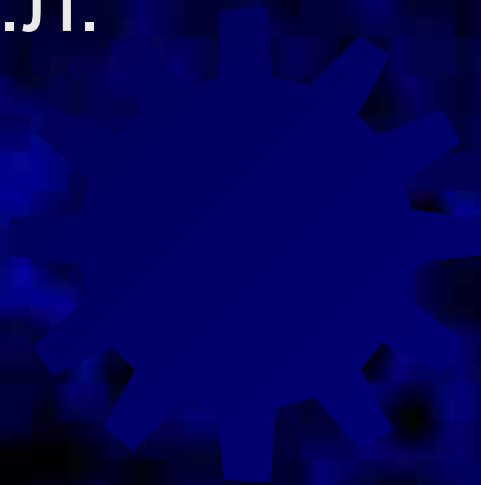


# Кроветворение

Раковщик А.Л.



# Этапы кроветворения

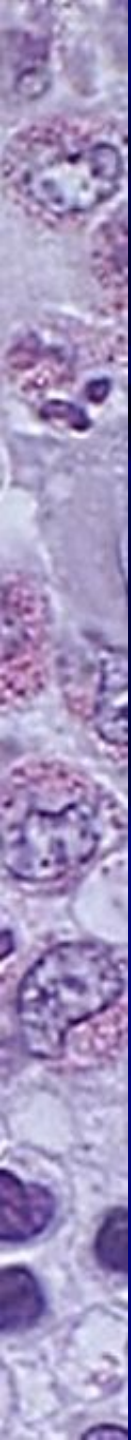
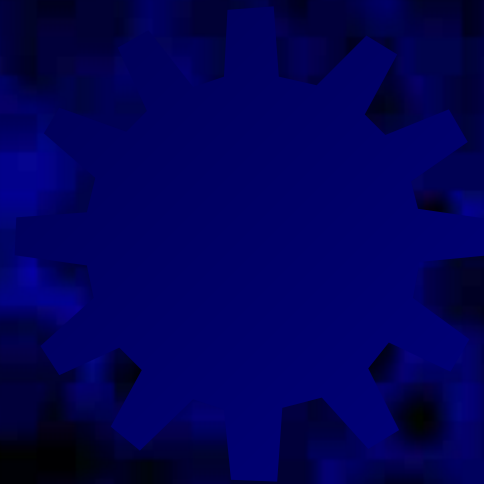
## ✦ Эмбриональный

