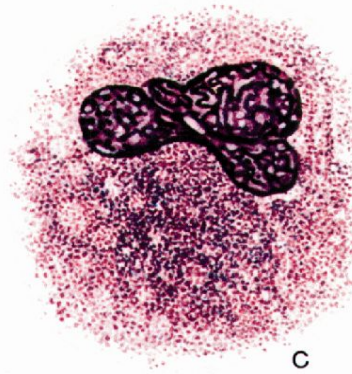
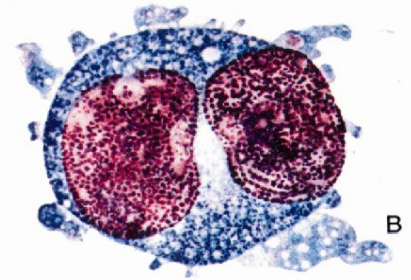
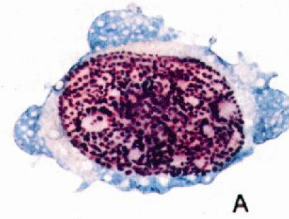
При созревании клетки проходят три морфологически дифференцируемые стадии:

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 мегакариоцитопоэза является их способность к эндомиозу (полиплоидизации) - делению ядра без разделения цитоплазмы, что приводит к появлению гигантского размера клеток (мегакариоцитов).
- процессе мегакариоцитопоэза клетки прodelывают от 3 до 6 эндомиозов, что соответствует ploидности 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.

Тромбоцитопозэ

- 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 100×10^9 /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.

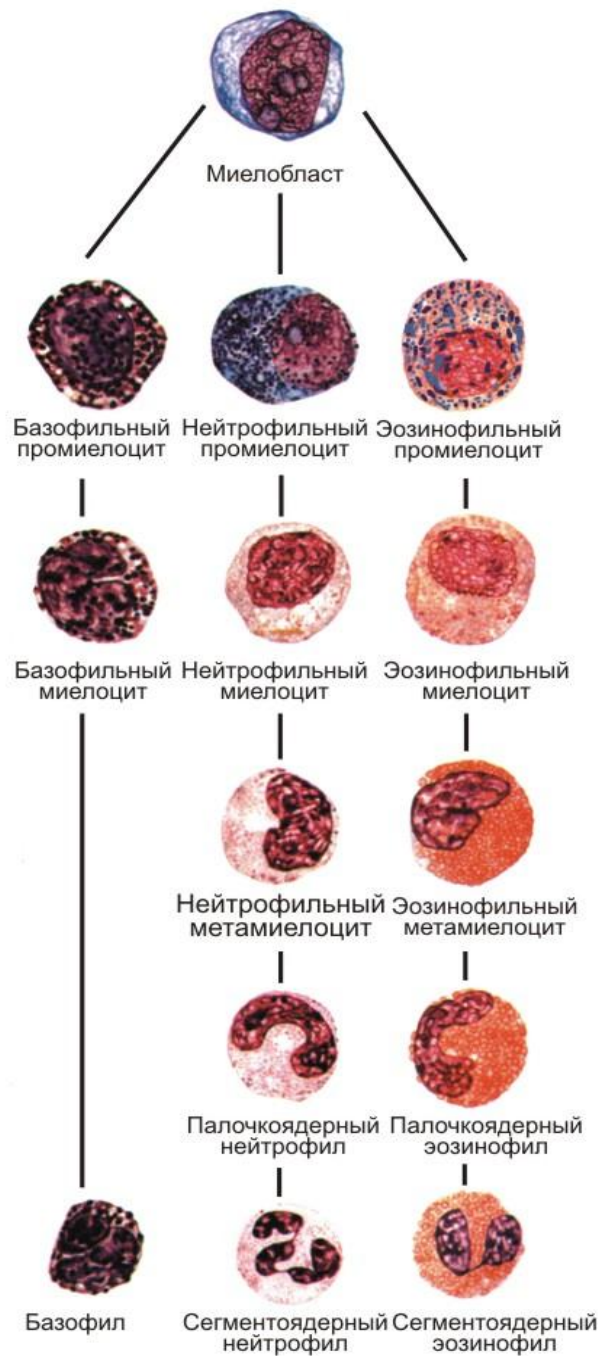
Гранулоцитопоз

- 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 4×10^9 на 1 кг массы тела человека.
- Количество нейтрофилов вырабатываемых костным мозгом составляет в среднем 160×10^7 / кг массы тела в сутки, а в циркуляции находится 32×10^7 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 α , 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 кровоток, 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.

