



ГЕМОПОЭЗ.

Выполнили студентки
1 курса Лечебного
факультета 12 группы
Гутова Н.А.
Симонцева О.С.

Оглавление	
Понятие Гемопозза	2
Эмбриональный гемоцитопоз	2
Постэмбриональный гепопоз	3
Физиологическая регенерация	4
Стволовые клетки	4
Колониеобразующая единица.....	5
Характеристика плюрипотентных предшественников.....	4
Эритропоз.....	5
Гранулоцитопоз.....	6
Моноцитопоз.....	7
Лимфоцитопоз.....	8
Тромбоцитопоз.....	10

Гемопоз. Эмбриональный гемоцитопоз. Развитие крови как ткани. Постэмбриональный гемопоэз: физиологическая регенерация крови. Понятие о стволовых клетках крови и колониеобразующих единицах. Характеристика плюрипотентных предшественников, унипотентных предшественников, бластных форм. Морфологически неинденфицируемые и морфологически инденфицируемые стадии развития клеток крови.

Кроветворение (гемопоз) - процесс образования, развития и созревания клеток крови — лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов. Кроветворение осуществляется кроветворными органами. Различают эмбриональный (внутриутробный) гемопоэз, который начинается на очень ранних стадиях эмбрионального развития и приводит к образованию крови как ткани, и постэмбриональный гемопоэз, который можно рассматривать как процесс физиологического обновления крови. Во взрослом организме непрерывно происходит массовая гибель форменных элементов крови, но отмершие клетки заменяются новыми, так что общее количество кровяных клеток сохраняется с большим постоянством.

Гемопоз – это процесс образования форменных элементов крови. Различают эмбриональный и постэмбриональный гемопоэз. Под эмбриональным гемопоэзом понимают процесс образования крови как ткани, под постэмбриональным – процесс физиологической и репаративной регенерации крови.

Эмбриональный гемопоэз. В эмбриональном периоде кроветворение происходит в стенке желточного мешка, а затем в печени, селезенке и костном мозге.

Кроветворение в стенке желточного мешка у человека начинается в конце 2-й и в начале 3-й недели эмбрионального развития. В мезенхиме стенки обособляются зачатки сосудистой крови, или кровяные островки. В них клетки округляются, теряют отростки и преобразуются в стволовые клетки крови (СК). Часть стволовых клеток дифференцируется в первичные клетки крови (бласты). Большинство первичных кровяных клеток митотически размножается и превращается в первичные эритробласты (предшественники эритроцитов). Из других бластов образуются вторичные эритробласты, а затем вторичные эритроциты или нормоциты (размеры их соответствуют эритроцитам взрослого человека). Часть бластов дифференцируется в гранулоциты – нейтрофилы и эозинофилы. Часть СК не изменяется и разносится током крови по различным органам зародыша, где происходит дальнейшая дифференцировка клеток крови. После редукции желточного мешка основным органом кроветворения временно становится печень.

Кроветворение в печени. Печень закладывается примерно на 3-4-й неделе, а на 5-й неделе эмбриональной жизни она становится центром кроветворения. Источником кроветворения в печени являются стволовые клетки, мигрировавшие из желточного мешка. Из СК образуются бласты, дифференцирующиеся во вторичные эритроциты. Одновременно с эритроцитами в печени происходит образование зернистых

лейкоцитов – нейтрофилов и эозинофилов. Кроме гранулоцитов образуются гигантские клетки – мегакарициты – предшественники тромбоцитов. К концу внутриутробного периода кроветворение в печени прекращается.

Кроветворение в тимусе. Тимус закладывается в конце первого месяца внутриутробного развития, и на 7-8 неделе он заселяется стволовыми клетками крови, которые дифференцируются в лимфоциты тимуса. Из них образуются Т-лимфоциты, которые в дальнейшем заселяют Т-зоны периферических органов иммунопоэза.

Кроветворение в селезенке. Закладка селезенки происходит в конце 1-го месяца эмбриогенеза. Из вселяющихся сюда стволовых клеток крови (СК) происходит образование всех видов форменных элементов крови, т.е. селезенка в эмбриональном периоде представляет собой универсальный орган кроветворения.

Кроветворение в лимфатических узлах. Первые закладки лимфатических узлов человека появляются на 7-8-й неделе эмбриогенеза. В этот же период происходит заселение их СК, из которых дифференцируются эритроциты, гранулоциты и мегакарициты. Из моноцитов дифференцируются из СК лимфатических узлов Т- и В-лимфоциты.