- ✦ Процесс эмбрионального гистогенеза системы крови

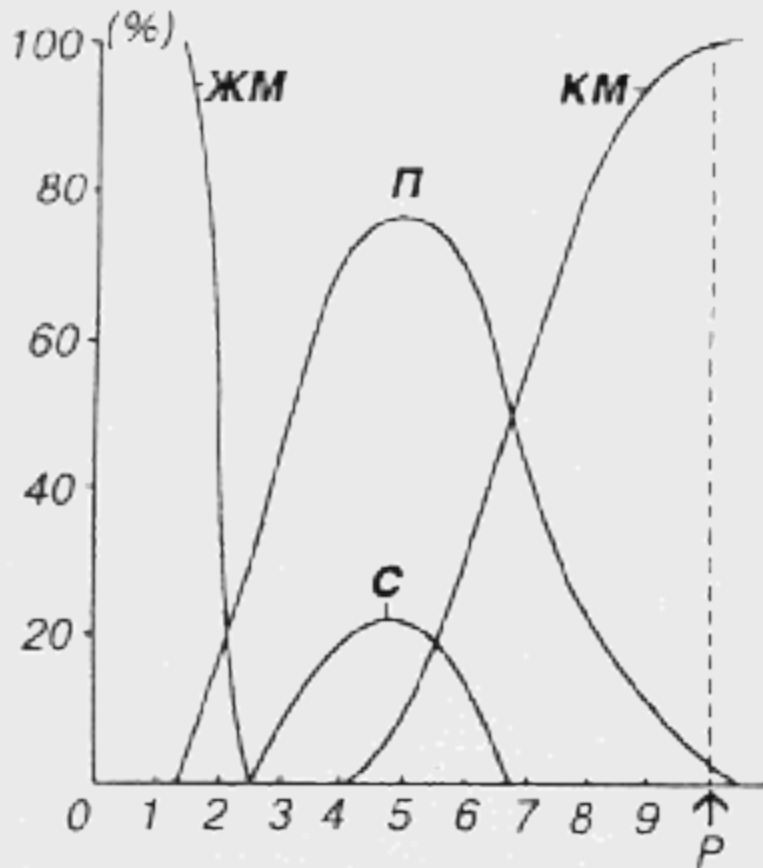
## ✦ Постэмбриональный

- ✦ 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

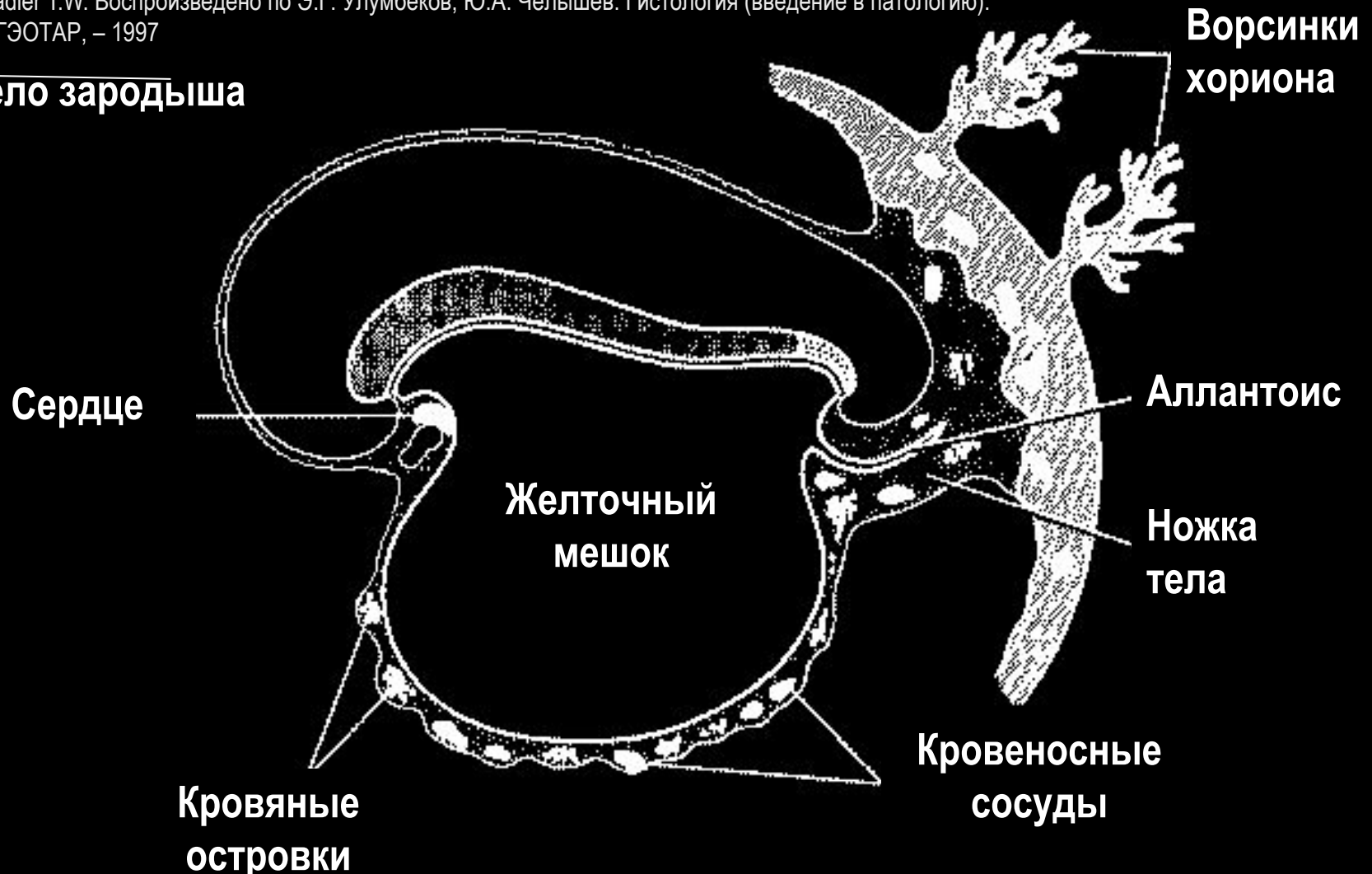
- Медуллярный

**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**



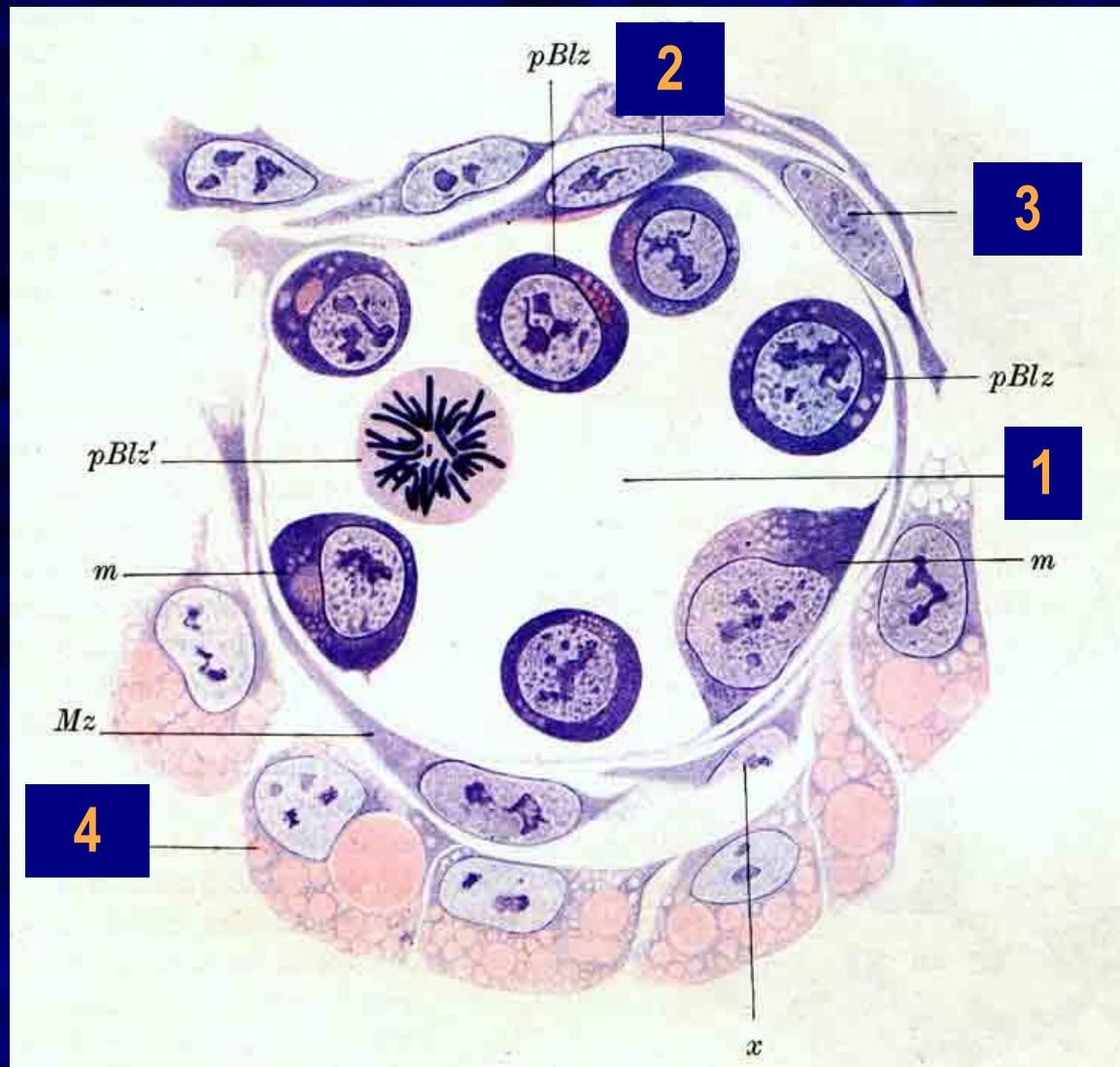
# Кровяной островок в желточном мешке

**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

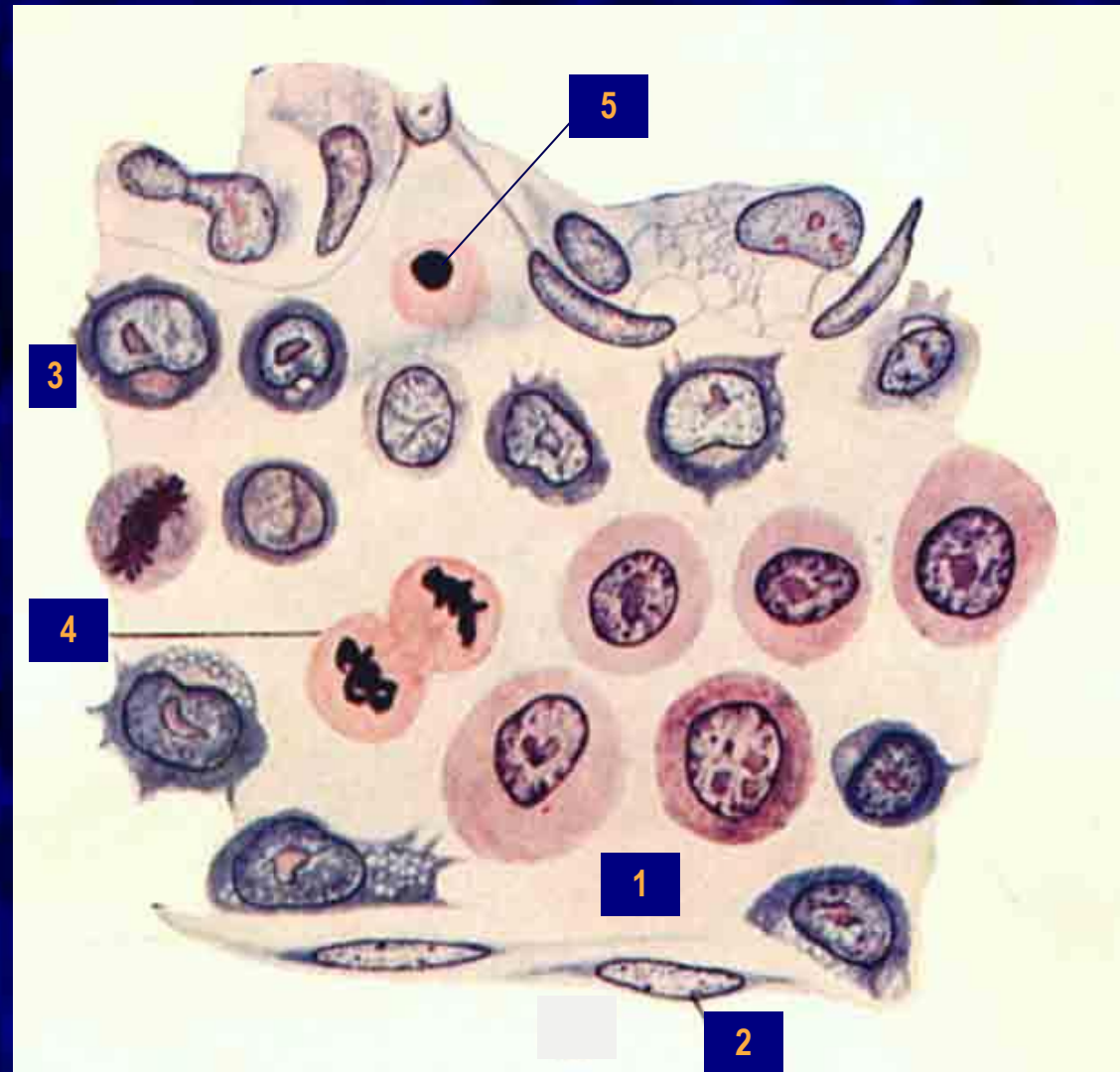