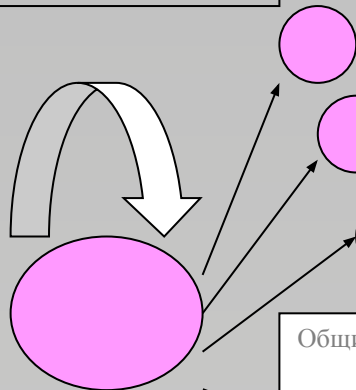
Функции базофилов

- 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

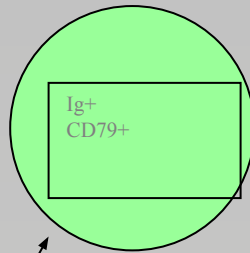
- Все лимфоциты имеют единого предшественника - стволовую кроветворную клетку и проходят начальные этапы дифференцировки в костном мозге. На долю лимфоидных клеток в костном мозге приходится около 10-15%.
- Примерно 60% лимфоидных клеток находится в процессе созревания, остальные - зрелые клетки, готовые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

Мультипотентный предшественник

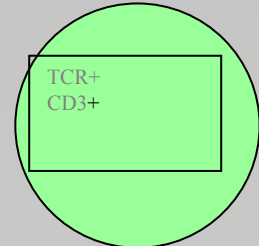


Эритроидные
Мегакариоцитарные
Миелоидные

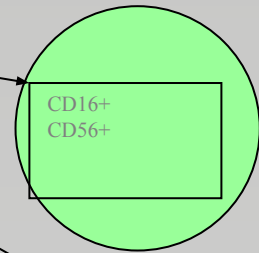
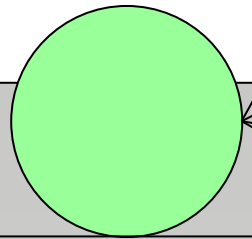
Общий предшественник лимфоидных и дендритных клеток