Кроветворение в костном мозге. Закладка костного мозга происходит на 2-м месяце эмбриогенеза. Из стволовых клеток крови в костном мозге формируются все форменные элементы крови. Часть стволовых клеток сохраняется в костном мозге в недифференцированном состоянии, они могут расселяться по другим органам и тканям, являясь источником развития клеток крови и соединительной ткани. Таким образом, костный мозг становится **центральным органом**, осуществляющим **универсальный гемопоэз**, и остается им в течение постнатальной жизни. Он обеспечивает стволовыми клетками тимус и другие гемопоэтические органы.

Постэмбриональный гемопоэз. В постэмбриональном периоде образование различных элементов крови сосредоточено главным образом в **красном костном мозге, селезенке и лимфатических узлах**. Для образования клеток крови необходимы фолиевая кислота и витамин В₁₂. Дифференцировку кроветворных клеток, а также их баланс контролируют так называемые факторы транскрипции, или гемопоэтины. Постэмбриональный гемопоэз осуществляется только в миелоидной ткани красного костного мозга – миелопоэз и лимфоидной ткани – лимфопоэз. Согласно унитарной теории процесс кроветворения начинается со стволовой кроветворной клетки. Миелопоэз включает: образование эритроцитов, моноцитов, тромбоцитов, базофильных, оксифильных и нейтрофильных гранулоцитов крови.

Эритроциты, гранулоциты и кровяные пластинки развиваются у взрослых в **красном костном мозге**. От рождения и до полового созревания количество очагов кроветворения в костном мозге уменьшается, хотя костный мозг полностью сохраняет гемопоэтический потенциал. Почти половина костного мозга превращается в желтый костный мозг, состоящий из жировых клеток. Желтый костный мозг может восстановить свою активность, если необходимо усилить гемопоэз (например, при

выраженных кровотоечениях). В активных участках костного мозга (так называемом красном костном мозге) образуются главным образом эритроциты.

Физиологическая регенерация крови (постэмбриональный гемоцитопоз). В красном костном мозге (ККМ) образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, В-лимфоциты, предшественники Т-лимфоцитов, естественные (натуральные) киллеры (NK).

В тимусе происходит образование Т-лимфоцитов из костномозговых предшественников, их антигеннезависимая пролиферация и селекция.

В селезенке, лимфатических узлах и лимфоидных фолликулах, ассоциированных со слизистыми оболочками пищеварительного тракта, дыхательной системы и других органов, происходит антигензависимая пролиферация и дифференциация субпопуляций лимфоцитов.

В настоящее время широкое распространение получила схема кроветворения, предложенная И. Л.Чертковым и А. И.Воробьевым, согласно которой кроветворные клетки разделены на 6 классов (компарментов) (табл. 3).

К I классу относятся полипотентные СКК;

II класс составляют коммитированные (полустволовые клетки - ПСК), частично детерминированные клетки-предшественницы лимфопоэза и миелопоэза;

III класс – унипотентные предшественники, колониеобразующие единицы (КОЕ);

IV класс – бласты;

V класс – дифференцирующиеся (созревающие) клетки;

VI класс – дифференцированные (зрелые) клетки.

Если полипотентные клетки могут давать начало всем видам клеток крови, то из унипотентных клеток-предшественниц образуется только один конкретный вид (компармент) созревающих (Класс V) и зрелых (класс VI) клеток. Зрелые клетки представляют последний компармент.

Клетки V и VI классов (компарментов) в отличие от предыдущих можно морфологически идентифицировать.

Дифференцировка полипотентных и мультипотентных клеток в унипотентные клетки происходит под влиянием специфических факторов – эритропоэтинов (для эритробластов), гранулопоэтинов (для миелобластов), лимфопоэтинов (для лимфобластов), тромбопоэтинов (для мегакариобластов).

Процесс образования эритроцитов из стволовой клетки в красном костном мозге осуществляется в особых морфофункциональных ассоциациях, которые называются эритробластическими островами

Метод селезеночных колоний позволил идентифицировать вид клеток, являющийся источником развития клеток эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного рядов. Эту клетку, которая гистологически сходна с малым темным лимфоцитом, авторы назвали колониеобразующей единицей (КОЕ).

Стволовые клетки. В красном костном мозге находятся так называемые стволовые клетки — предшественницы всех форменных элементов крови, которые (в норме) поступают из костного мозга в кровяное русло уже полностью зрелыми.

Свойства стволовых клеток:

1 свойство ПСКК – морфологическая нераспознаваемость. Мы их видим в микроскоп, но не узнаем (они не имеют специфических морфохарактеристик). Похожи на малые лимфоциты, поскольку имеют малые размеры, высокую плавучую плотность в градиенте, высокое ядреноцитоплазменное соотношение.