Внутренние  
клетки

Эндотелиоциты  
стенки  
сосуда

Кроветворные  
клетки

# Эритроидное кроветворение в первичном сосуде желточного мешка

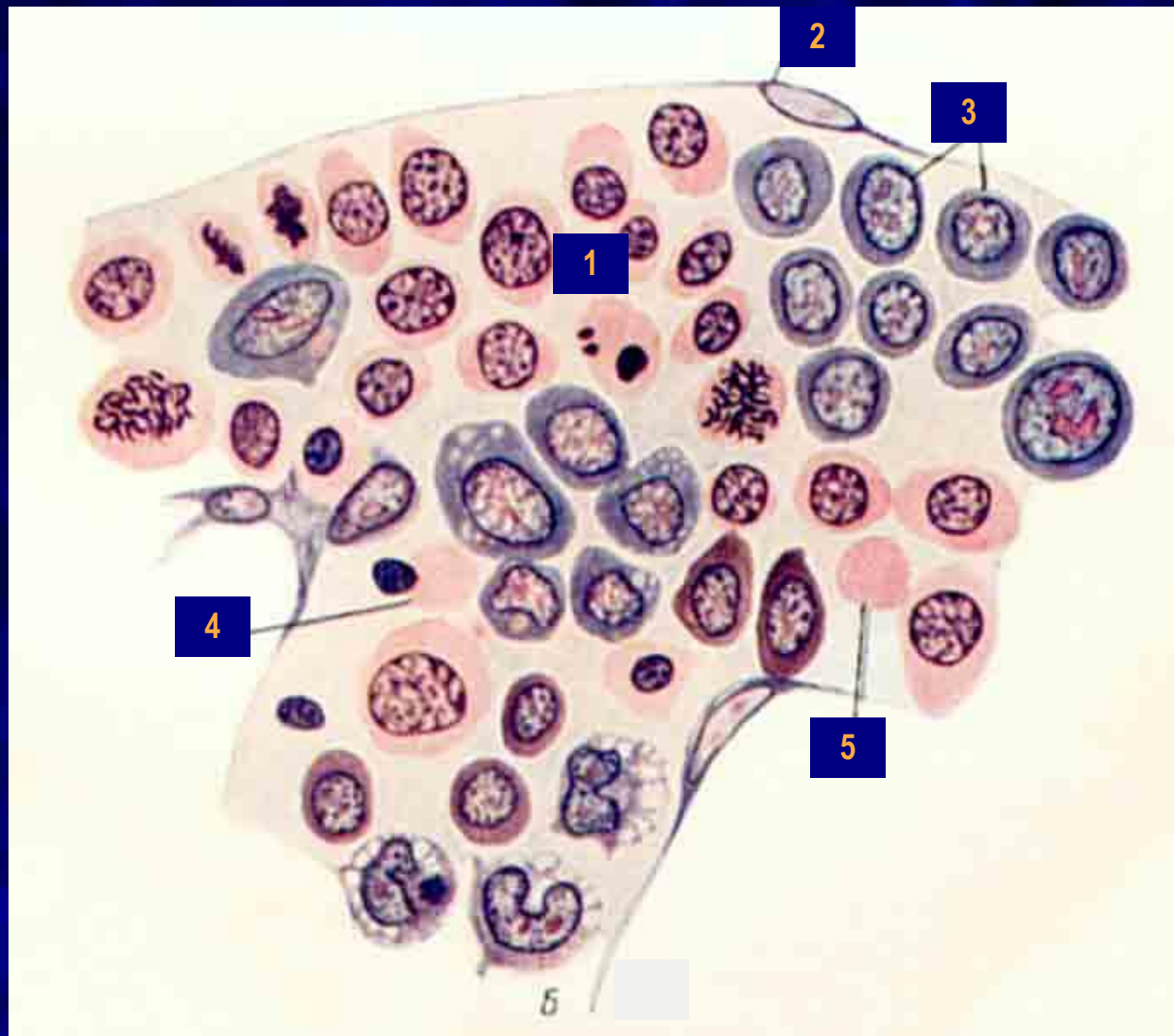
- 1 – просвет сосуда, заполненный кроветворными клетками
- 2 – эндотелий
- 3 – первичные кроветворные клетки
- 4 – митоз первичного эритробласта
- 5 – первичный эритроцит





# Кроветворение в сосуде желточного мешка

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



