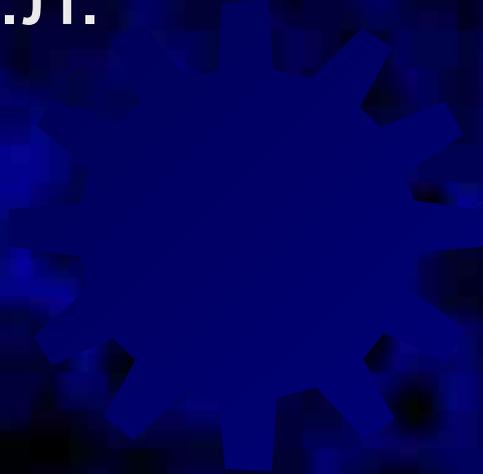


Кроветворение

Раковщик А.Л.



Этапы кроветворения

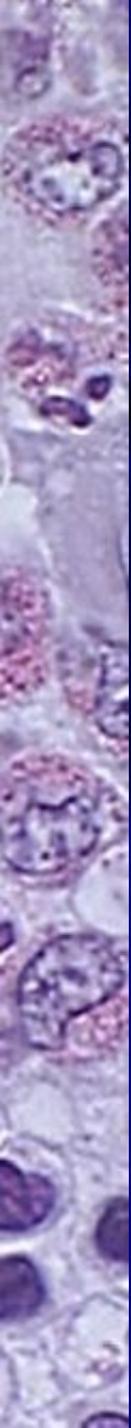
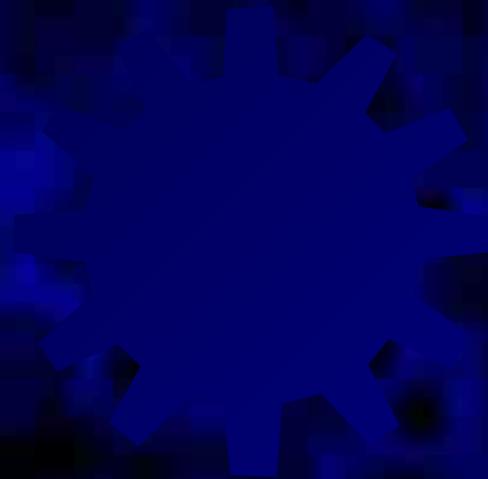
✦ Эмбриональный

- ✦ Процесс эмбрионального гистогенеза системы крови

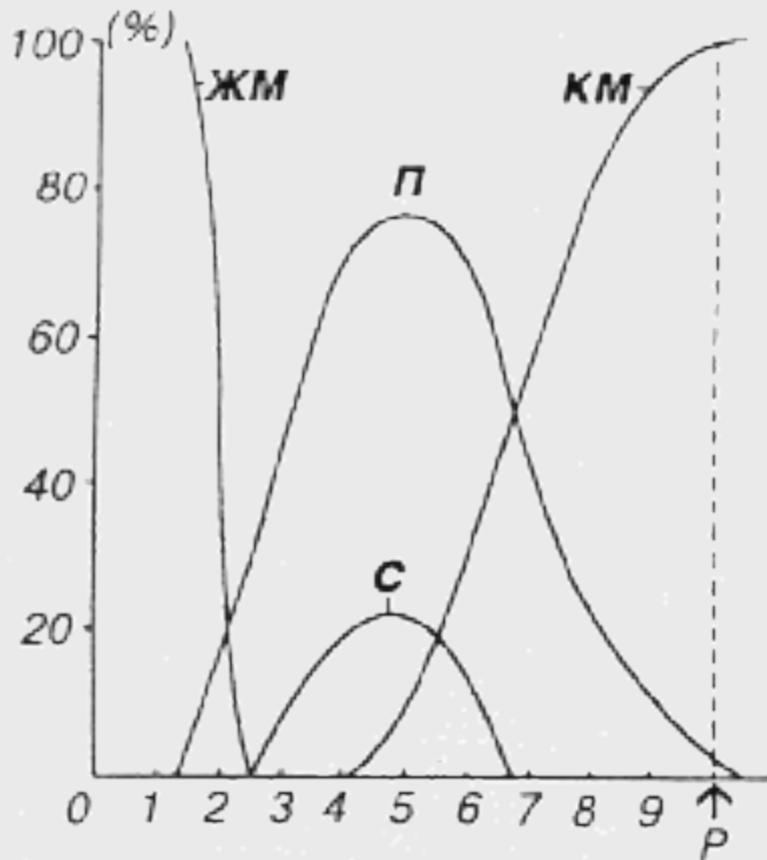
✦ Постэмбриональный

- ✦ Процесс регенерации системы крови

Эмбриональный гемопоэз



Локализация и уровни эмбрионального гемопоэза



Периоды эмбрионального кроветворения:

- Мезобластический

ЖМ — в желточном мешке

- Гепатолиенальный

П — в печени

С — в селезенке

- Медуллярный

КМ — в костном мозге

Кроветворение в желточном мешке (3 – 12 неделя)

Из Sadler T.W. Воспроизведено по Э.Г. Улумбеков, Ю.А. Челышев. Гистология (введение в патологию).
М, – ГЭОТАР, – 1997

