

Лекция

Кровь и лимфа. Гемопозэз

План

1. Функции крови и лимфы.
2. Развитие крови и лимфы.
3. Морфология крови.
3. Морфология лимфы.
4. Эмбриональный гистогенез и физиологическая регенерация крови.

Составитель – профессор Н.П.Барсуков
Симферополь 2008

Функции крови и лимфы

- ▶ Кровь и лимфа генетически и функционально связаны с органами кроветворения и иммунопоэза, а также с лимфоидными образованиями, ассоциированными со структурами некроветворных органов. Вместе они обеспечивают поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаз), внутреннее дыхание, трофику, регуляцию и интеграцию всех систем организма, экскрецию шлаков и защиту (фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет, тромбообразование).

Развитие крови

- ▶ Источником развития крови и лимфы является мезенхима, представляющая собой эмбриональную соединительную ткань, состоящую из клеток – мезенхимоцитов и межклеточного вещества.

Морфология крови

Кровь состоит из плазмы (55-60%) и форменных элементов (40-45%).

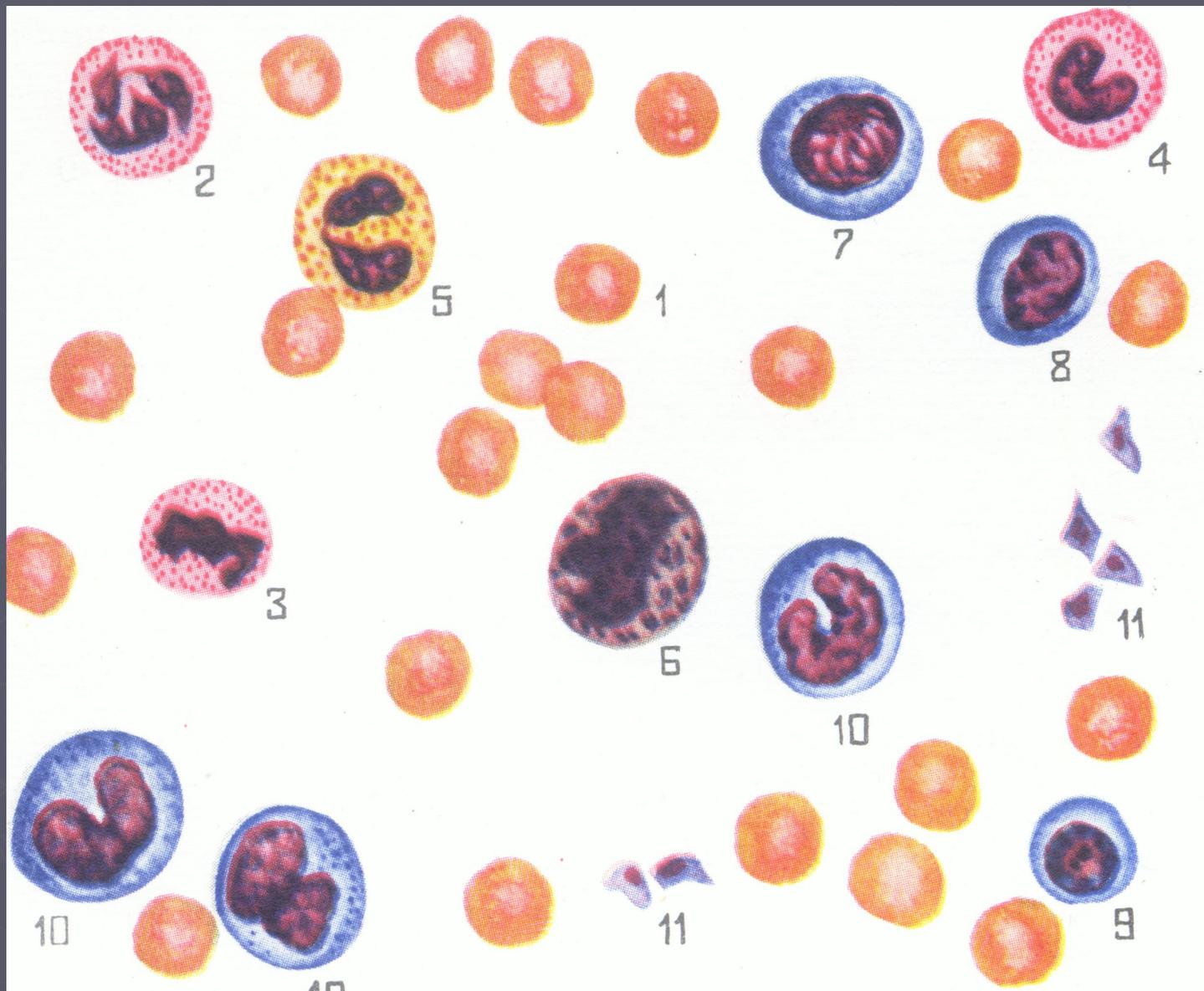
Плазма – жидкая часть крови. В ней содержатся белки (более 100 разновидностей), жиры, углеводы, соли, гормоны, ферменты, антитела, растворенные газы и др. На сухой остаток плазмы приходится 7-10%, остальную часть составляет вода (90-93%). Основным компонентом сухого остатка являются белки (6,5-8,5%). Среда плазмы слабощелочная (рН 7,4).