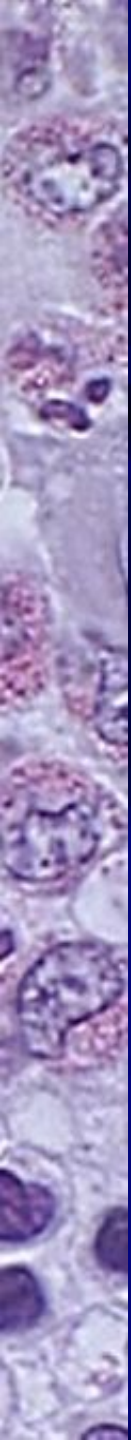
# Особенности мезобластического гемопоэза (в желточном мешке)

- ★ 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

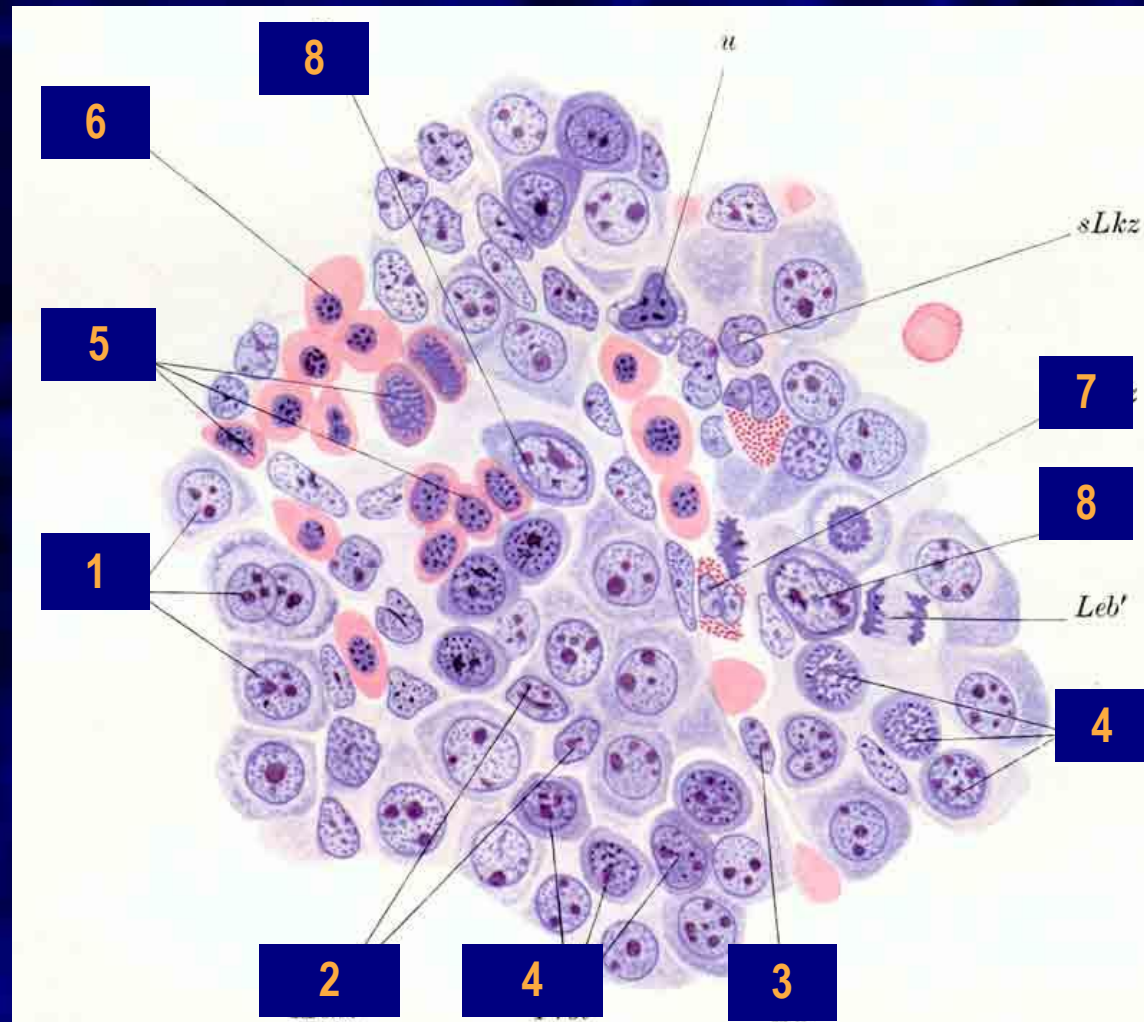
- ★ Колонизация кроветворных плацдармов эмбриональными стволовыми кроветворными клетками из желточного мешка (общепринято)
- ★ Образование ПСКК из парааортальной мезенхимы зародыша (альтернативная гипотеза)