Тело зародыша

Сердце

**Желточный
мешок**

**Кровяные
островки**

**Ворсинки
хориона**

Аллантоис

**Ножка
тела**

**Кровеносные
сосуды**



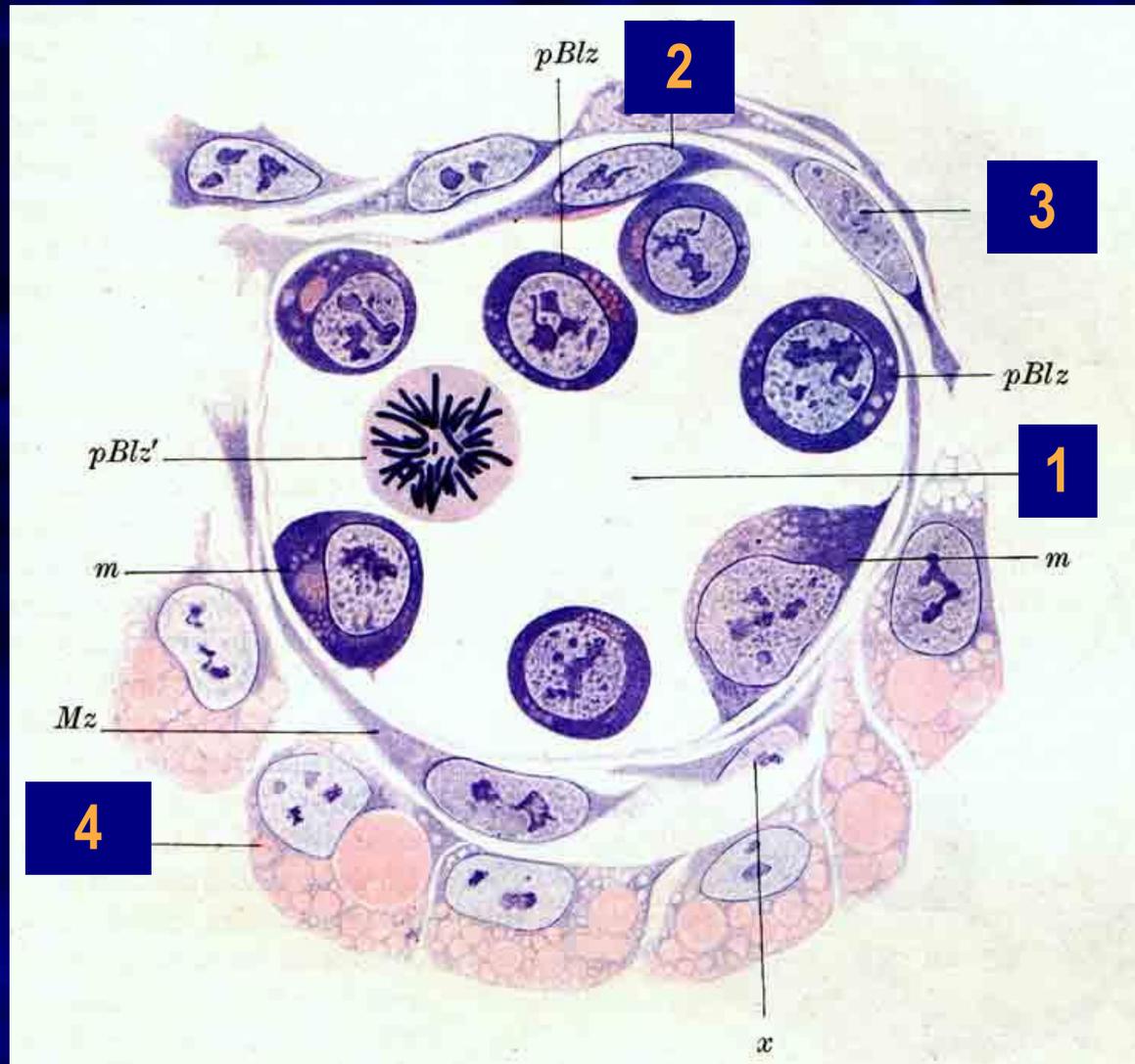
Кровяной островок в желточном мешке

1 – просвет сосуда,
заполненный
кроветворными
клетками

2 – эндотелий

3 – мезенхимные
клетки

4 – энтодерма
желточного
мешка



Дифференцировка клеток кроветворного островка

кроветворный
островок
желточного
мешка

Периферические
клетки

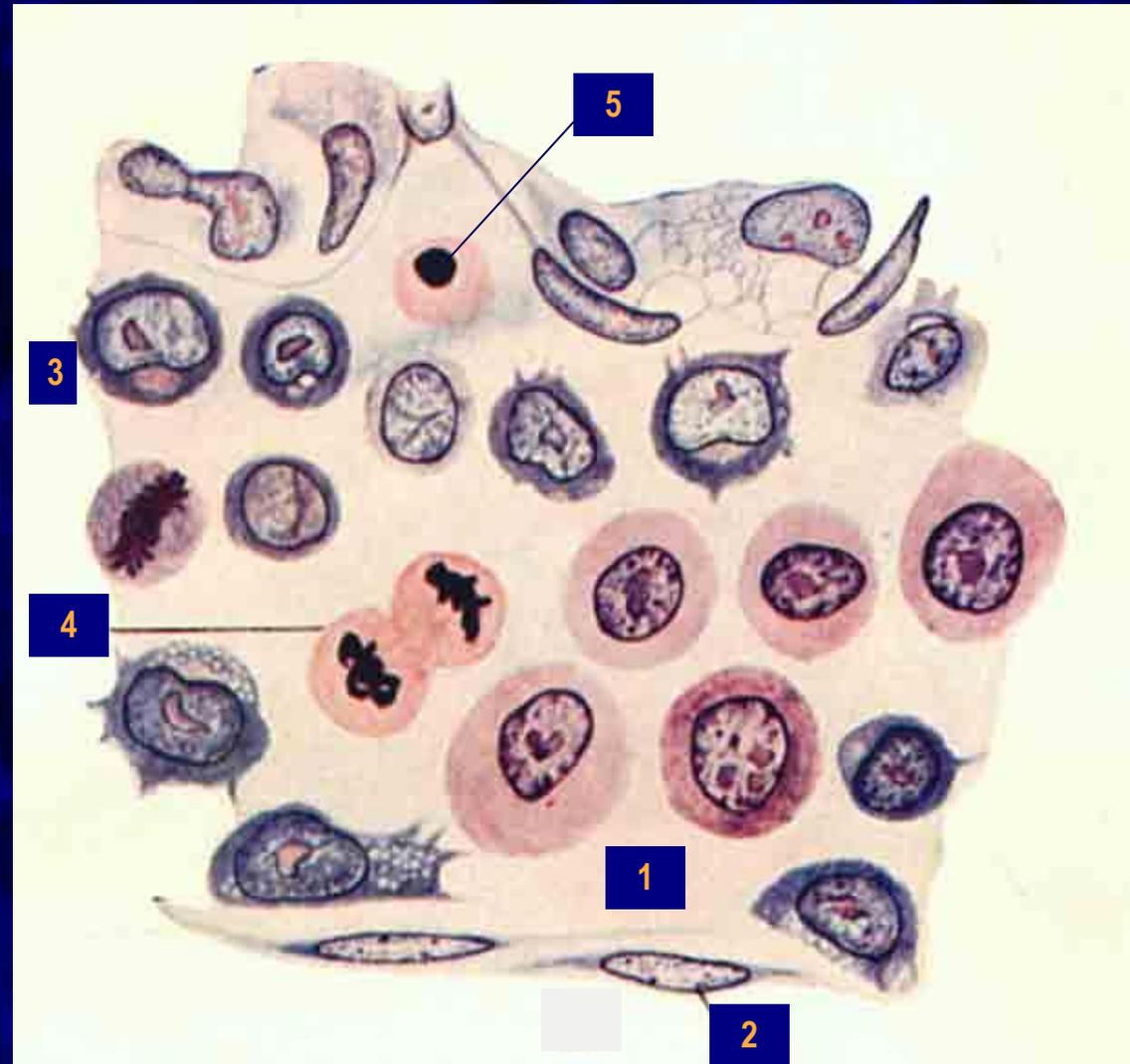
Внутренние
клетки

Эндотелиоциты
стенки
сосуда

Кроветворные
клетки

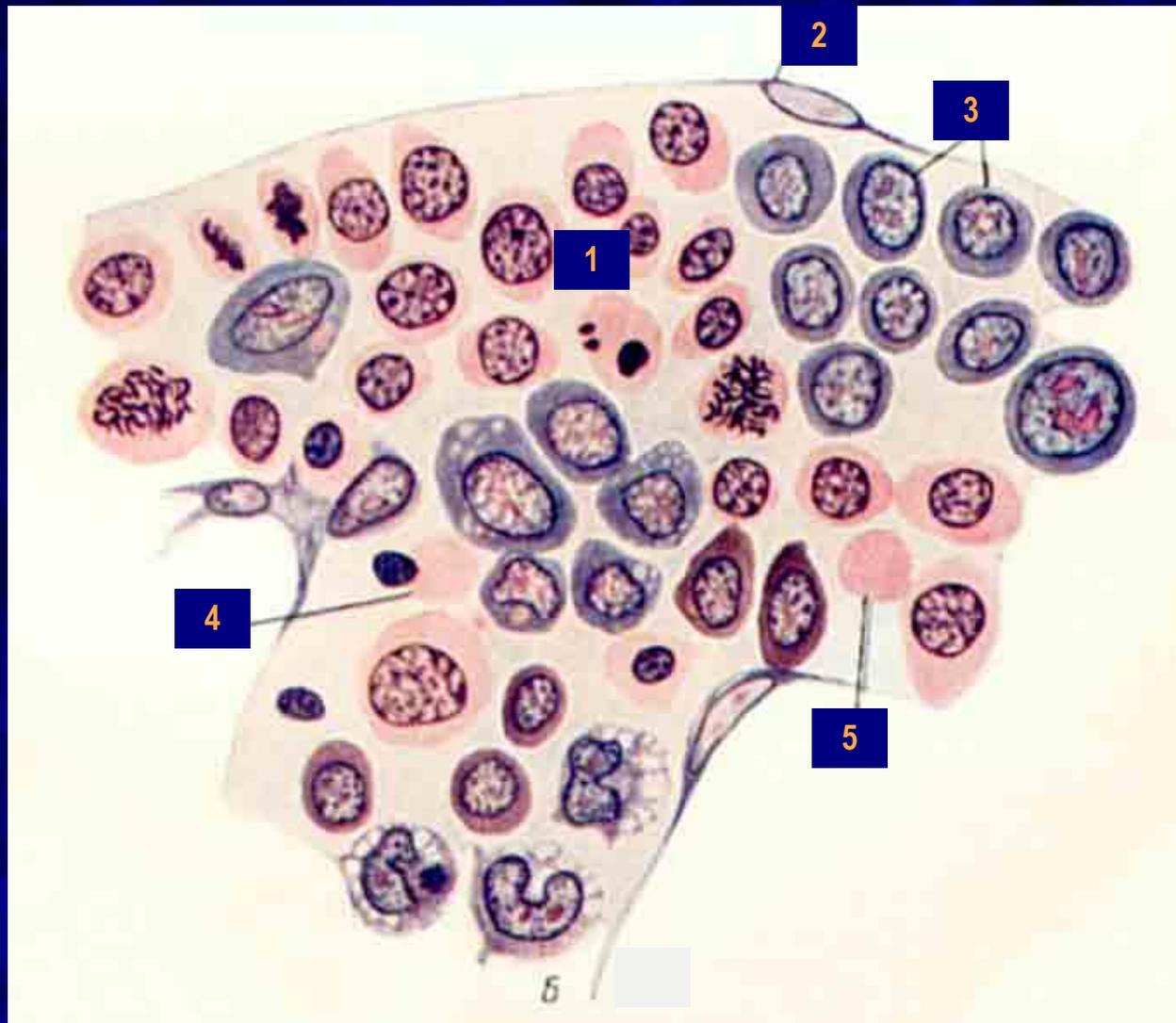
Эритроидное кроветворение в первичном сосуде желточного мешка

- 1 – просвет сосуда, заполненный кроветворными клетками
- 2 – эндотелий
- 3 – первичные кроветворные клетки
- 4 – митоз первичного эритробласта
- 5 – первичный эритроцит



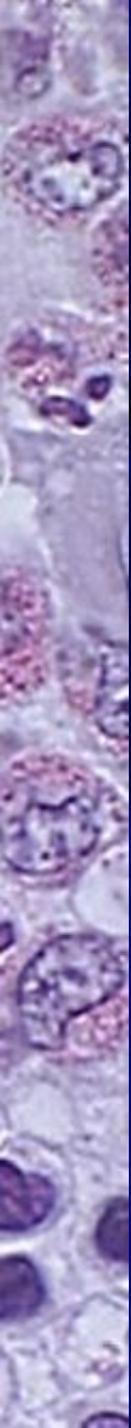
Кроветворение в сосуде желточного мешка

- 1 – просвет сосуда, заполненный кроветворными клетками
- 2 – эндотелий
- 3 – первичные кроветворные клетки
- 4 – выталкивание ядра эритробластом
- 5 – вторичный эритроцит