2 свойство – высокая, но ограниченная способность к пролиферации (самоподдержанию) собственной популяции. Это выявляется при так называемой ретрансплантации ПСКК (КОЕНед.бл.) в селезенку летально облученных мышей либо в культуру *in vitro*. Забирают клетки из первичной культуры, и снова их засеивают – опять пролиферируют без заметной дифференцировки и дают колонии себе подобных. Так, например, КОЕ-Нед.бл может выдержать 2-3 таких ретрансплантации.

3 свойство – способность дифференцироваться во все (мультипотентные) или многие (полипотентность) ростки гемопоэза (коммитирование). Находится в противоречии со 2-м свойством, так как это перпендикулярные процессы. Самоподдержание дает горизонтальную иерархию, коммитирование – вертикальную. Результирующий вектор будет зависеть от свойств СКК (это неоднородная популяция и имеет свою возрастную структуру, Lord, Schofield, 1973) и микроокружения.

4 свойство – характерно для всех родоначальных клеток гемопоэза – могут циркулировать в организме с выходом в кровь, в тимус, селезенку и возвращаться обратно в костный мозг (Эмиграция, циркуляция и хоминг).

5 свойство – настоящая СКК находится в фазе G₀ клеточного цикла. На верхнем этаже гемопоэза 90- 95 % родоначальных клеток находится вне митотического цикла и только 5-10 % обеспечивают всю потребность системы крови в зрелых клетках, т.е. они активно пролиферируют и дифференцируются но в результате снижается способность к самоподдержанию. Как были установлены эти 5-10% ? Методом тимидинового самоубийства - клетки, вступившие в клеточный цикл, в S-фазе включают в ДНК НЗ-тимидин – в результате проходят последовательные деления и дифференцировку и погибают в виде зрелых потомков после выполнения своей функции - становятся смертными (поэтому самоубийство). СКК образуют “буферный” (резервный) отдел – выходят из G₀, прodelывают 1-3 деления, “стареют” (созревают). Часть этих более зрелых клеток выходит из клеточного цикла в G₀.

6 свойство - в 1965 г. Кау Н.Е.М. выдвинул гипотезу клоновой (каскадной) теории нормального гемопоэза – СКК закладываются только в эмбриогенезе и расходуются последовательно, образуя локализованные, сменяющие друг друга клоны (как в яичнике).

Полустволовые клетки (ПСК, коммитированные) - клетки предшественники миелопоэза, клетки предшественники лимфопоэза.

В результате пролиферации и дифференцировки полустволовых клеток образуются **унипотентные клетки**, которые могут дифференцироваться только в одном

направлении. В силу ограничения направления их развития такие клетки получили название строго детерминированных клеток. Кроме того, унипотентные клетки называются КОЕ или КОК. Из первой полустволовой клетки образуется 6 унипотентных клеток: для эритроцитов (КОЕ-Э), для нейтрофилов (КОЭ-н), для эозинофилов (КОЭ-эо), для базофилов (КОЭ-б), для моноцитов (КОЭ-м) и для тромбоцитов (КОЭ-мкц). Из второй полустволовой клетки образуются унипотентные клетки: клетка-предшественник для В-лимфоцитов, клетка-предшественник для Т-лимфоцитов, унипотентная клетка для натуральных (естественных) киллеров и клетка-предшественник для дендритных клеток 2 типа.

Дифференцировка клеток в унипотентные клетки сопровождается формированием на них рецепторов к гемопоэтическим гормонам (ИЛЗ, эритропоэтин, тромбопоэтин), нейромедиаторам, катехоламинам, тиреотропному гормону, тестостерону, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток крови. Первоначально образуются бипотентные клетки (гранулоцитарно-моноцитарные, эритроцитарно-мегакариоцитарные).

Дифференцировка полипотентных клеток в унипотентные определяется действием ряда специфических факторов (гемопоэтинов)- эритропоэтинов (для эритробластов), гранулопоэтинов (для миелобластов), лимфопоэтинов (для лимфобластов), тромбопоэтинов (для мегакариобластов) и др.

Морфология стволовых, полустволовых и унипотентных клеток изучена недостаточно, поэтому они практически неразличимы и составляют морфологически неидентифицируемые стадии гемопоэза. Дальнейшая дифференцировка унипотентных клеток изучена достаточно полно, так как дифференцирующиеся клетки отличаются ярко выраженными признаками. Они составляют морфологически идентифицируемые стадии гемопоэза.