# 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

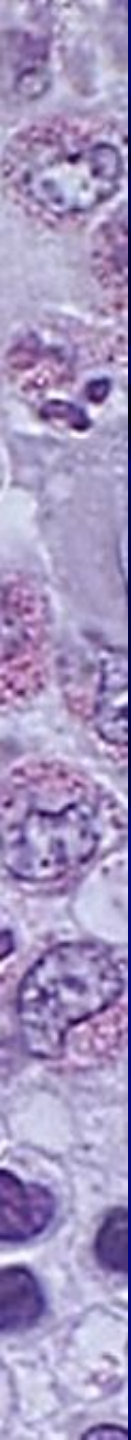


# Особенности кроветворения в селезенке (с 4-8 мес)

- ✦ 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

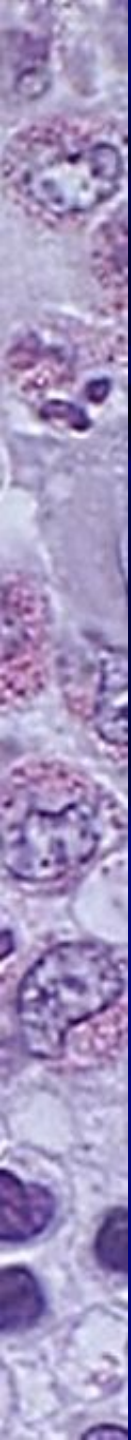
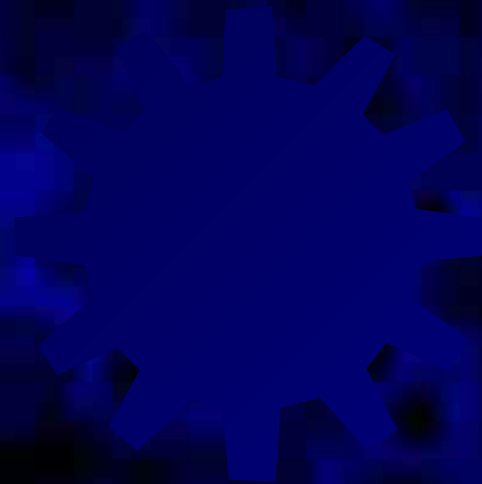
# Особенности кроветворения в тимусе (с 7-8 нд)

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





# Постэмбриональный гемопоз

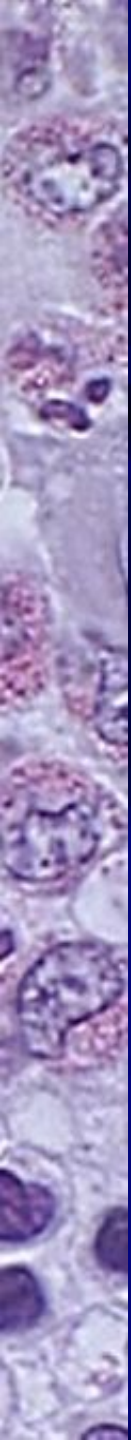


# Значение постэмбрионального гемопоэза

- ✦ 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



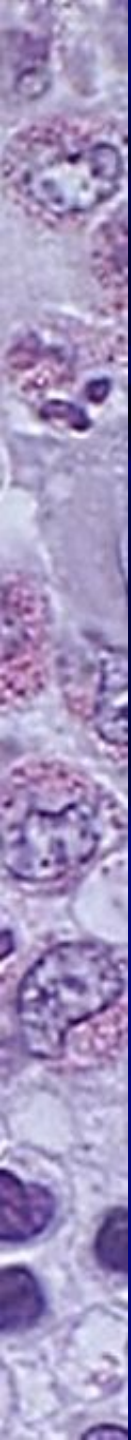
# Тканевая специфичность постэмбрионального гемопоэза

## ★ Миелоидная ткань

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

## ★ Лимфоидная ткань

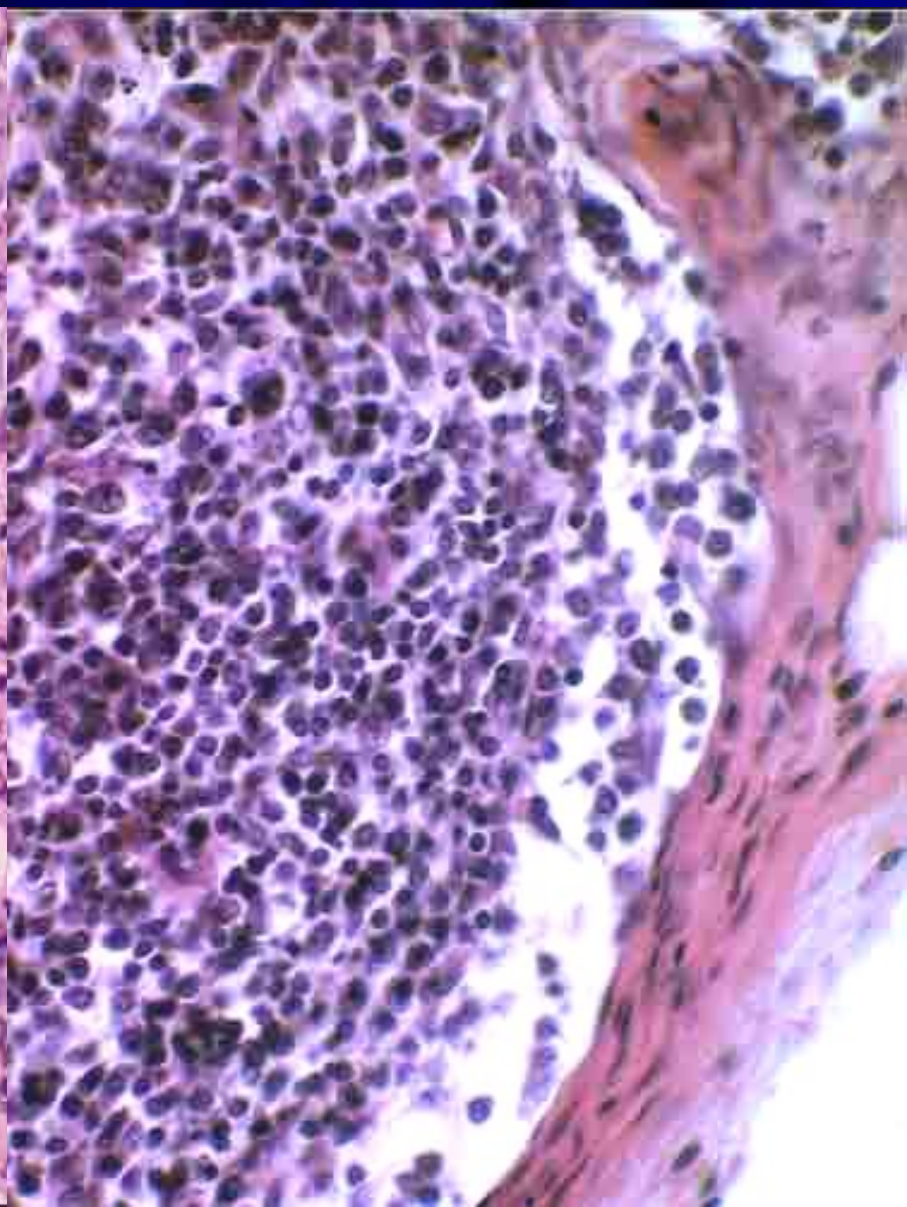
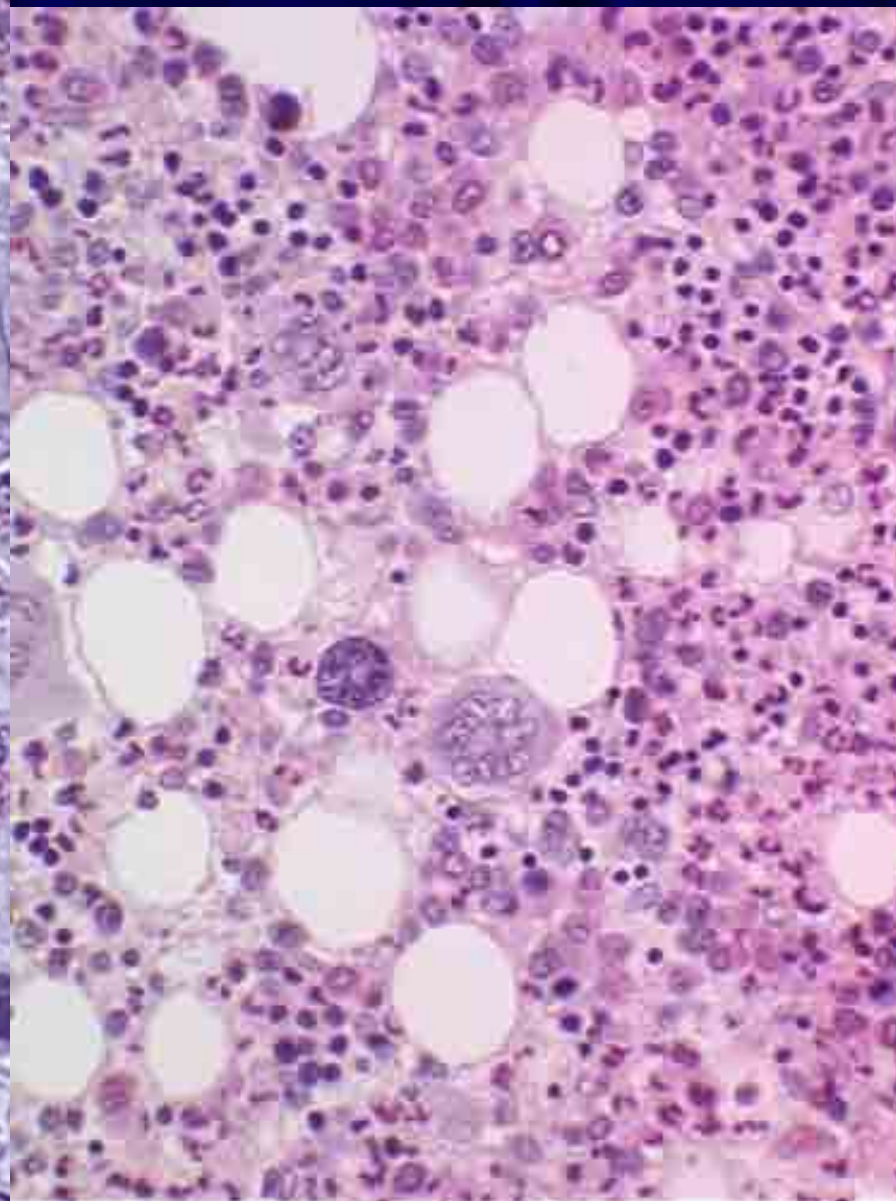
- ★ Ретикулярная соединительная ткань, заселенная лимфоидными клетками