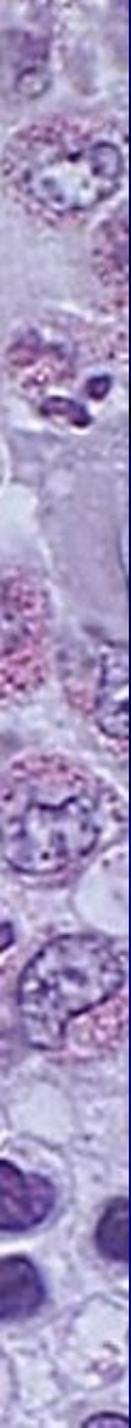
Особенности мезобластического гемопоэза (в желточном мешке)

- ✦ Происходит интраваскулярно
- ✦ Источник кроветворения
 - ✦ Образование эмбриональных СКК (первая генерация СКК)
- ✦ Дифференцировка части кроветворных клеток преимущественно в эритроидном направлении
 - ✦ Преимущественно мегалобластический характер эритропоэза
 - ✦ Образование эмбриональных Hb Gower-1, Hb Gower-2 и фетального (плодного) HbF (гемоглобинов с высоким сродством к кислороду)
- ✦ Микроокружение – эндотелий сосудов желточного мешка



Кроветворение в теле зародыша

- ★ Гепатолиенальный период
(Гепатоспленотимическая стадия)
 - ★ Печень
 - ★ Селезенка
 - ★ Тимус (Вилочковая железа)
- ★ Медуллярный период
 - ★ Красный костный мозг



Возможные источники внутризародышевого гемопоэза

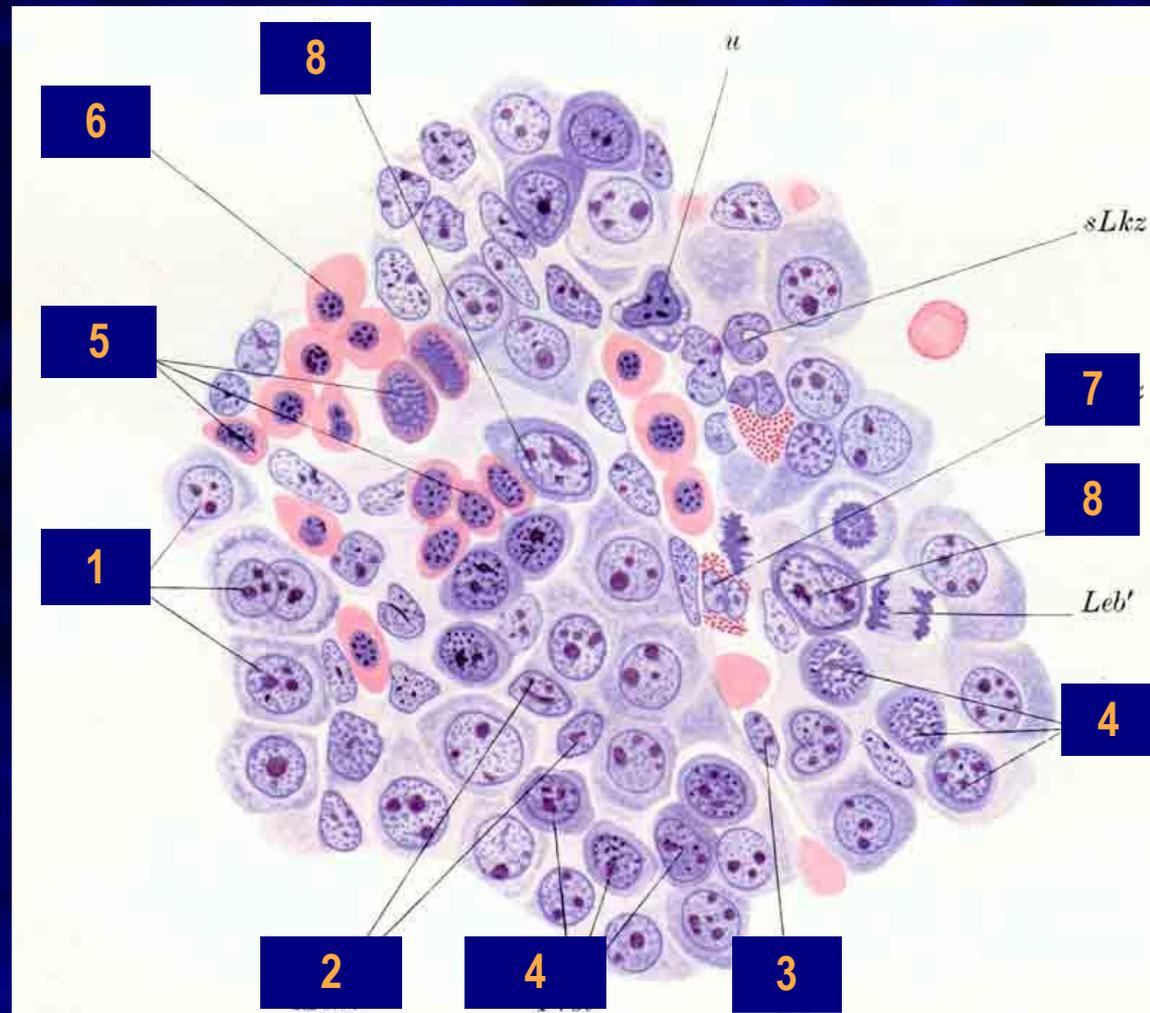
- ★ Колонизация кроветворных плацдармов эмбриональными стволовыми кроветворными клетками из желточного мешка (общепринято)
- ★ Образование ПСКК из парааортальной мезенхимы зародыша (альтернативная гипотеза)

Особенности кроветворения в печени (с 5-6 нд и до рождения)

- ✦ Происходит экстраваскулярно
- ✦ Источник кроветворения
 - ✦ СКК из желточного мешка или СКК из парааортальной мезенхимы (вторая генерация СКК)
- ✦ Универсальное кроветворение. Образуются:
 - ✦ Первичные эритроциты
 - ✦ Вторичные эритроциты
 - ✦ Переключение на синтез фетального HbF
 - ✦ Гранулоциты (Нф, Эоз)
 - ✦ Мегакариоциты □ тромбоциты
 - ✦ Лимфоциты (В-кл и предшественники Т-кл)
- ✦ Микроокружение:
 - ✦ Эндотелиоциты
 - ✦ Фибробластические клетки
 - ✦ Макрофаги
 - ✦ Гепатоциты

Кроветворение в эмбриональной печени

- 1 – гепатоциты
- 2 – клетки мезенхимы
- 3 – эндотелиоциты
- 4, 5 – проэритробласты, полихроматофильные эритробласты
- 6 – первичные эритроциты
- 7 – эозинофильный гранулоцит
- 8 – гемоцитобласт



Особенности кроветворения в селезенке (с 4-8 мес)

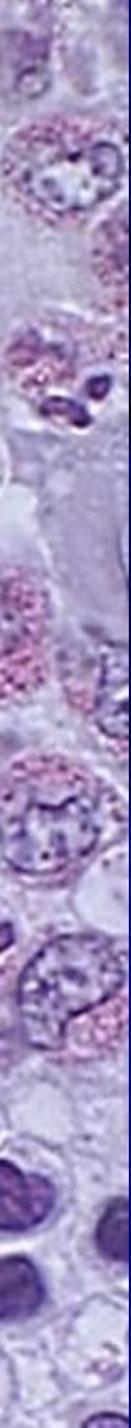
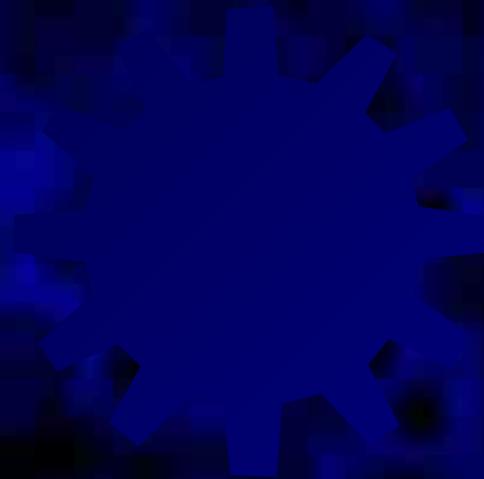
- ✦ Происходит экстраваскулярно
- ✦ Заселяется СКК из печени (вторая генерация СКК)
- ✦ Универсальный орган кроветворения
 - ✦ Преобладает эритропоэз
 - ✦ Образуется небольшое количество гранулоцитов и тромбоцитов
- ✦ В конце эмбрионального периода переключается на лимфопоэз

Особенности кроветворения в тимусе (с 7-8 нд)

- ✦ Заселяется СКК
- ✦ Формируется как центральный орган лимфопоэза
 - ✦ Антигеннезависимая дифференцировка Т-кл
 - ✦ Отмечаются отдельные очаги миелопоэза