Процесс образования эритроцитов происходит внутри сосуда и называется интраваскулярным. Поскольку образующиеся в результате эритроциты по размеру больше обычных эритроцитов, часто содержат ядра, его еще именуют мегалобластическим. Осуществляется он по схеме: первичные стволовые клетки → мегалобласты → мегалоциты (первичные эритроциты). Позже мегалобластический тип кроветворения в желточном мешке становится нормобластическим, т. е. приводит к образованию обычных эритроцитов. Одновременно вне сосудов – экстраваскулярно из бластов начинают образовываться первичные лейкоциты – гранулоциты.

При **эритропоэзе** в связи с необходимостью синтеза гемоглобина увеличивается количество РНК и рибосом, поэтому цитоплазма бластов приобретает резко базофильную окраску и клетки называются – базофильные эритробласты. Они способны к делению. В дальнейшем количество синтезируемого гемоглобина в цитоплазме увеличивается и наряду с базофильными, она приобретает оксифильные свойства. Клетки по прежнему способны к делению и получили название полихроматофильные эритробласты. По мере дальнейшей дифференцировки

количество рибосом еще больше снижается, цитоплазма накапливает гемоглобин и в оксифильных эритроблестах окрашивается только оксифильно. Эти клетки уже не делятся. Уменьшаются их размеры, ядро сначала уменьшается, уплотняется, а затем выталкивается из клетки. Оксифильные эритроблесты превращаются в ретикулоциты – клетки шестого класса (зрелые клетки). Они не имеют ядра, но часть цитоплазмы занята рудиментами органелл (эндоплазматической сети, митохондрий), поэтому содержит меньше гемоглобина. Способны выходить из костного мозга в кровь и составляют 2-8% от общего количества эритроцитов. Освобождаясь от всех органелл, ретикулоциты превращаются в эритроциты.

При **гранулоцитопозе** первые клетки пятого класса – промиелоциты уже приобретают в цитоплазме азурофильную зернистость, которая образована первичными (неспецифическими гранулами). Хотя развитие клеток идет по трем направлениям (оксифильные, нейтрофильные, базофильные), специфических гранул еще нет, поэтому они не отличаются друг от друга. Промиелоциты имеют большие округлые ядра и способны к делениям. На стадии миелоцитов в цитоплазме кроме первичных, появляются вторичные, специфические гранулы для каждого из трех типов клеток – нейтрофильные, эозинофильные и базофильные. Ядра по-прежнему округлые, клетки способны к делению. На последующих стадиях развития форма ядра меняется: у метамиелоцитов – на бобовидную (в крови они называются юные гранулоциты), у палочкоядерных гранулоцитов – на изогнутую палочку и у сегментоядерных гранулоцитов (зрелых клеток) ядро превращается в несколько сегментов, разделенных перетяжками. В связи с изменением структуры и формы ядра все эти клетки теряют способность к делениям. Размеры зрелых клеток уменьшаются.

Промиелоцит - крупная (диаметр - 16-24 мкм) клетка с развитой слабобазофильной цитоплазмой и большим круглым светлым ядром, содержащим мелкодисперсный хроматин и 1-2 ядрышка. Многочисленные полисомы, цистерны грЭПС и крупный комплекс Гольджи обеспечивают образование первичных (азурофильных) гранул (лизосом) диаметром 500 нм, содержание которых по мере созревания промиелоцита увеличивается. К концу этой стадии образование азурофильных гранул завершается. Поэтому, поскольку промиелоцит активно делится, на последующих стадиях содержание этих гранул непрерывно снижается. К концу развития в промиелоците появляются единичные вторичные (специфические - нейтрофильные, базофильные или эозинофильные) гранулы.

Миелоцит обычно меньших размеров, чем промиелоцит (диаметр - 10-16 мкм). Характеризуется односторонним уплощением или небольшой инвагинацией эксцентрично расположенного ядра с более крупными гранулами гетерохроматина; ядрышки исчезают. Цитоплазма содержит первичные гранулы (количество которых постепенно падает) и вторичные (специфические) гранулы (число которых непрерывно возрастает благодаря деятельности синтезирующих их грЭПС и комплекса Гольджи). К концу стадии миелоцита вторичных гранул становится

больше, чем первичных, происходит накопление гликогена. Миелоцит - последняя митотически активная клетка линии гранулоцитов.

Метамиелоцит - меньших размеров (по сравнению с миелоцитом) и отличается от него более заметной инвагинацией ядра, которое принимает бобовидную форму и уплотняется. По ходу созревания метамиелоцита, а позднее на стадиях палочко- и сегментоядерного гранулоцита происходят дальнейшие изменения ядра и цитоплазмы.