# Гемопоэтические ткани

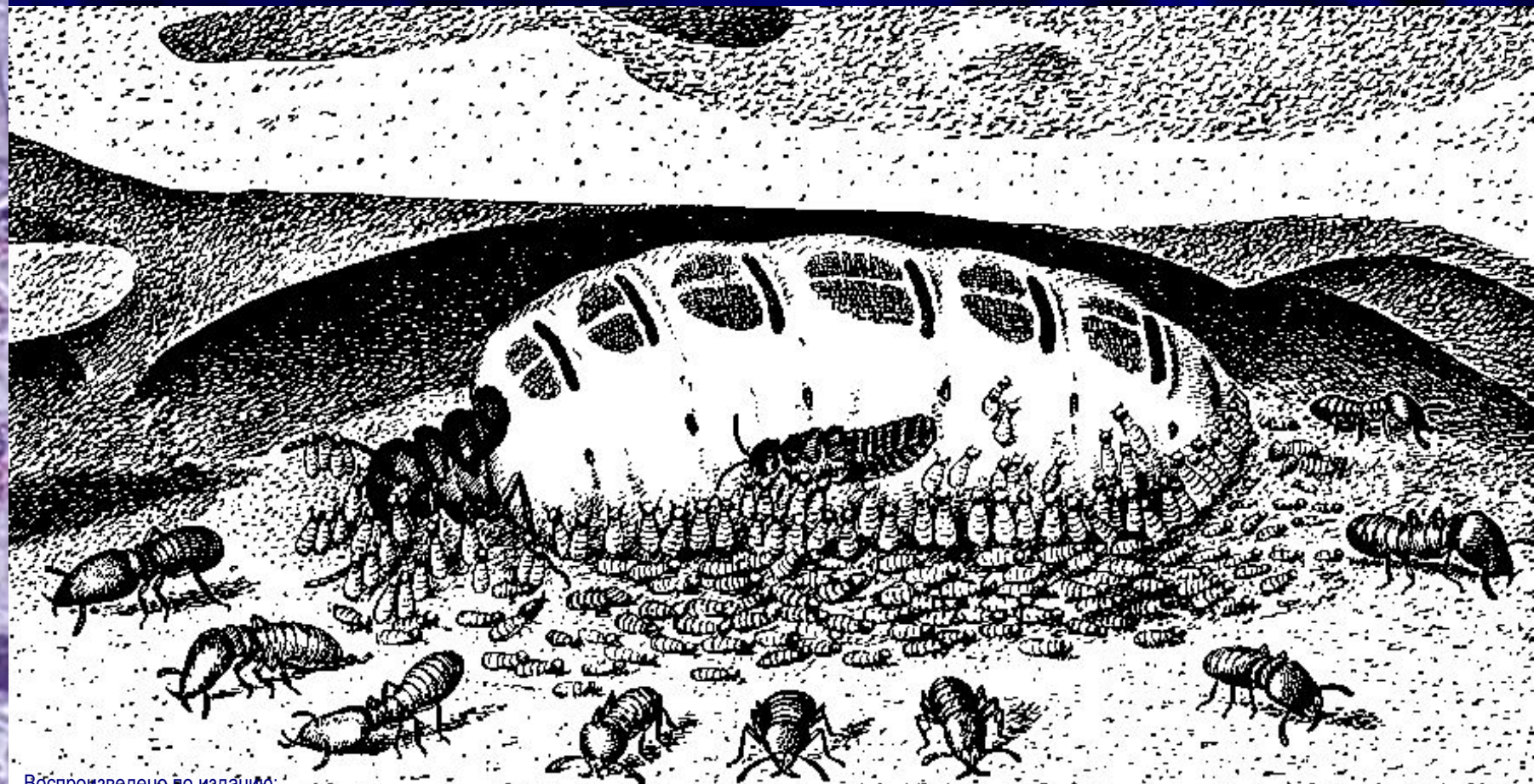
Миелоидная

Лимфоидная



# Проблема стволовой клетки крови

Самка термитов в окружении рабочих



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

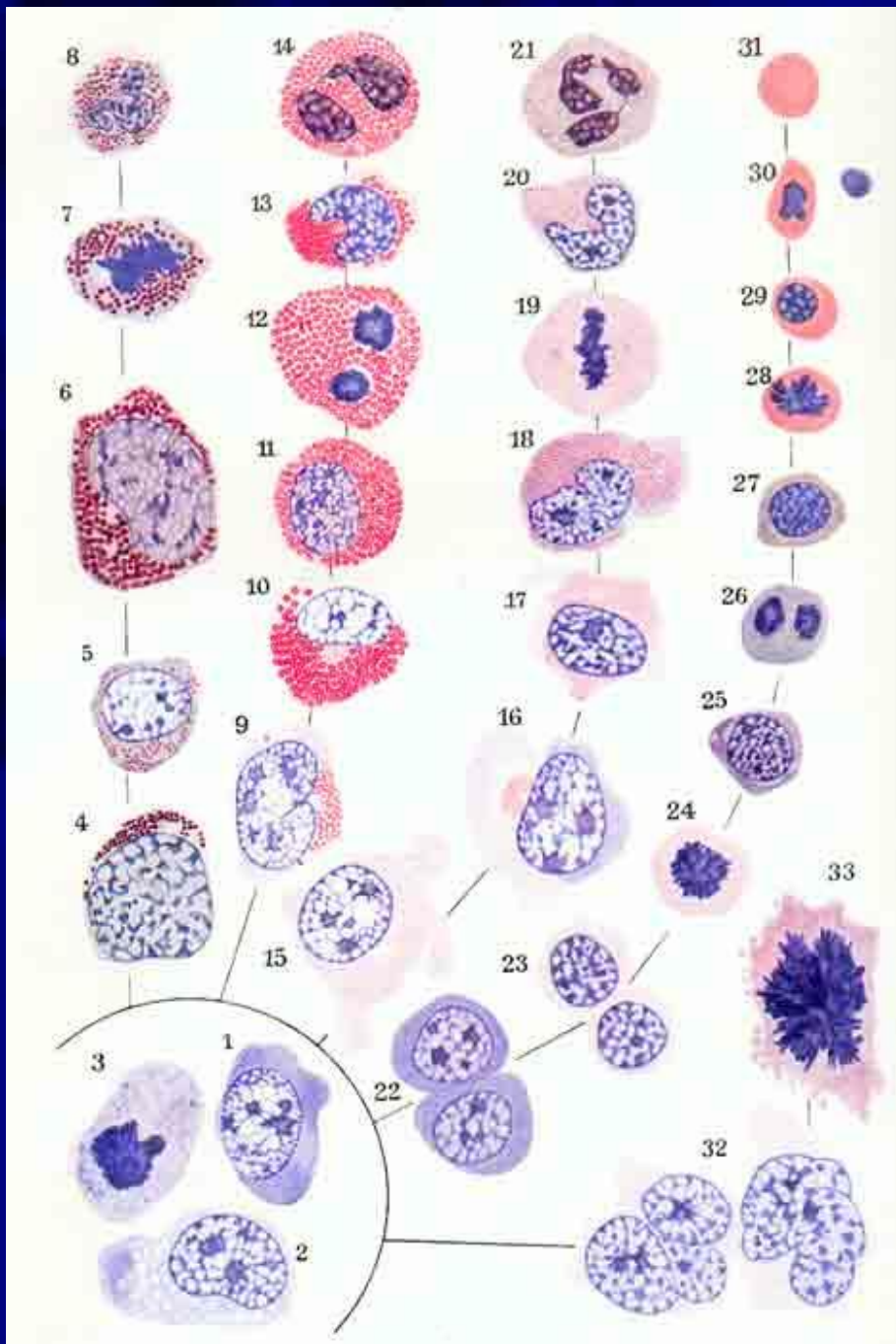
# Стволовая кроветворная клетка – основа поддержания кроветворения

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



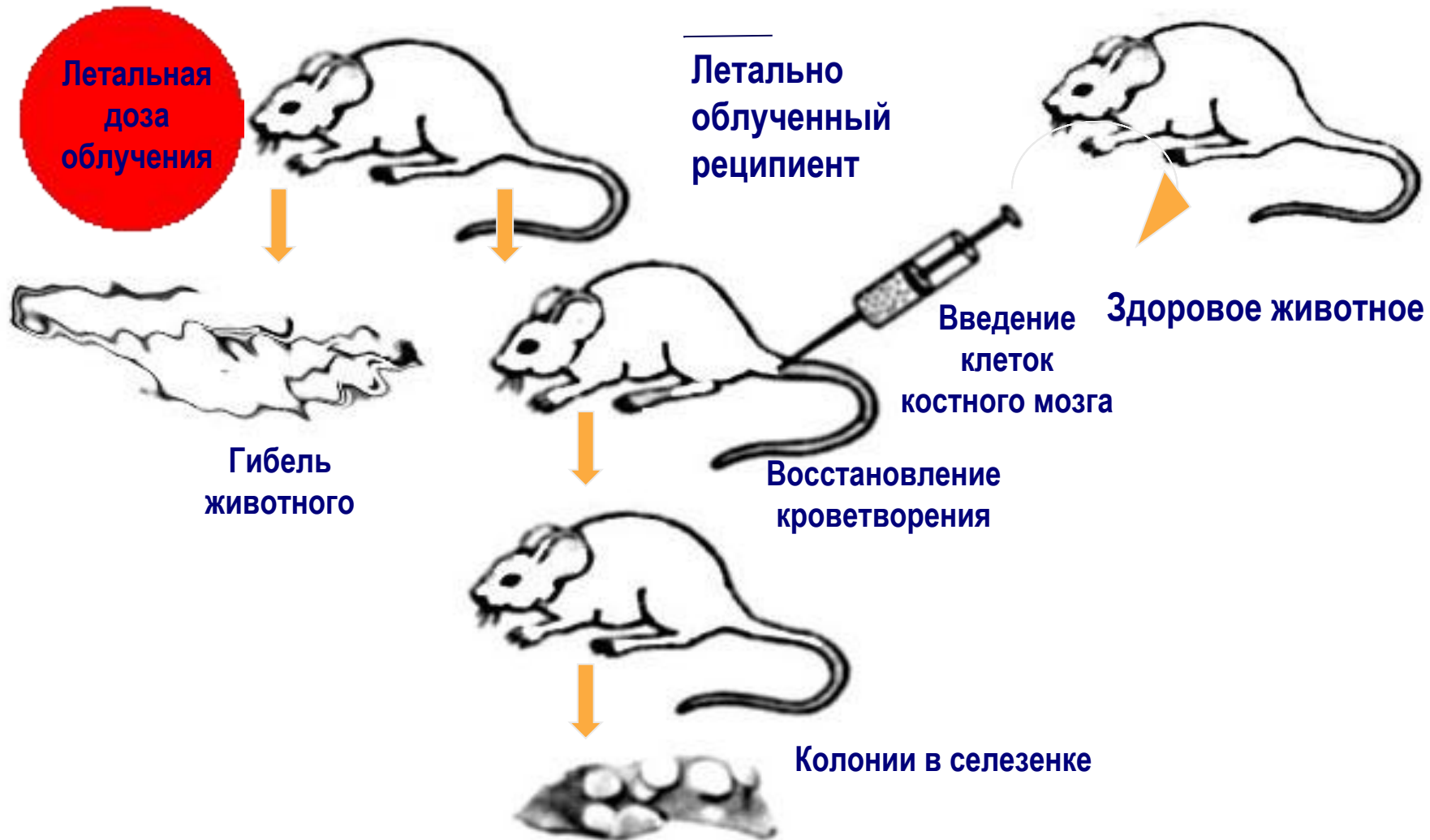
# Схема крововетворения по А.А. Максимову

Махитов А. 1927. Воспроизведено по изданию:  
Die Gewebe, erstes teil, Berlin, 1927