Постэмбриональный гемопоз



Значение постэмбрионального гемопоэза

- ★ Обеспечивает регенерацию форменных элементов крови
 - ★ **В норме** – физиологическая регенерация (процесс обновления, замены форменных элементов)
 - ★ **При патологии** (кровопотери, интоксикация) – репаративная регенерация (возмещение форменных элементов взамен потерянных)

Локализация процессов постэмбрионального гемопоэза

- ★ Миелоидное и лимфоидное (универсальное)
 - ★ Красный костный мозг
- ★ Лимфоидное
 - ★ Вилочковая железа (тимус)
 - ★ Лимфатические узлы
 - ★ Селезенка
 - ★ Скопления лимфоидной ткани по ходу ЖКТ, ВП и УГТ
- ★ Экстрамедулярное кроветворение (патология)
 - ★ Печень
 - ★ Селезенка
 - ★ Лимфатические узлы

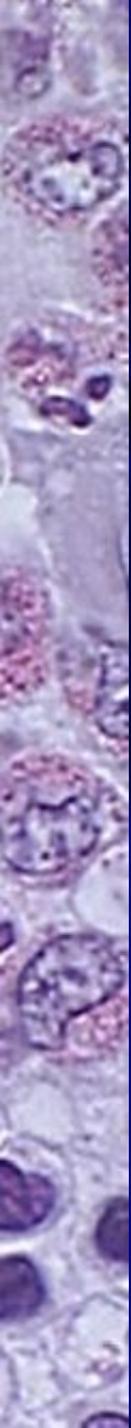
Тканевая специфичность постэмбрионального гемопоэза

★ Миелоидная ткань

- ★ Ретикулярная соединительная ткань, заселенная кроветворными клетками эритроидного, тромбоцитарного, гранулоцитарного и моноцитарного ростков кроветворения

★ Лимфоидная ткань

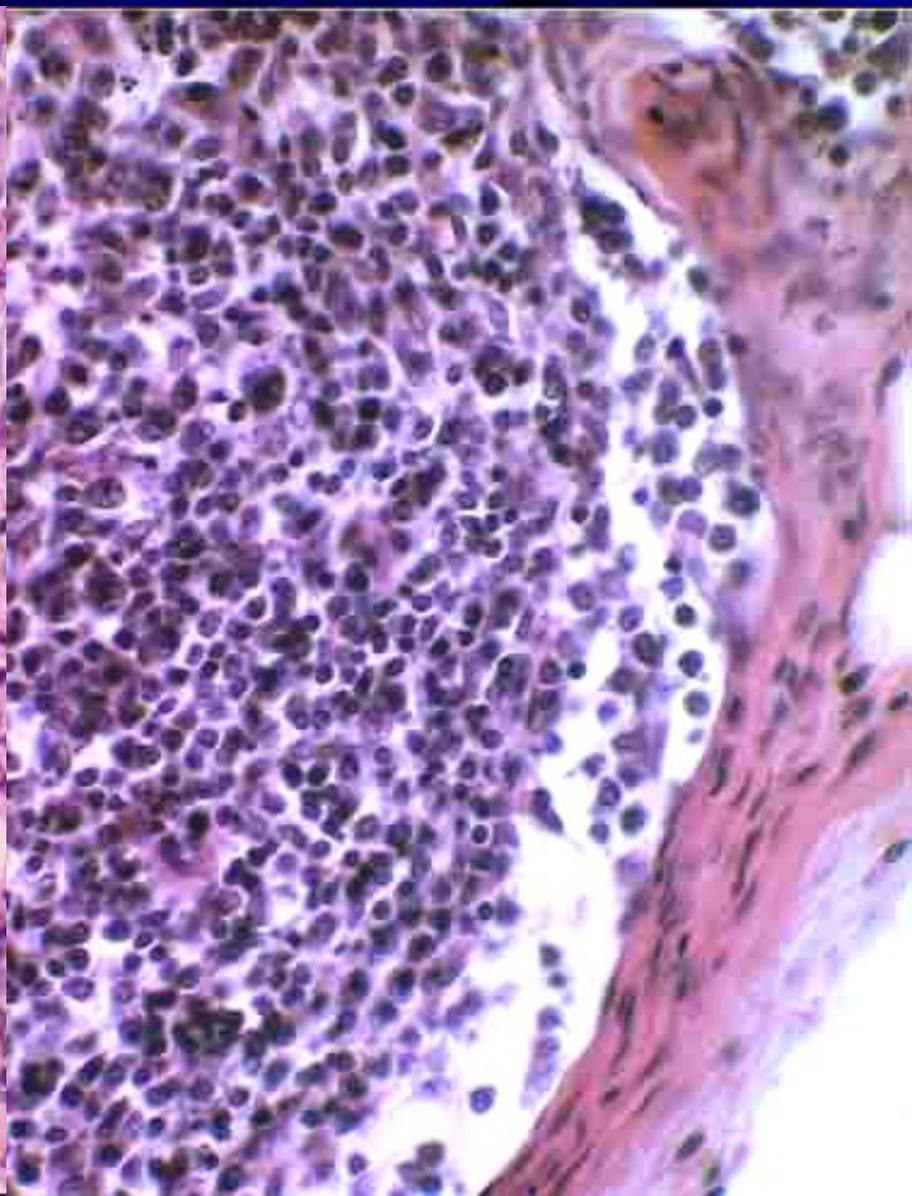
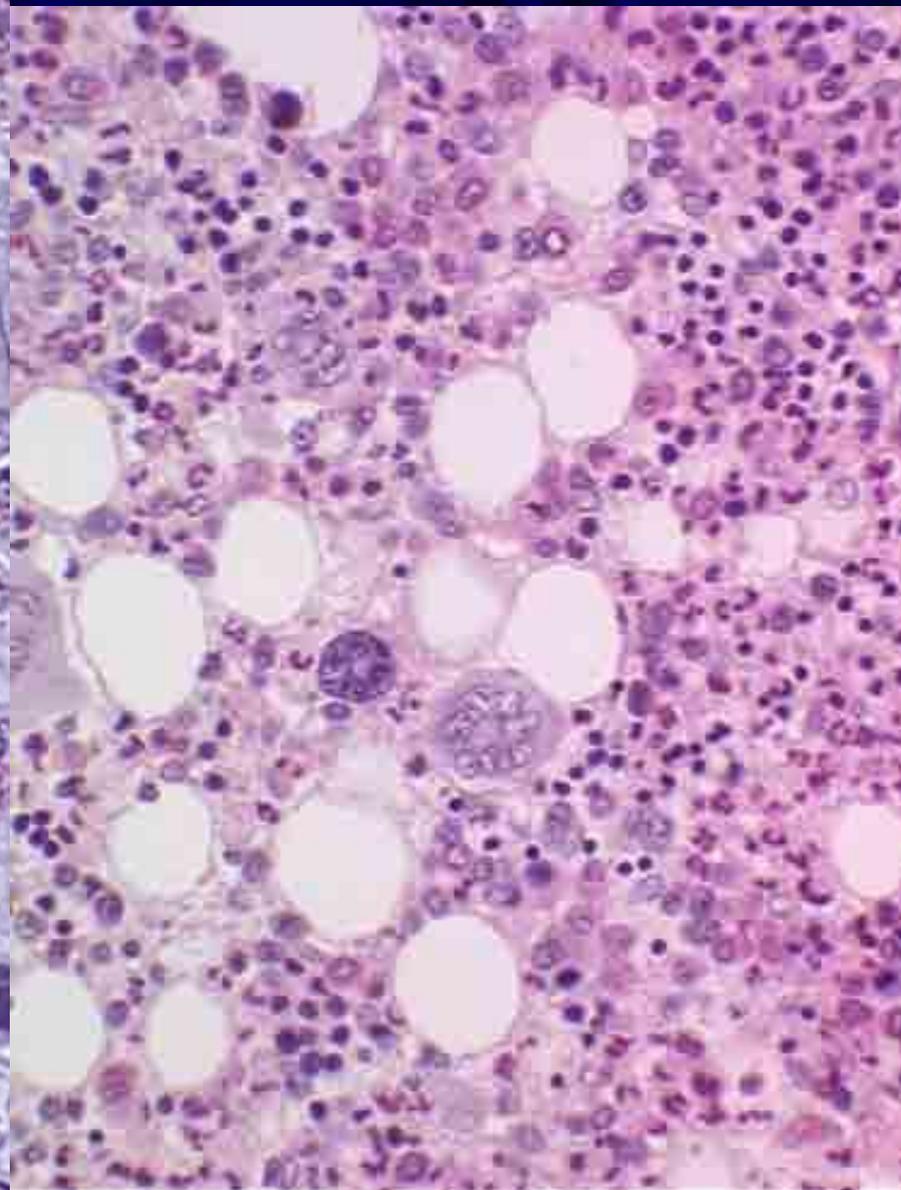
- ★ Ретикулярная соединительная ткань, заселенная лимфоидными клетками