Ядро изменяет форму - из бобовидного становится подковообразным, а затем палочковидным с последующим формированием перетяжек, разделяющих его на сегменты; конденсация хроматина прогрессивно нарастает.

МОНОЦИТОПОЭЗ

Моноцитопоэз - процесс развития моноцитов - происходит в красном костном мозге и описывается последовательностью:

СКК -> КОЕ-ГЭММ -> КОЕ-ГМ -> КОЕ-М монобласт > промоноцит -> моноцит.

Промоноцит - сравнительно крупная клетка (диаметром 12-18 мкм) с большим светлым слегка вогнутым ядром, в котором располагаются 1-2 ядрышка. Базофильная цитоплазма содержит умеренно развитую гРЭПС, полисомы, митохондрии, центриоли и крупный комплекс Гольджи, от которого отделяются незрелые азурофильные гранулы. Промоноциты делятся и постепенно дифференцируются в моноциты.

Процесс преобразования монобластов в моноциты включает:

- (1) дальнейшее увеличение размеров клетки преимущественно за счет нарастания объема цитоплазмы,
- (2) снижение базофилии цитоплазмы,
- (3) накопление в ней азурофильных гранул (лизосом),
- (4) изменение формы ядра, которое становится бобовидным.

Моноциты покидают костный мозг вскоре после формирования, не образуя резервного костномозгового пула. Выделяясь в синусы красного костного мозга, они попадают в кровь, в которой циркулируют от 8 ч до 3-4 сут, а далее через стенку сосудов мигрируют в ткани. Лишь около 5% моноцитов, имеющих в организме, циркулирует в крови, остальные находятся во внесосудистом пуле. В тканях они превращаются в различные виды макрофагов (вместе с которыми образуют единую моноцитарно-макрофагальную систему), а также в дендритные антиген-представляющие клетки (см. главы 7 и 8). Развитие моноцитов стимулируется М-КСФ и ГМ-КСФ.

ЛИМФОЦИТОПОЭЗ

Лимфоцитопоэз - развитие лимфоцитов - происходит в красном костном мозге и различных лимфоидных органах и характеризуется их поэтапной миграцией.

Красный костный мозг содержит плюрипотентные СКК, которые дают начало частично детерминированным нолипотентным родоначальным клеткам лимфоцитопоэза (КОЕ-Л).

КОЕ-Л служит источником развития трех видов лимфоцитов – В- лимфоцитов, Т-лимфоцитов и НК-клеток, давая, соответственно, три вида унипотентных (коммитированных) родоначальных клеток - про- В-лимфоциты, протимоциты и (возможно) предшественник НК-клеток. Каждая из этих клеток детерминирована в направлении развития только одного вида лимфоцитов.

Последующее развитие Т- и В-лимфоцитов из родоначальных клеток связано с их пролиферацией и дифференцировкой и разделяется на две фазы: антиген-независимую и антиген-зависимую (см. главу 8).

1. Антиген-независимая фаза развития Т- и В-лимфоцитов

осуществляется в отсутствие антигенов в центральных органах кроветворения и иммуногенеза - тимусе и красном костном мозге (у птиц - фабрициевой сумке), соответственно. Ее наиболее важными этапами служат:

(1) миграция коммитированных предшественников из красного костного мозга в центральные органы кроветворения и иммуногенеза.

У человека этот этап относится только к развитию Т-лимфоцитов, поскольку у него, как и всех млекопитающих, красный костный мозг одновременно выполняет роль центрального органа по отношению к В-лимфоцитам. Процесс миграции контролируется адгезивными взаи-модействиями между эндотелием сосудов тимуса и клетками-предшественниками, а также, возможно, секрецией клетками тимуса хемотаксических факторов.

(2) приобретение клетками набора рецепторов на плазмолемме: (а)

разнообразных специфических антиген-распознающих рецепторов (образуются в результате реаранжировки части генома, ответственной за антигенную специфичность); (б) ряда добавочных рецепторов, необходимых для взаимодействия с другими клетками;

(3) процесс отбора (селекции) клеток с необходимым набором рецепторов и гибель механизмом апоптоза лимфоцитов, не прошедших селекцию;

(4) выселение лимфоцитов (прошедших селекцию) в просвет сосудов и их миграция через кровоток из центральных органов кроветворения и иммуногенеза в периферические с заселением их Т- и В- зависимых зон (содержащих преимущественно лимфоциты соответствующего вида). Поскольку мигрирующие клетки еще не встречались с антигенами, их называют наивными, или девственными. Направленной миграции способствуют специфические адгезивные взаимодействия между хоминг-рецепторами наивных Т- и В-лимфоцитов и лигандами (адресинами) на поверхности эндотелия сосудов периферических лимфоидных органов.