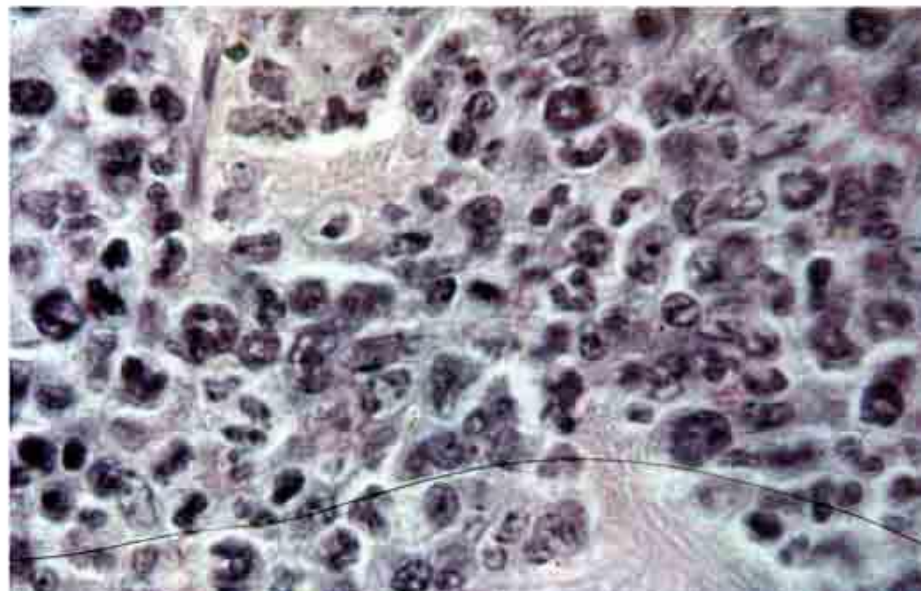
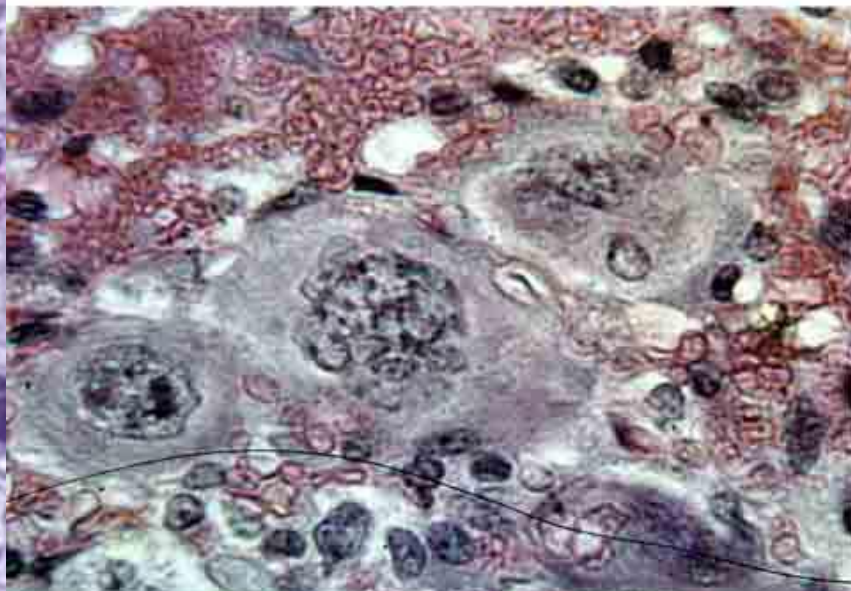
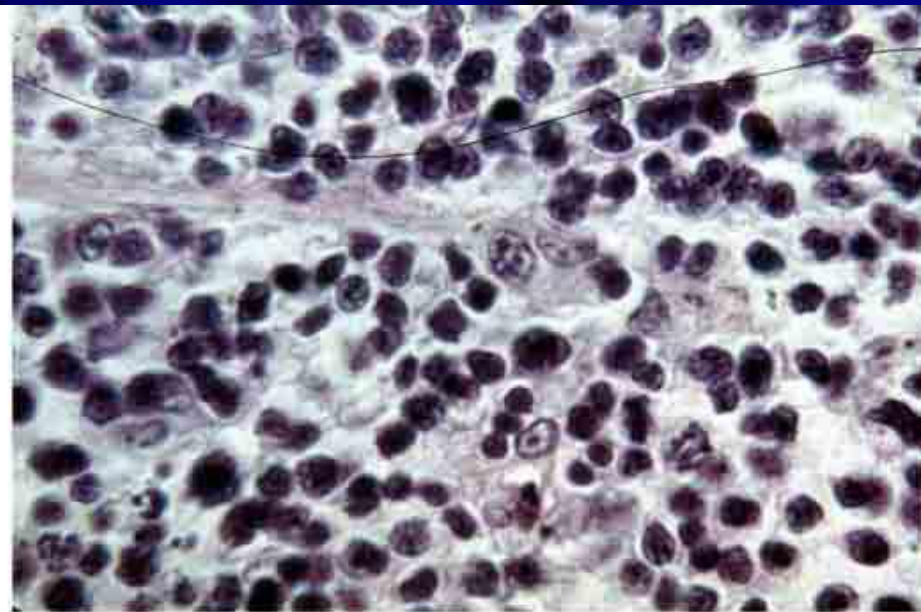


# Подтверждение монофилитической гипотезы (Till & McCullch 1961)

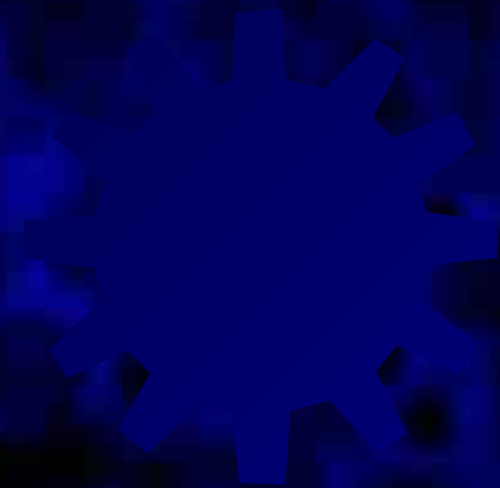


# Кроветворные колонии

© Фото А.Л. Раковщик



# Свойства популяции ПСКК



# Свойства плюрипотентных стволовых кроветворных клеток

- ✦ Отсутствие признаков специфической дифференцировки ПСКК
- ✦ Плюрипотентность (полипотентность), способность дифференцироваться в любом из гемopoэтических 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

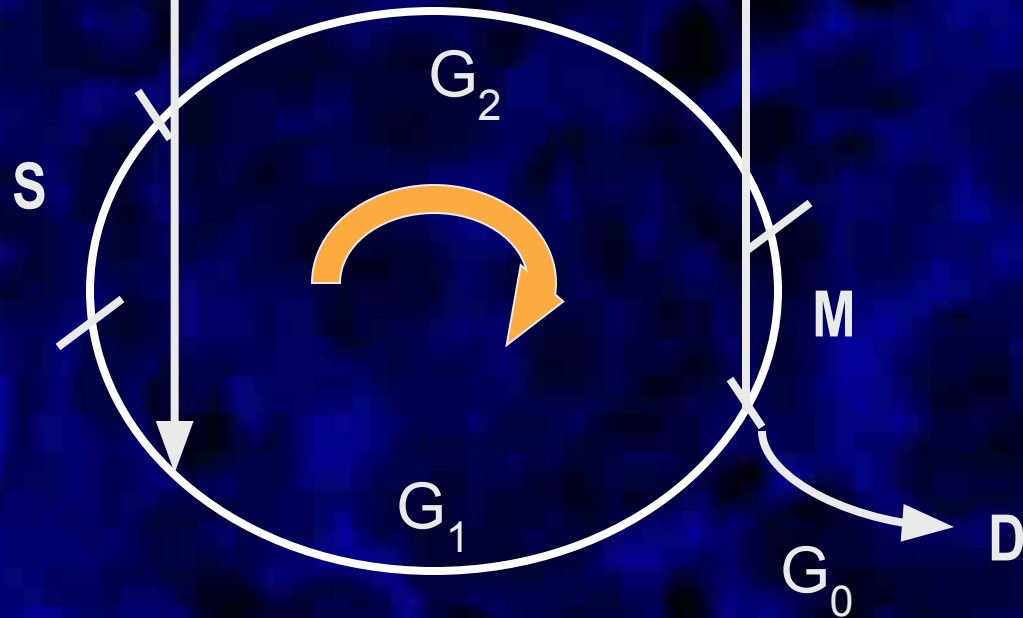
---

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.)