В



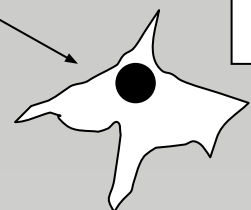
Т



ЕК

CD34⁺⁺ CD45RA⁺ CD10⁺ CD38⁺ HLA-DR⁺
«Lin»⁻ ckit⁻ CD90⁻

CD83 и/или CD1a

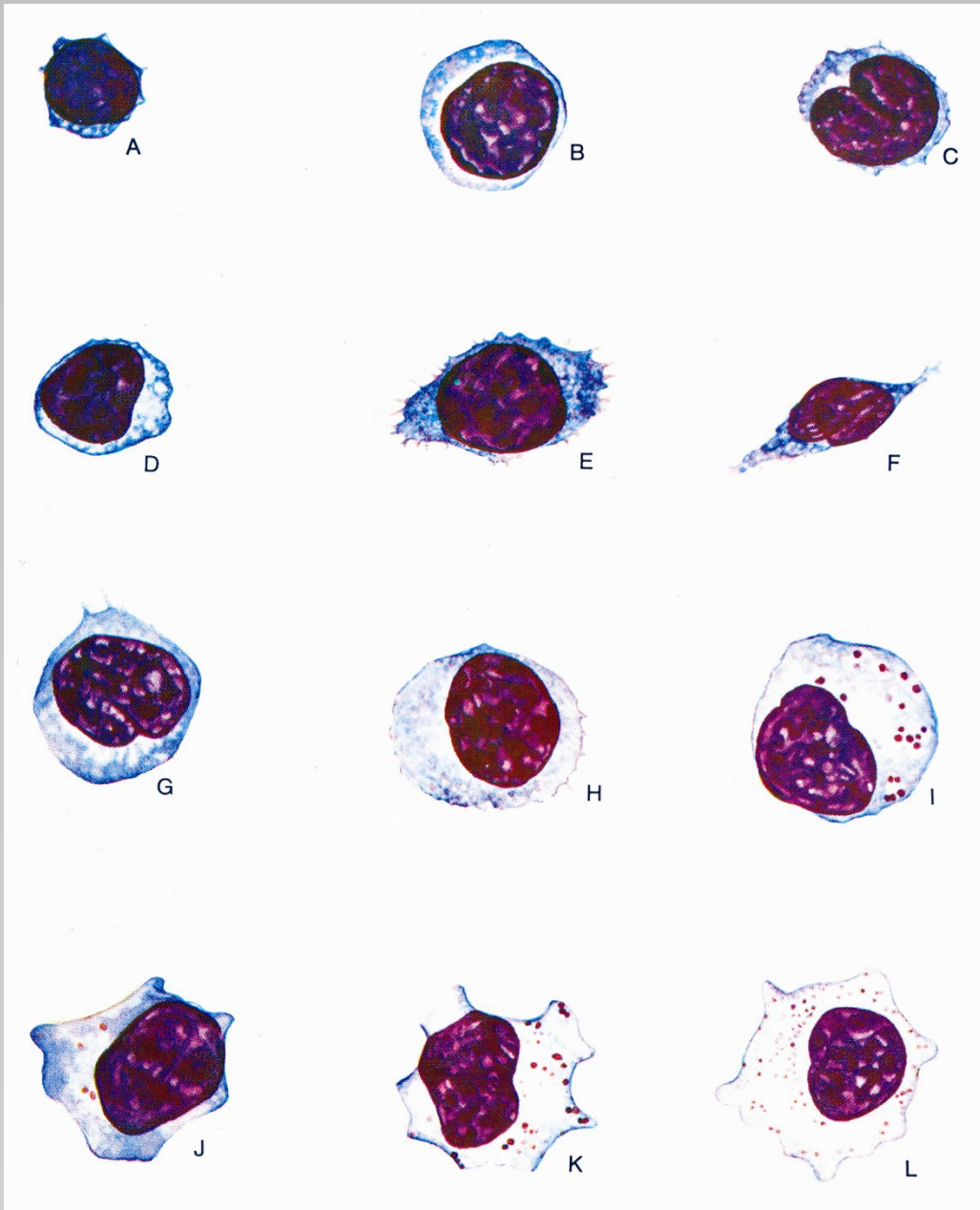


ЛДК

CD34⁺
CD90⁺
«Lin»⁻

«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.

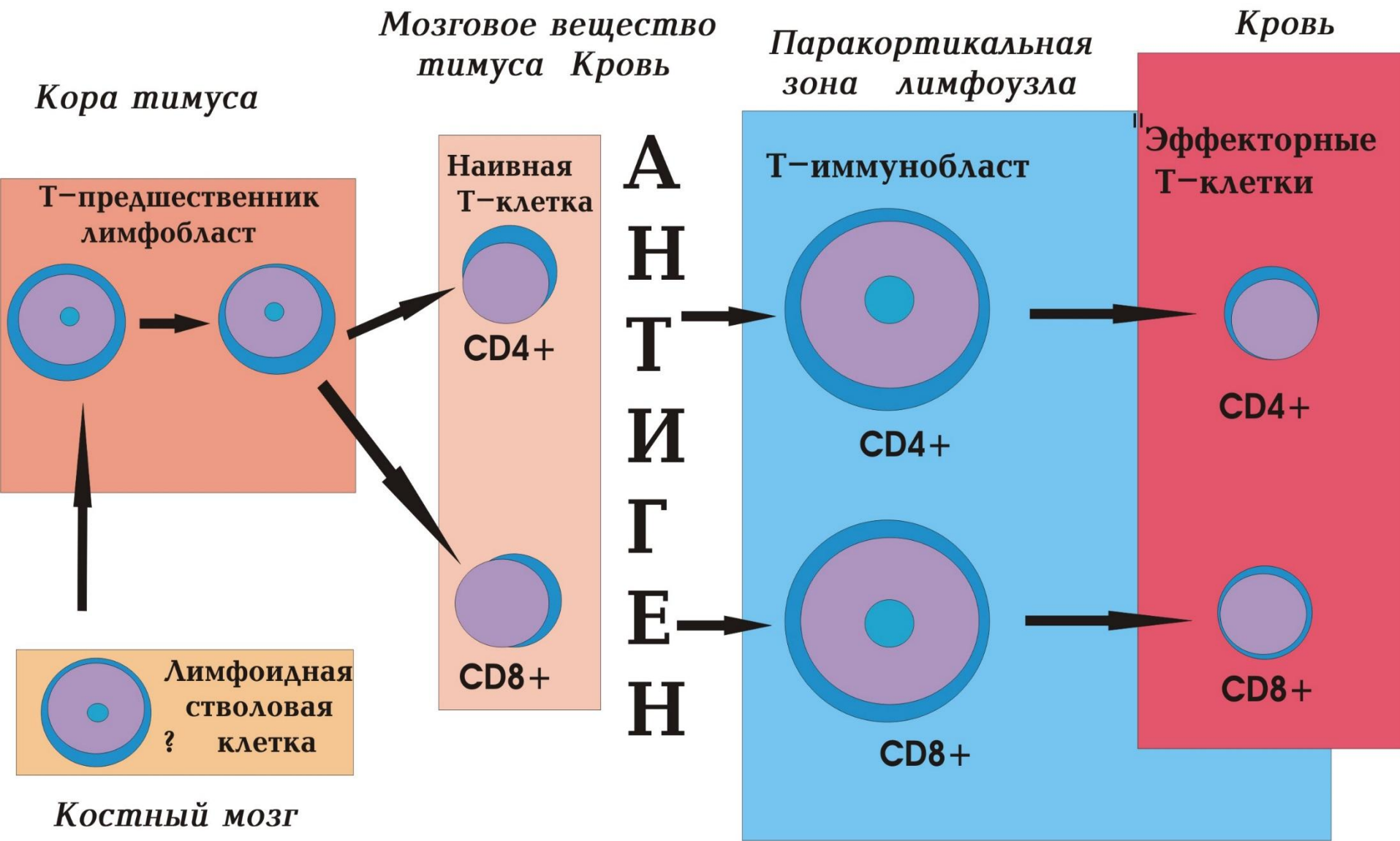
Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе

- **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+, μ -цепь IgM (цитоплазматическая)
- **Незрелые В-лимфоциты** CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD45+, μ -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.

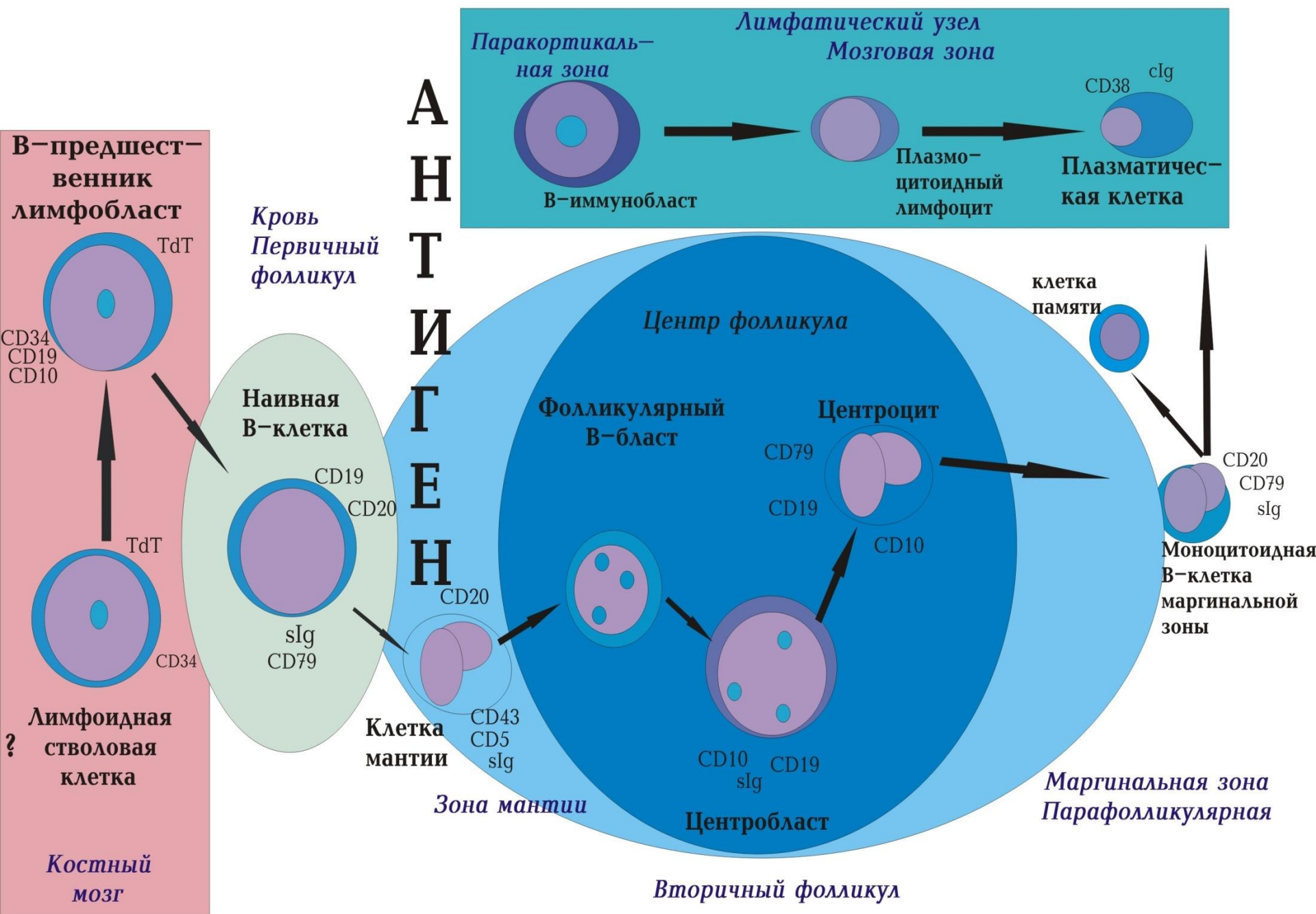
Результаты дифференцировки В-клеток:

- 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)

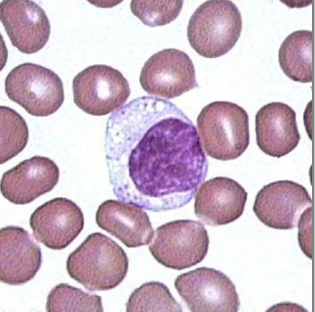


Основные маркеры В-клеток:

CD19, CD20, CD22, CD79a

Естественные киллеры (NK-клетки)

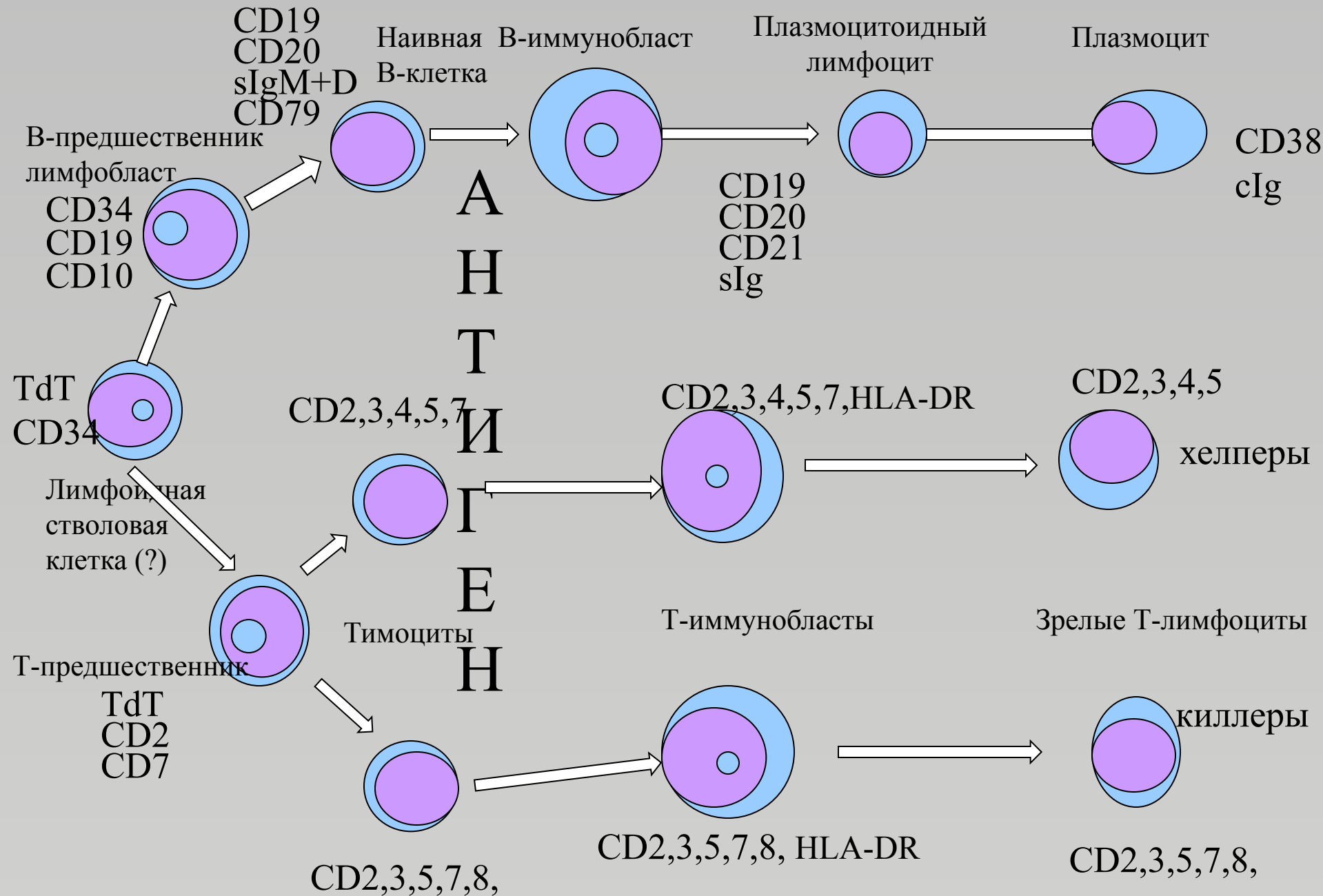
- фракция лимфоцитов, лишенных маркеров Т- и В-клеток.
- Наиболее важными факторами, способствующими дифференцировке естественных киллеров, являются ИЛ-1, ИЛ-2, интерферон.
- Содержание этих клеток наиболее значительно в печени и селезенке, незначительно - в лимфатических узлах, костном мозге, легких,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