2. Антиген-зависимая фаза развития лимфоцитов происходит в периферических органах кроветворения и иммуногенеза (лимфатических узлах, селезенке, миндалинах, пейеровых бляшках, аппендиксе и др.). Она осуществляется в

присутствии антигенов (представляемых АПК), сопровождается активацией и пролиферацией лимфоцитов и завершается формированием эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, плазматических клеток, а также Т- и В-клеток памяти.

РАЗВИТИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ

Последовательность стадий антиген-независимого развития В-

лимфоцитов представлена на рис. 9-6 (1). В ходе развития отмечается реаранжировка генома этих клеток, их выраженные функциональные и иммунофенотипические изменения, а также их некоторые морфологические преобразования.

Про-В-лимфоцит соответствует стадии до реаранжировки генома, которая начинается на уровне пре-пре-В-лимфоцита. В цитоплазме пре-В-лимфоцита выявляется IgM, но он отсутствует на его плазмолемме; для незрелого В-лимфоцита характерна экспрессия на плазмолемме. В зрелом В-лимфоците он экспрессируется совместно с IgD.

Изменения на ранних стадиях лимфоцитопоэза не столь значительны, как функциональные и иммунофенотипические. Морфологически клетки, находящиеся на стадиях пре-пре- и пре-В-лимфоцита, соответствуют лимфобласту (большому лимфоциту), на стадии незрелого В-лимфоцита - среднему лимфоциту и на стадии зрелого В-лимфоцита - малому лимфоциту.

Покидая красный костный мозг, зрелые В-лимфоциты, на поверхности которых экспрессируются IgM и IgD циркулируют в крови и попадают в периферические органы кроветворения и иммуногенеза. В этих органах они взаимодействуют с антигеном, соответствующим по специфичности их рецепторам, а также с Т-хелперами и активируются, подвергаясь бласттрансформации и превращаясь в течение 1-2 сут. в В-иммунобласты. Последние спустя 3-4 сут. дают начало плазмобластам (далее дифференцирующимся в плазматические клетки) и В-клеткам памяти.

Созревание аффинности и соматические гипермутации. В особых структурах периферических органов кроветворения и иммуногенеза (герминативных центрах лимфатических узелков) с антигеном начально взаимодействуют В-лимфоциты, специфические иммуноглобулиновые рецепторы которых обладают по отношению к нему неодинаковой аффинностью (сродством). В дальнейшем, однако, происходит селекция В-лимфоцитов с высокоаффинными рецепторами, которые активно пролиферируют, тогда как клетки с низкоаффинными рецепторами, не получая необходимой для роста стимуляции, подвергаются апоптозу. Соответственно, антитела, которые будут продуцироваться плазматическими клетками - потомками В-лимфоцитов - будут постепенно приобретать все более высокую аффинность (процесс созревания аффинности) и повышенную способность к нейтрализации или элиминации антигена. Эффективной селекции способствует процесс соматической гипермутации, который вносит еще большее разнообразие в обширный репертуар рецепторов, обусловленный реаранжировкой генома В-лимфоцитов в красном костном мозге. Этот процесс запускается в результате взаимодействия активированных В-лимфоцитов с Т-лимфоцитами.

РАЗВИТИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Протимоцит (про-Т-лимфоцит) образуется в красном костном мозге из КОЕ-Л и соответствует стадии, предшествующей реаранжировке генома.

Претимоцит - наиболее ранняя стадия развития Т-лимфоцитов в тимусе после миграции из красного костного мозга. В нем начинается реаранжировка генома, однако экспрессия Т-клеточных рецепторов (ТКР) на поверхности клетки отсутствует. На плазмолемме имеются поверхностные маркеры, свойственные незрелым клеткам.

Незрелые Т-лимфоциты и зрелые Т-лимфоциты - последовательные стадии, идущие за претимоцитами. Эти клетки претерпевают реаранжировку генома с формированием разнообразных специфических антиген-распознающих ТКР, которые экспрессируются на их поверхности. На плазмолемме появляется ряд маркеров, типичных для зрелых Т-лимфоцитов и необходимых для их взаимодействия с другими клетками. Одновременно утрачиваются маркеры, свойственные незрелым клеткам.

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе регулируется их контактными взаимодействиями с эпителиальными клетками, образующими строму этого органа, а также разнообразными гемопоэтинами, продуцируемыми, в частности, этими клетками. К ним относятся различные КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, а также ряд специфических тимусных факторов - тимозин, тимопоэтин, тимусный сывороточный фактор и др.