Гемопоэтические ткани

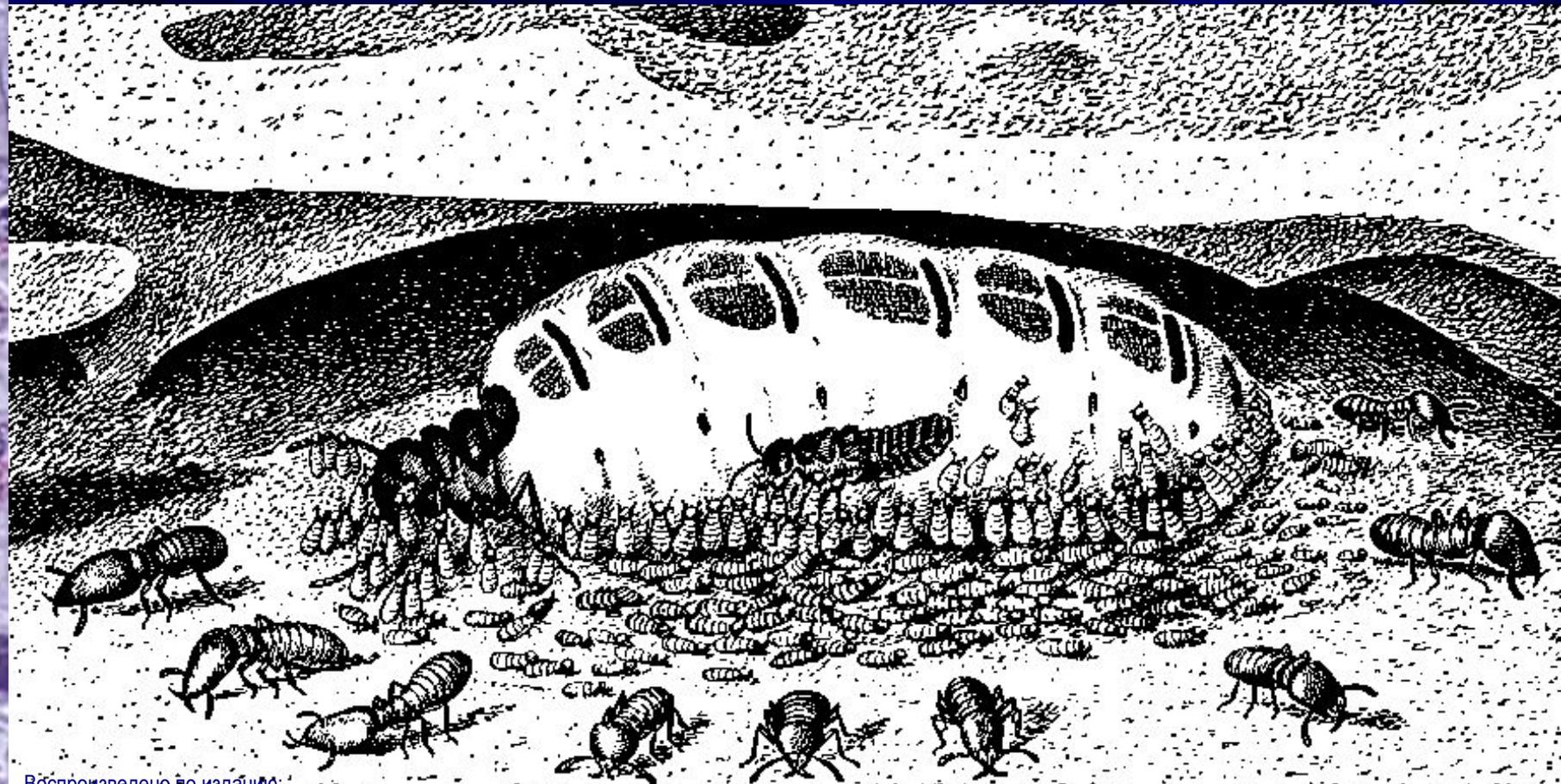
Миелоидная

Лимфоидная



Проблема стволовой клетки крови

Самка термитов в окружении рабочих



Воспроизведено по изданию:
Жизнь животных, т. 3. – Просвещение, М., 1969

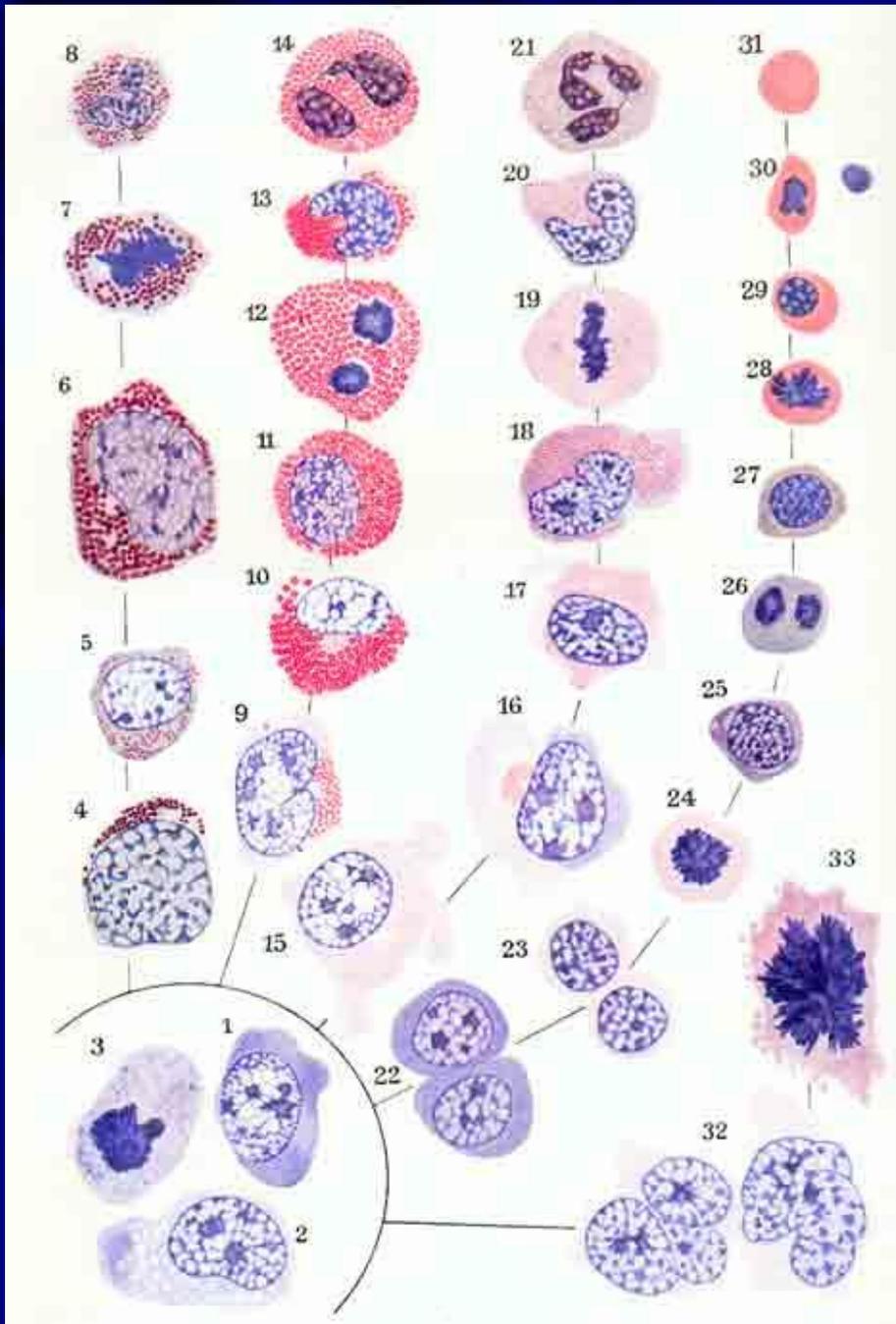
Стволовая кроветворная клетка – основа поддержания кроветворения

- ★ Полифилитическая концепция
П. Эрлих
- ★ Монофилитическая концепция А.А.
Максимов