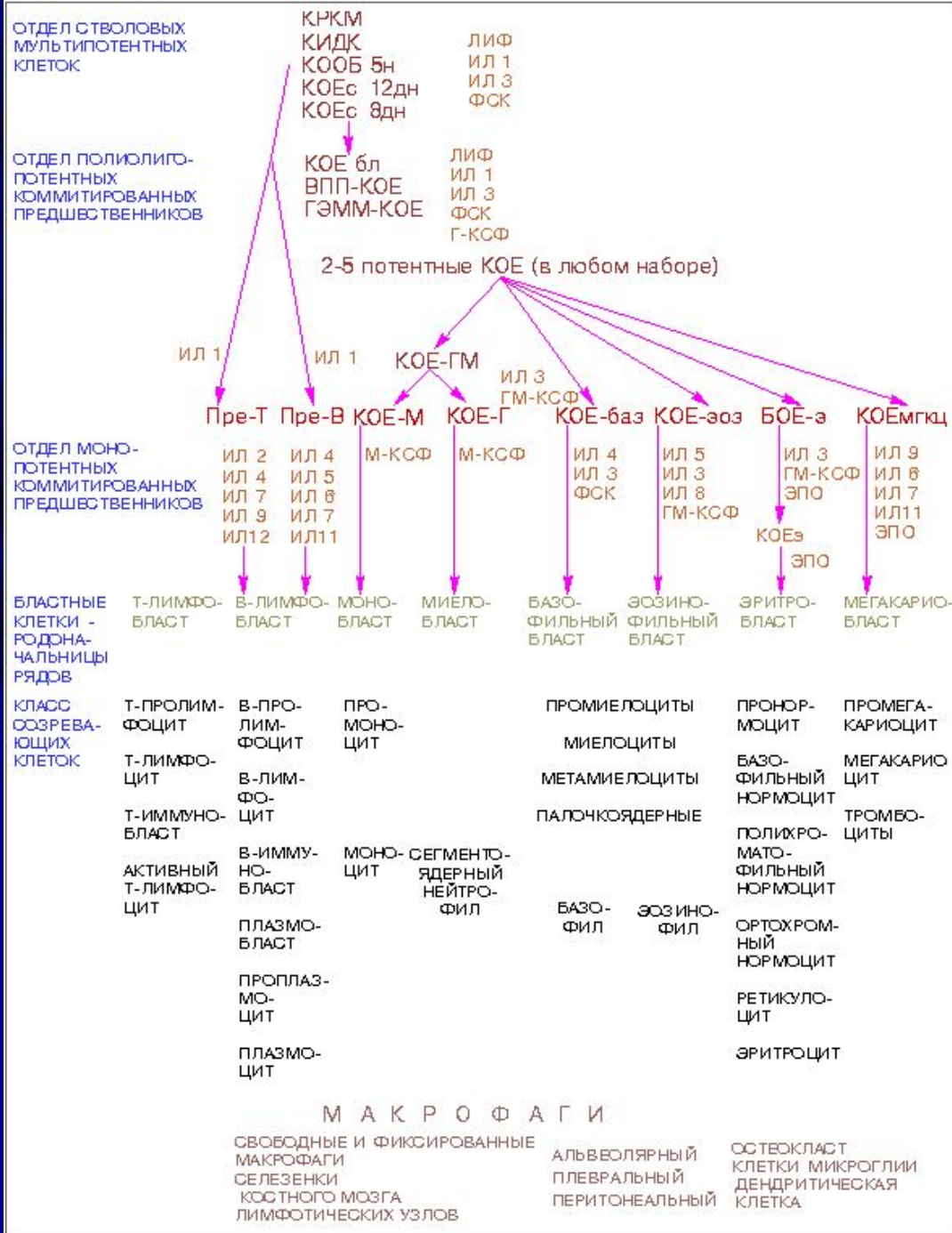
- ✦ Микроокружение формирует ниши для ПСКК
- ✦ ПСКК сохраняет свойства стволовой клетки только если она находится в «нише»
- ✦ Объем «ниш» ограничен
- ✦ При выходе из «ниши» клетка теряет свойства стволовой и подвергается коммитации и необратимо выходит в дифференцировку



# 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

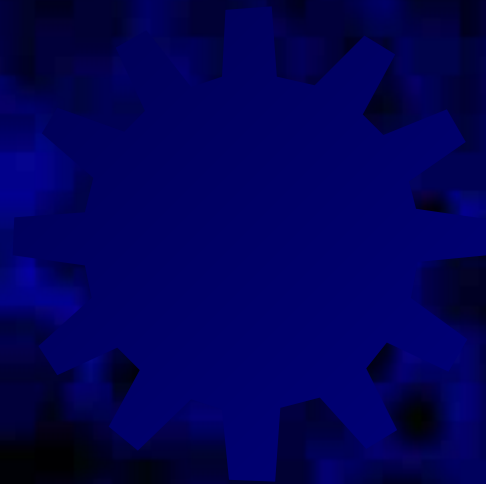
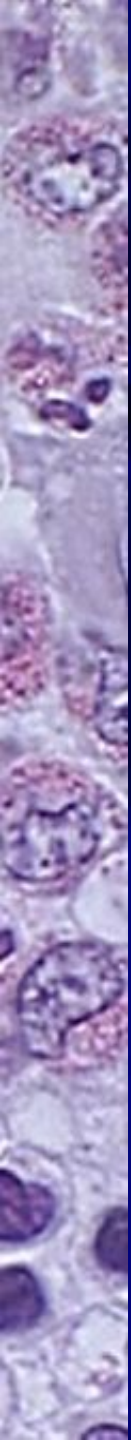
- ★ Костномозговые ПСКК
  - ★ Пункция костного мозга
- ★ Стволовые клетки (CD 34+) пуповинной крови
  - ★ Сбор пуповинной крови при рождении ребенка



# 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



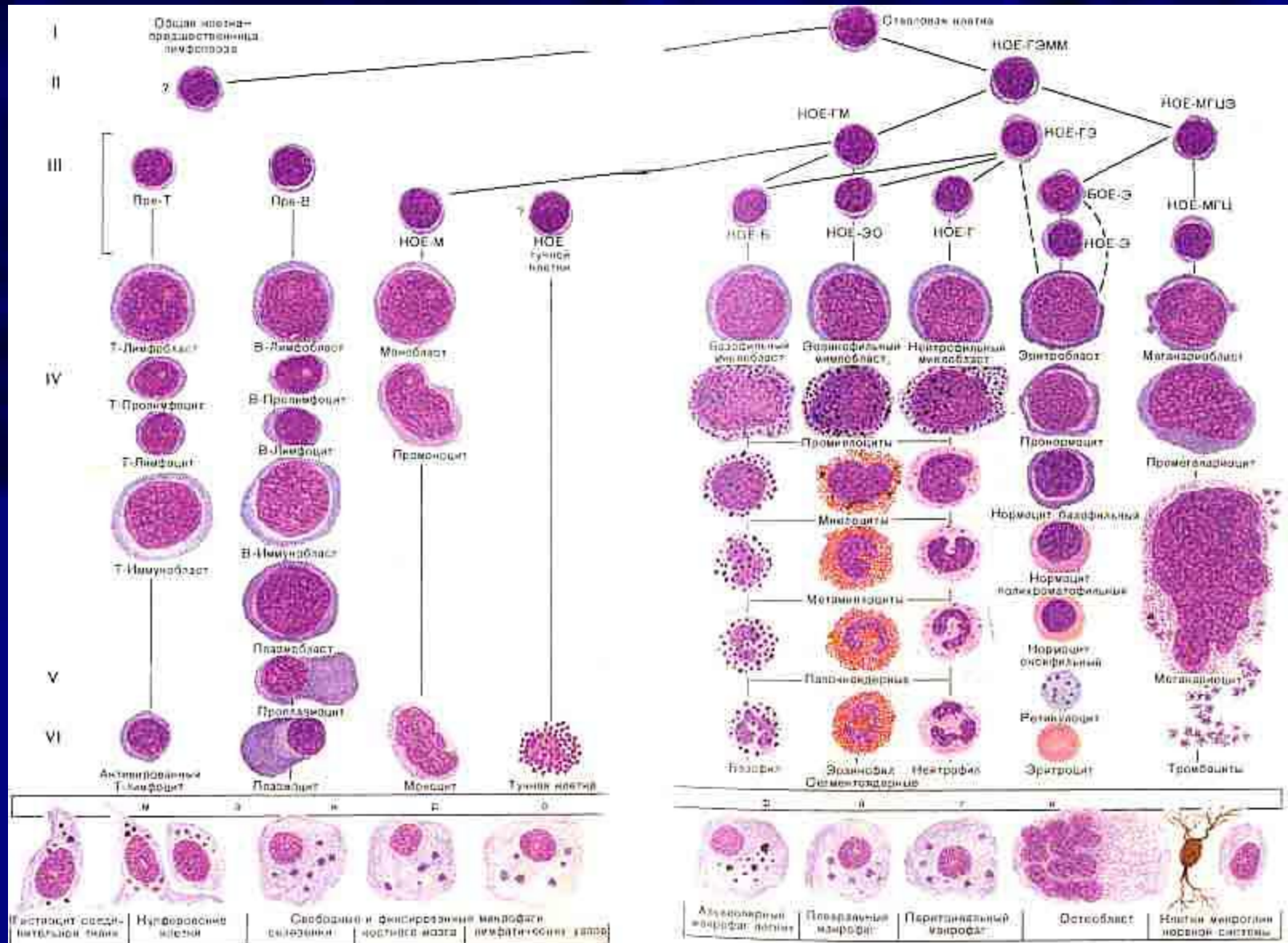
# Основные процессы в развитии кроветворных клеток

- ✦ **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

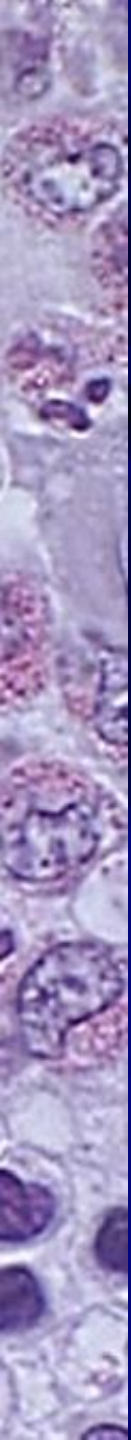
# Постэмбриональный гемопоэз



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