Покидая тимус, наивные (зрелые) Т-лимфоциты с током крови мигрируют в Т-зависимые зоны периферических органов кроветворения и иммуногенеза. В этих органах они встречаются с антигенами, которые им представляют АПК после процессинга, и взаимодействуют с Т-хелперами.

Взаимодействуя с антигеном, который находится в комплексе с молекулами МНС, а также получая дополнительные сигналы при адгезионных контактах и воздействии цитокинов, Т-лимфоциты активируются, подвергаются бласт-трансформации - превращаются в Т-иммунобласты. Последние пролиферируют и дифференцируются, формируя крупные клоны эффекторных и регуляторных клеток.

ТРОМБОЦИТОПОЭЗ

Тромбоцитопоэз - процесс образования и созревания тромбоцитов, происходящий в миелоидной ткани. Тромбоциты образуются в результате процесса частичной фрагментации цитоплазмы гигантских клеток костного мозга - мегакариоцитов. Ход развития мегакариоцитов из стволовой клетки крови описывается последовательностью:

СКК -> КОЕ-ГЭММ -> КОЕ-Мег -> мегакариобласт -> мегакариоцит.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕГАКАРИОЦИТА В ХОДЕ ЕГО СОЗРЕВАНИЯ

Мегакариоцит при созревании из мегакариобласта становится крупнее, достигая 20-50 мкм (по некоторым сведениям - до 100 мкм) в диаметре; его ядро и цитоплазма претерпевают выраженные изменения.

Дифференцировка ядра включает активную репликацию ДНК без митоза. Полиплоидные клетки в дальнейшем претерпевают эндомитоз с образованием многочисленных связанных перемычками долей ядра, в котором общее содержание ДНК соответствует 4-128n (наиболее часто - 16 или 32n). Хроматин постепенно конденсируется, ядрышко, как правило, не выявляется. Размеры клетки обычно соответствуют степени ее полиплоидизации.

Дифференцировка цитоплазмы мегакариоцитов начинается только по завершении репликации ДНК. Наиболее заметными ее проявлениями служат:

(1)разделение цитоплазмы на три зоны: околядерную, промежуточную и краевую (периферическую).

Околядерная зона содержит элементы грЭПС, хорошо развитый комплекс Гольджи, митохондрии и центриоли.

Промежуточная зона - наибольшая по ширине, содержит гранулы и систему мембранных демаркационных каналов (см. ниже).

Краевая (периферическая) зона свободна от большинства органелл и гранул, в ней в значительном количестве сосредоточены элементы цитоскелета (преимущественно актиновые микрофиламенты и ассоциированные с ними белки). Она пересекается демаркационными каналами, связанными с поверхностью клетки.

(2)образование и накопление гранул, характерных для тромбоцитов и содержащих типичные для них белки (см. главу 7); гранулы отсутствуют в узкой периферической зоне цитоплазмы;

(3)формирование системы мембран (демаркационных каналов),

разрезающих цитоплазму мегакариоцитов на территории размером 2-4 мкм, соответствующие границам будущих тромбоцитов и содержащие гранулы. Демаркационные каналы возникают предположительно в результате инвагинации плазмолеммы и сообщаются с межклеточным пространством (согласно другим взглядам, они происходят из аЭПС или путем слияния пузырьков, продуцируемых комплексом Гольджи);

(4)образование филоподий (протромбоцитов) - узких длинных (2.5x120

мкм) лентовидных отростков мегакариоцитов, которые через поры эндотелия синусов красного костного мозга проникают в их просвет, где распадаются на отдельные тромбоциты. Каждый зрелый мегакариоцит образует несколько тысяч (до 8000) тромбоцитов. В некоторых случаях мегакариоциты способны отделять в просвет сосудов костного мозга крупные фрагменты цитоплазмы.

Неэффективный тромбоцитопоз - процесс, при котором часть цитоплазмы мегакариоцитов (потенциально способная образовывать тромбоциты) остается в миелоидной ткани, не формируя филоподий. В норме активность этого процесса невелика, однако в патологических условиях он может приобретать значительные масштабы вследствие аномалий конечных стадий развития мегакариоцитов или их удаления от стенки синусов.

Остаточные мегакариоциты - клетки после полного выделения тромбоцитов, в которых сохраняется лишь узкий ободок цитоплазмы вокруг ядра (околядерная зона).

Они составляют около 10% мегакариоцитов в миелоидной ткани, подвергаются дегенерации, фагоцитируются и замещаются новыми. Высказывается, однако, предположение о способности остаточных мегакариоцитов к восстановлению цитоплазмы и продукции нового поколения тромбоцитов.