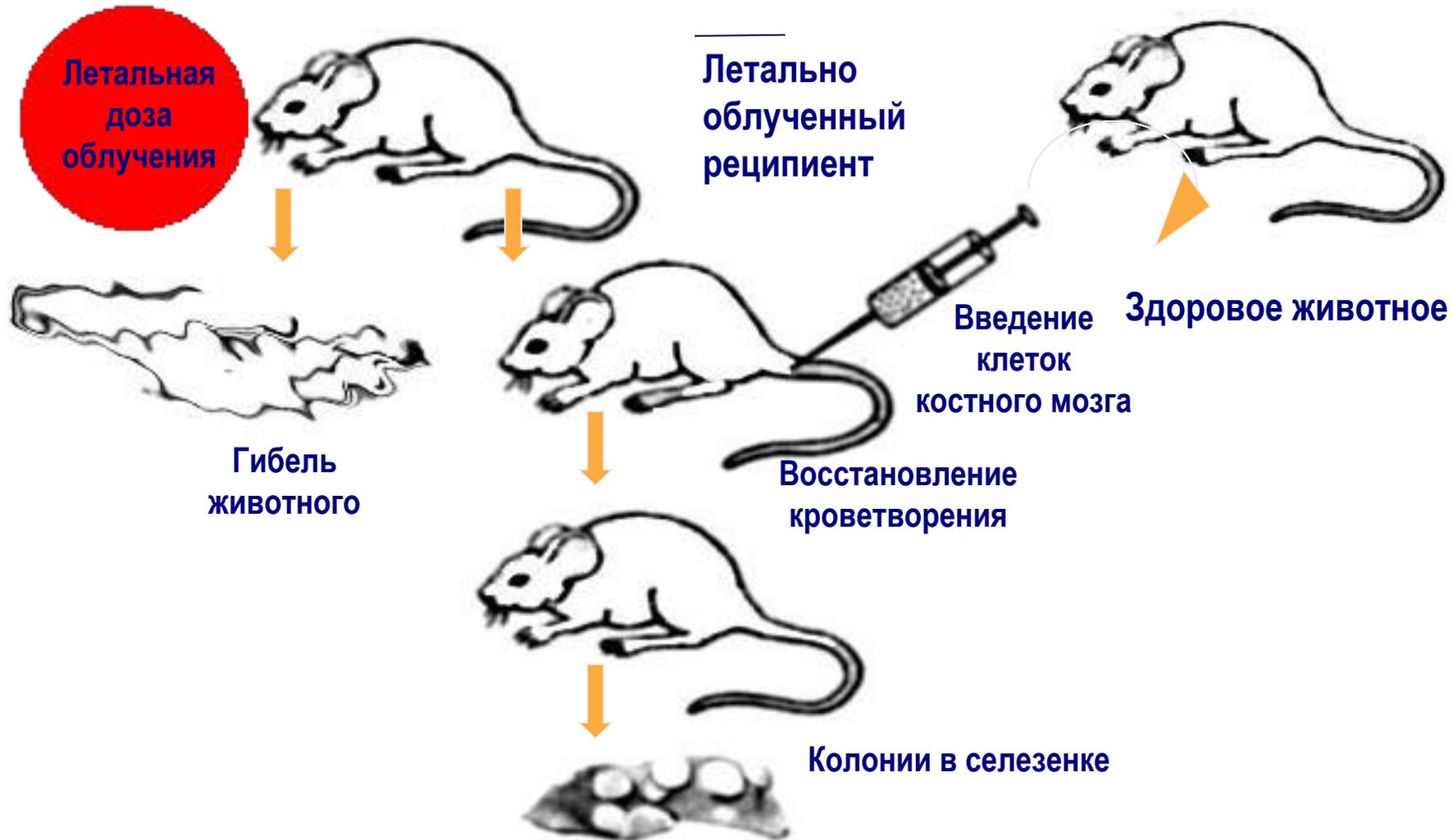


Схема крововетворения по А.А. Максимову

Maximov A. 1927. Воспроизведено по изданию:
Die Gewebe, erster teil, Berlin, 1927

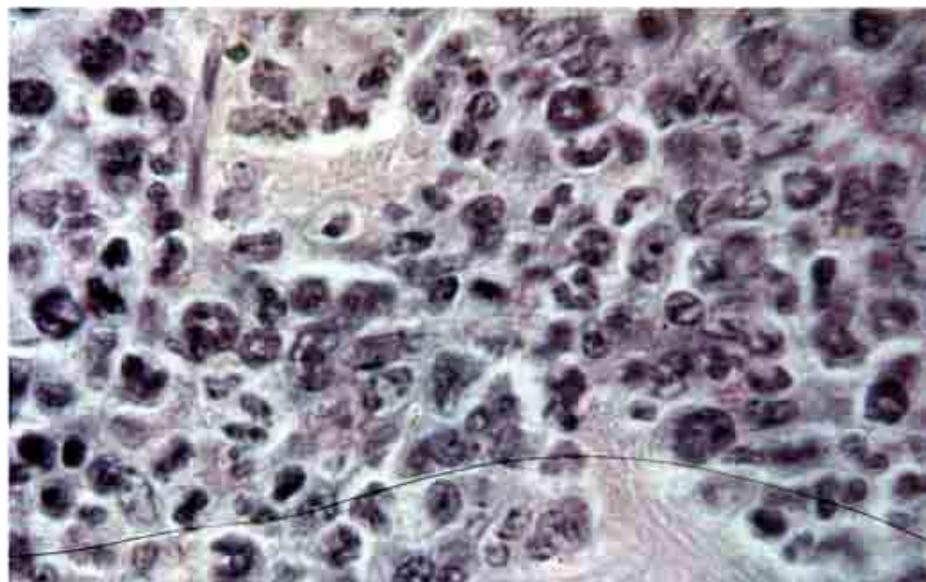
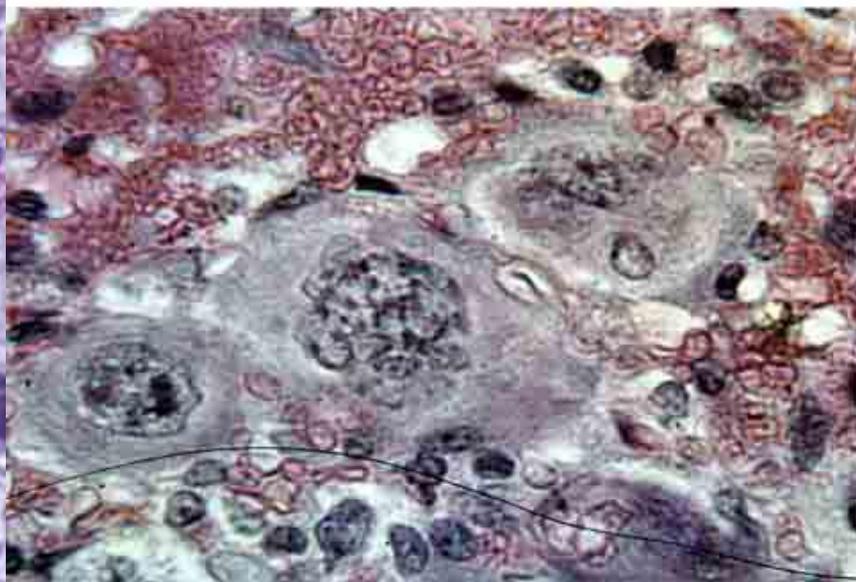
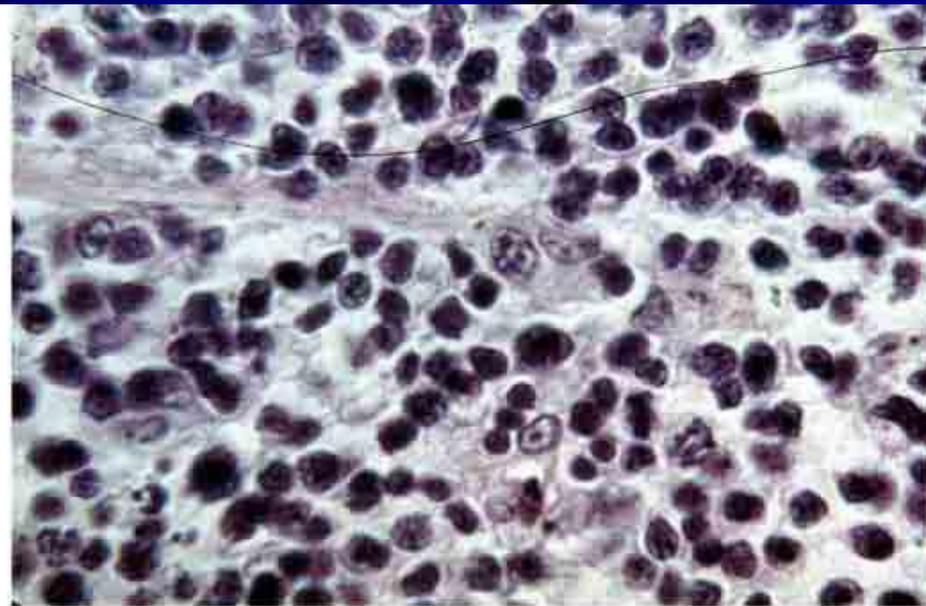


Подтверждение монофилитической гипотезы (Till & McCullch 1961)

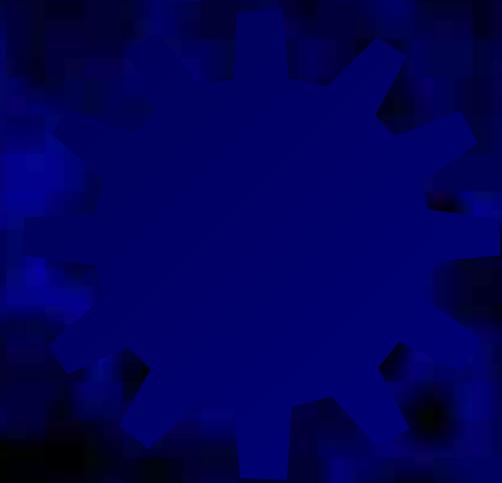


Кроветворные колонии

© Фото А.Л. Раковщик



Свойства популяции ПСКК



Свойства плюрипотентных стволовых кроветворных клеток

- ✦ Отсутствие признаков специфической дифференцировки ПСКК
- ✦ Плюрипотентность (полипотентность), способность дифференцироваться в любом из гемопоэтических направлений
- ✦ Высокий пролиферативный потенциал
- ✦ Низкая митотическая активность
- ✦ Способность к неограниченному самоподдержанию популяции ПСКК (?)