Естественные киллеры (NK-клетки)

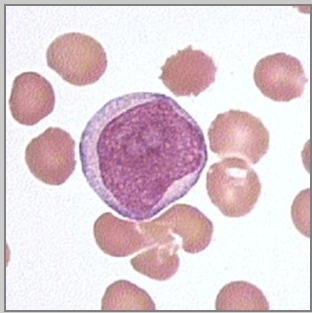
- В периферической крови на долю NK-клеток приходится от 5 до 25% лимфоцитов.
- Морфология этих клеток очень характерна - это большие гранулярные лимфоциты. По размеру они соответствуют большим лимфоцитам (12-15 мкм в диаметре), имеют азурофильные гранулы в цитоплазме, количество и плотность которых 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

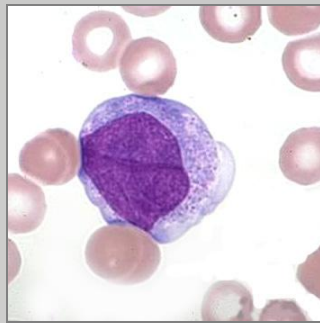


Моноцитопоз

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.



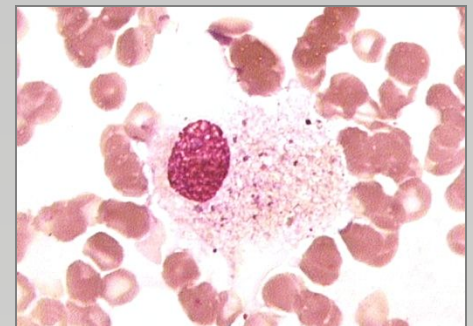
монобласт



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	Монобласты, промоноциты, моноциты
Кровь	Моноциты
Костный мозг, селезенка, лимфоузлы	Макрофаги
Печень	Купферовские клетки
Легкие	Альвеолярные макрофаги
Почки	Мезангиальные клетки
Нервная система	Микроглия
Кости	Остеокласты
Соединительная ткань	Гистиоциты
Серозные полости	Макрофаги
Хроническое воспаление в любой ткани	Эпителиоидные клетки, клетки Лангганса, гигантские клетки инородных тел
Кожа	Клетки Лангерганса
T-зависимые зоны лимфоузлов и селезенки, тимус	Интердигитальные клетки
B-зависимые зоны лимфоузлов и селезенки	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- γ , ФНО- α , КСФ-Г, КСФ-ГМ, КСФ-М, ТФР- β , 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