Тромбоциты внескостномозгового происхождения продуцируются мегакариоцитами, которые через стенку синусов красного костного мозга целиком мигрировали в их просвет и после циркуляции в крови "застряли" в узких сосудах (например, почки, селезенки, печени и, особенно часто - легкого). Предполагают, что каждую минуту в легкое таким путем попадают десятки тысяч мегакариоцитов. Благодаря их деятельности содержание тромбоцитов в крови, полученной из легочных вен, значительно выше, чем во взятой из легочной артерии. Более того, высказывается мнение, что продукция тромбоцитов мегакариоцитами в легких достаточна для поддержания их нормального уровня в крови и, возможно, даже превышает таковую в миелоидной ткани.

Цикл развития от стволовой клетки до формирования тромбоцитов

занимает около 10 сут. Тромбоцитопоэз контролируется рядом гуморальных факторов, из которых наибольшее значение имеют КСФ-Мег (стимулирует пролиферацию КОЕ-Мег) и тромбопоэтин (ускоряет созревание мегакариоцитов). Эти гуморальные факторы поддерживают скорость продукции тромбоцитов на необходимом для организма уровне, быстро повышая ее в случае возникающей потребности. Так, через несколько дней после кровопотери с развитием тромбоцитопении содержание мегакариоцитов в миелоидной ткани увеличивается в 3-4 раза, а уровни тромбоцитов в крови - в 1.5-2 раза по сравнению с нормой.

***Интересная информация**

Для полноценного гемоцитопоэза необходимо:

- поступление сигнальной информации (цитокинов, гормонов, нейромедиаторов) о состоянии клеточного состава крови и ее функций;
- обеспечение этого процесса достаточным количеством энергетических и пластических веществ, витаминов, минеральных макро- и микроэлементов, воды. Регуляция гемопоэза основана на том, что все типы взрослых клеток крови образуются из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, направление дифференцировки которых в различные типы клеток крови определяется действием на их рецепторы локальных и системных сигнальных молекул.

Для нормального функционирования кроветворная ткань нуждается в поступлении ряда витаминов и микроэлементов.

Витамины

Витамин В12 и фолиевая кислота нужны для синтеза нуклеопротеинов, созревания и деления клеток. Для защиты от разрушения в желудке и всасывания в тонком кишечнике витамину В₁₂ нужен гликопротеин (внутренний фактор Кастла), который вырабатывается париетальными клетками желудка. При дефиците этих витаминов в пище или отсутствии внутреннего фактора Кастла (например, после хирургического

удаления желудка) у человека развивается гиперхромная макроцитарная анемия, гиперсегментация нейтрофилов и снижение их продукции, а также тромбоцитопения. Витамин В₆ нужен для синтеза гема. Витамин С способствует метаболизму (родиевой кислоты и участвует в обмене железа. Витамины Е и РР защищают мембрану эритроцита и гем от окисления. Витамин В₂ нужен для стимуляции окислительно-восстановительных процессов в клетках костного мозга.

Микроэлементы

Железо, медь, кобальт нужны для синтеза гема и гемоглобина, созревания эритробластов и их дифференцирования, стимуляции синтеза эритропоэтина в почках и печени, выполнения газотранспортной функции эритроцитов. В условиях их дефицита в организме развивается гипохромная, микроцитарная анемия. Селен усиливает антиоксидантное действие витаминов Е и РР, а цинк необходим для нормального функционирования фермента карбоангидразы.

Регуляция процесса кроветворения – сложнейшая, генетически обусловленная система. Любые серьезные нарушения этого процесса быстро приводят к отклонениям от нормального состава крови и развитию тех или иных заболеваний.

Литература:

- ▶ <https://studfile.net/preview/6128251/page:28/>
- ▶ <https://studfile.net/preview/8081397/page:2/>
- ▶ <https://poznayka.org/s97435t1.html>
- ▶ <https://bookadom.ru/connective-tissues-connective-tissue-structure-functions-composition/>
- ▶ <https://studfile.net/preview/4660202/>
- ▶ <https://cyberpedia.su/6x8299.html>
- ▶ <https://meduniver.com/Medical/gistologia/53.html>
- ▶ https://studopedia.ru/13_134056_harakteristika-morfologicheski-neidentifitsiruemih-stadiy-gemopoeza.html
- ▶ [file:///C:/Users/User/Desktop/гист/Кров_Кровотворение%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Desktop/гист/Кров_Кровотворение%20(1).pdf)