Неистощимость популяции ПСКК

Модель самоподдержания популяции ПСКК

- ★ ПСКК при делении могут давать новые ПСКК, что обеспечивает репопуляцию и неизменность объема популяции ПСКК в течение жизни



Модель клональной сукцессии (смены клонов)

- ★ Популяция ПСКК не способна к безграничному самоподдержанию
- ★ Популяция ПСКК неоднородна по «возрасту»
- ★ «Старение» ПСКК приводит к снижению пролиферативного потенциала и выходу в дифференцировку
- ★ Каждая ПСКК дает огромный клон кроветворных клеток, которые поддерживают кроветворение в течение определенного периода времени
- ★ В течение жизни происходит смена клонов кроветворных клеток
- ★ Запаса ПСКК хватает на всю жизнь организма

Проблема идентификации ПСКК

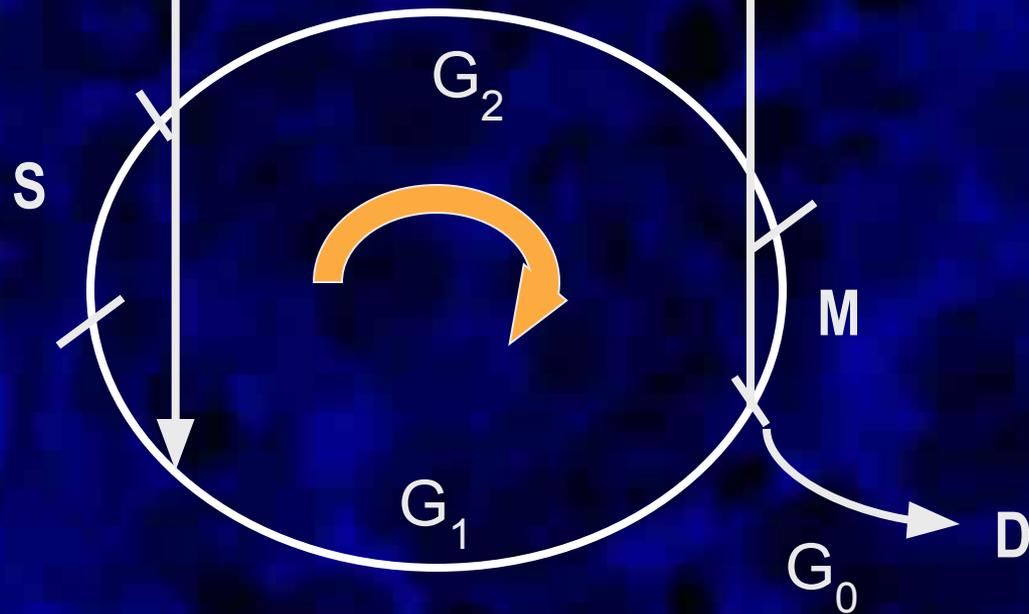
- ✦ Попытки морфологической идентификации
 - ✦ Морфология малых темных лимфоцитов
- ✦ Антигенная идентификация
 - ✦ CD 34+ клетки

CD – англ. cluster of differentiation

Выявляются иммуноцитохимически при помощи меченных моноклональных антител

Особенности жизненного цикла ПСКК

- ✦ Состояние покоя, временного выхода из цикла, нахождение в G_0
- ✦ Медленное прохождение жизненного цикла (5 – 10 сут)



Выбор ПСКК

- ★ Самоподдержание, или дифференцировка?
- ★ Направление дальнейшей дифференцировки



Основные модели контроля ПСКК

- ★ Стохастическая
(вероятностная) модель
- ★ Модель (ГИМ)
Гемопозэ
Индукцирующего
Микроокружения
- ★ Гуморальная модель

Стохастическая модель регуляции ПСКК

- ✦ Процессы самоподдержания ПСКК или выхода ПСКК в дифференцировку определяются внутриклеточными механизмами на уровне клеточного генома
- ✦ Выход ПСКК в дифференцировку является случайным вероятностным процессом, что обеспечивает стабильность системы
- ✦ Генетические механизмы обеспечивают вероятность сохранения ПСКК в стволовом отделе не менее чем в 60% случаев при их делении

Гипотеза ГИМ

- ✦ Процессы кроветворения контролируются локально микроокружением
- ✦ Микроокружение – совокупность структур и условий, которые необходимы для нормального существования и специфической дифференцировки кроветворных клеток
- ✦ Микроокружение формируется преимущественно стромой (основой) кроветворных органов
- ✦ Контроль ПСКК осуществляется локально за счет контактных взаимодействий с элементами микроокружения
- ✦ Кроветворное микроокружение имеет органную и региональную специфику

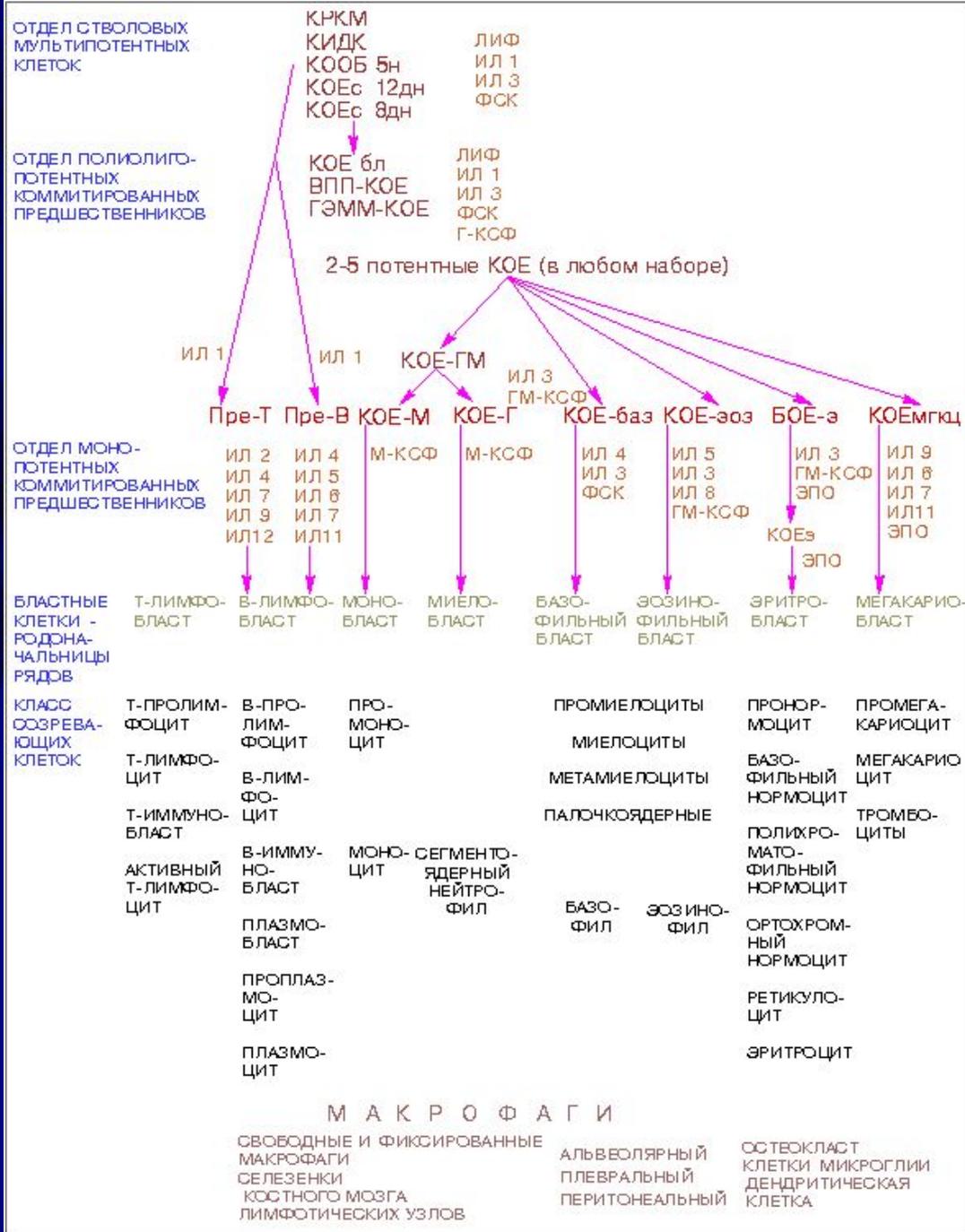
Гипотеза «ниш» (Schofield R.)

- ✦ Микроокружение формирует ниши для ПСКК
- ✦ ПСКК сохраняет свойства стволовой клетки только если она находится в «нише»
- ✦ Объем «ниш» ограничен
- ✦ При выходе из «ниши» клетка теряет свойства стволовой и подвергается коммитации и необратимо выходит в дифференцировку

Гуморальная гипотеза

- ✦ Процессы гемопоэза регулируются дистантно гуморальным способом
- ✦ Гуморальные факторы могут воздействовать на клетки, которые имеют рецепторы данного фактора
- ✦ Гуморальные факторы (ФСК, ИЛ-3) могут стимулировать выход ПСКК в дифференцировку, но не определяют ее направления
- ✦ Основное значение гуморальная регуляция имеет в транзиторном отделе гемопоэтической системы (ИЛ, КСФ, ЭПО)

Гуморальный контроль кроветворения



ФСК – фактор стволовой клетки

ИЛ – интерлейкин

ЛИФ – лимфома ингибирующий фактор

КСФ – колониестимулирующий фактор

ЭПО – эритропоэтин

Воробьев А.И., Дризе М.И., Чертков И.Л.

Схема кроветворения: 1995.

Проблемы гематологии и переливания крови

– 1995, – 1, №1, с 7-14.

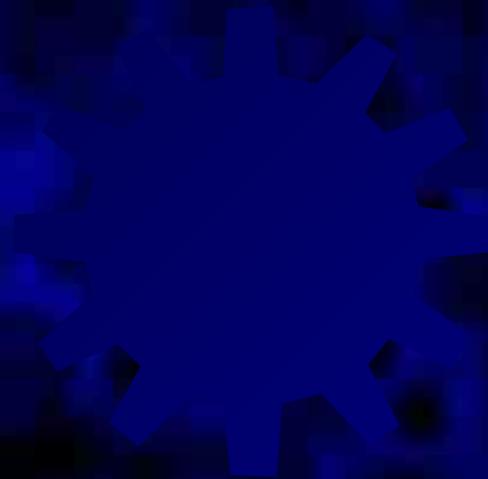
Источники получения ПСКК для исследований и клинического применения

- ★ Костномозговые ПСКК
 - ★ Пункция костного мозга
- ★ Стволовые клетки (CD 34+) пуповинной крови
 - ★ Сбор пуповинной крови при рождении ребенка

ПСКК и эмбриональные СК

- ✦ ПСКК являются потомками ЭСК
- ✦ Данные о возможности дифференцировки костномозговых СК в некроветворном направлении
- ✦ Гипотеза А.А.Максимова о мезенхимном резерве организма в свете новых экспериментальных данных
- ✦ Расширение дифференцировочных потенций – возможное следствие нефизиологических манипуляций над ПСКК и/или результат снятия контролирующего влияния организма

Организация кроветворной системы



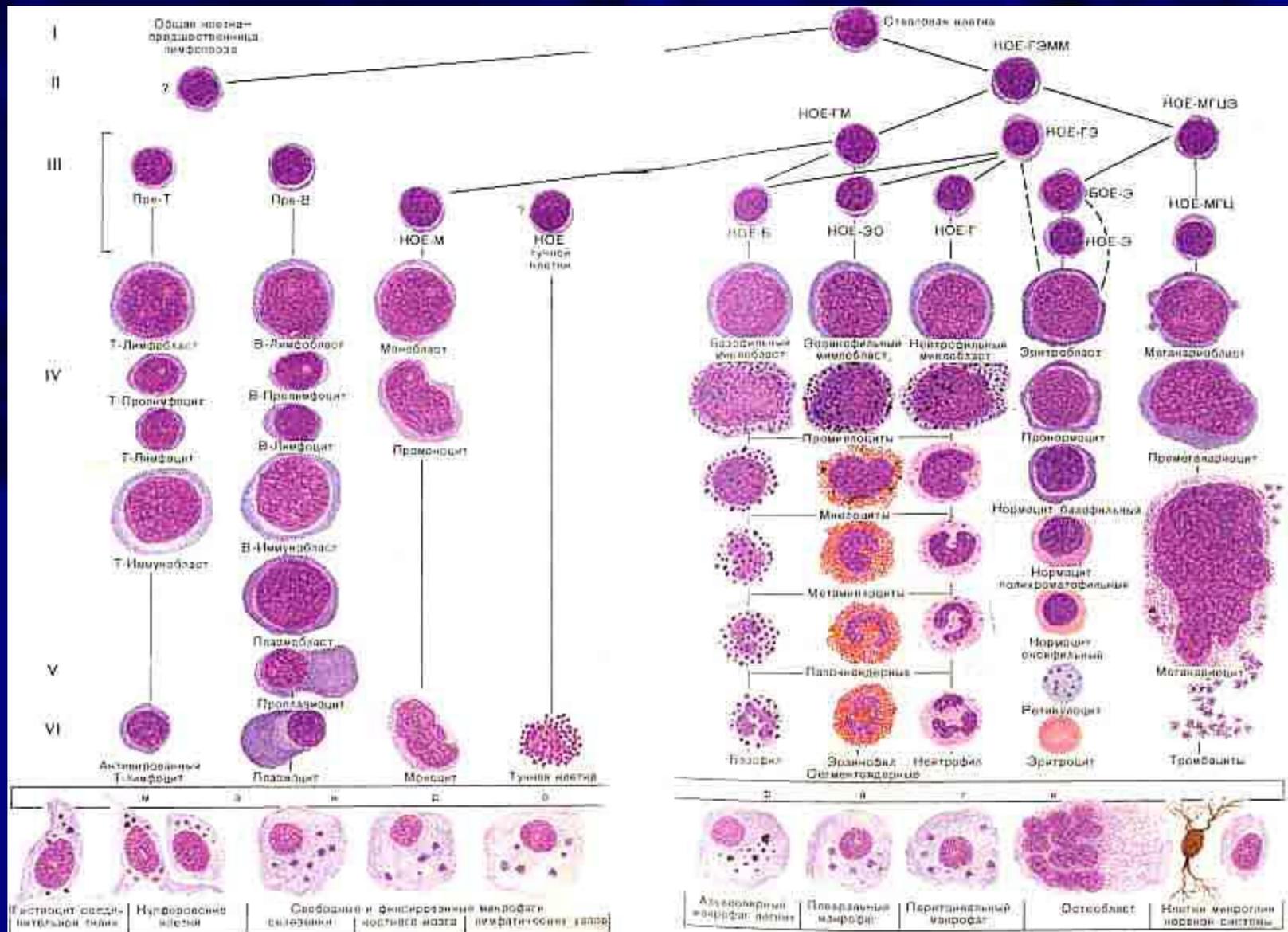
Основные процессы в развитии кроветворных клеток

- ✦ **Коммитирование** – процесс ограничения потенций развития
- ✦ **Детерминация** – процесс выбора клеточной системой одного из нескольких направлений развития
- ✦ **Дифференцировка** – качественный процесс геномного программирования клеток (репрессия и активация генов), приводящий к специализации клеток в определенном направлении (появление специфических рецепторов и маркеров клеточной поверхности, специфические синтезы в цитоплазме)
- ✦ **Созревание** – процесс количественных изменений структур клеток, ведущий к формированию зрелых функционирующих форм (изменение морфологии ядра, накопление специфических цитоплазматических структур, изменение размеров клеток)

Организация камбиальной системы крови у млекопитающих

Отдел		Вид клеток	Свойства и функции клеток
I	Стволовой	ПСКК, и СКК разного «возраста»	Самоподдержание, коммитирование
II-a	Транзиторный	Полустволовые, и др. полипотентные кроветворные клетки	Ограниченное самоподдержание, коммитирование
II-b		Унипотентные предшественники	Ограниченное самоподдержание
II-c		Бласты и морфологически распознаваемые	Пролиферация и дифференцировка Созревание
III	Функциональный	Зрелые форменные элементы крови	Функционирование

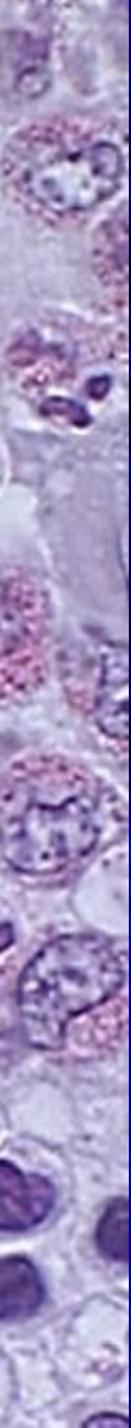
Постэмбриональный гемопоэз



Приношу извинения авторам схемы. Буду признателен тем, кто сообщит сведения об авторах.

Ростки кроветворения (диффероны)

- ★ Костномозговое кроветворение
 - ★ Эритроидное
 - ★ Мегакариоцитарное (тромбоцитарное)
 - ★ Гранулоцитарное
 - ★ Нейтрофильное
 - ★ Эозинофильное
 - ★ Базофильное
 - ★ Моноцитарное
- ★ Лимфоидное кроветворение
 - ★ Т-клеточное
 - ★ В-клеточное
 - ★ НК-клеточное



Выводы

- ✦ Кроветворение – сложный многостадийный процесс образования и развития кроветворных клеток, который приводит к появлению зрелых форменных элементов крови
- ✦ Каждая стадия кроветворения характеризуется особенностями кроветворных клеток и процессов регуляции
- ✦ Нарушение процессов кроветворения приводит к тяжелым патологиям, многие из которых не совместимы с жизнью
- ✦ Изучение кроветворения необходимо для лечения заболеваний, которые связаны с нарушением процесса гемопоэза