Белки плазмы делятся на 2 фракции: легкую фракцию составляют альбумины (60%) и тяжелую – глобулины (40%).

Альбумины синтезируются в печени. Они обеспечивают коллоидно-осмотическое давление крови, удерживают воду в кровотоке (при их недостатке – отёки), выполняют транспортную функцию, адсорбируя ряд соединений.

Глобулины имеют двойное происхождение. Одни из них, γ -глобулины (антитела), продуцируются В-лимфоцитами и плазмоцитами, а другие, β -глобулины, фибриноген и протромбин, образуются в печени. β -глобулины способны связывать и переносить ионы Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и др., а фибриноген и протромбин участвуют в тромбообразовании.

Морфология форменных элементов крови



Эритроциты

- ▶ У млекопитающих – это безъядерные клетки, у птиц, пресмыкающихся, амфибий и рыб они содержат ядра. Размеры эритроцитов имеют видовые особенности и в каждом конкретном случае они делятся на нормоциты, микроциты и макроциты (разнообразие размеров эритроцитов называется **АНИЗОЦИТОЗОМ**).
- ▶ В норме эритроциты имеют форму двояковогнутого диска (дискоциты). При старении и патологических состояниях они могут изменять форму: **ПЛАНИЦИТЫ** - с плоской поверхностью, **СТОМАТОЦИТЫ** - куполообразной формы, **СФЕРОЦИТЫ** – шаровидные, **ЭХИНОЦИТЫ** – шиповидные и др. – (разнообразие форм эритроцитов называется **ПОЙКИЛОЦИТОЗОМ** - греч. *пойкилис* - разнovidный).

Функции эритроцитов: транспорт O_2 и CO_2 (дыхательная), аминокислот, антител, токсинов, лекарственных веществ путём адсорбции. Дыхательная функция связана со способностью гемоглобина (Hb) присоединять к себе кислород (O_2) и диоксид углерода (CO_2). Однако Hb может образовывать прочные связи и с другими химическими соединениями:

Hb – дезоксигемоглобин,

HbO – оксигемоглобин,

HbCO₂ – карбгемоглобин,

HbCO – карбоксигемоглобин, при этом прочность связи к угарному газу в 300 раз выше, чем к O_2 ,

Hb + сильные окислители ($KMnO_4$; анилин, нитробензол и др.) → HbOH – метгемоглобин (в этих случаях $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$).

Плазмолемма эритроцитов

представляет собой типичную биологическую мембрану, состоящую из билипидного слоя и белков в комплексе с углеводами. Соотношение липидов и белков в ней 1:1. Углеводы входят в состав гликокаликса.

- ▶ На наружной поверхности мембраны расположены фосфолипиды, сиаловая кислота, антигенные олигосахариды, адсорбированные протеины.
- ▶ На внутренней - гликолитические ферменты, Na⁺-АТФазы и K⁺-АТФазы, гликопротеины и цитоскелетные белки.

Состав цитоплазмы эритроцитов

- ▶ - вода – 66%,
- ▶ - гемоглобин – 33% (*гем* в нём составляет – 4%).

При различных патологических состояниях эритроциты могут подвергаться:

1. склеиванию, образуя монетные столбики (вследствие утраты заряда, обеспечивающего поверхностное натяжение);

2. гемолизу (при воздействии гипотоническим раствором, плазмой других видов, змеиным ядом гемоглобин поступает в плазму, при этом оболочка остаётся неповрежденной).

3. кренированию – сморщиванию (при воздействии гипертоническим раствором); от греч. *crena* - вырезка.

4. разрушению (гемоглобин окрашивает мочу – гемоглобинурия), например, у КРС - «красная водная - лихорадка» при разрушении эритроцитов паразитами; у человека - гемоглобинурийная лихорадка - при малярии. Стареющие эритроциты фагоцитируются макрофагами. Продолжительность жизни эритроцитов 120 дней

Лейкоциты

в отличие от эритроцитов, «работающих» непосредственно в крови, лейкоциты «работают» в тканях тела, мигрируя (путем диапедеза) через стенки капилляров. Это ядросодержащие клетки. Лейкоциты классифицируют на зернистые (гранулоциты) и незернистые (агранулоциты).

Гранулоциты подразделяются на

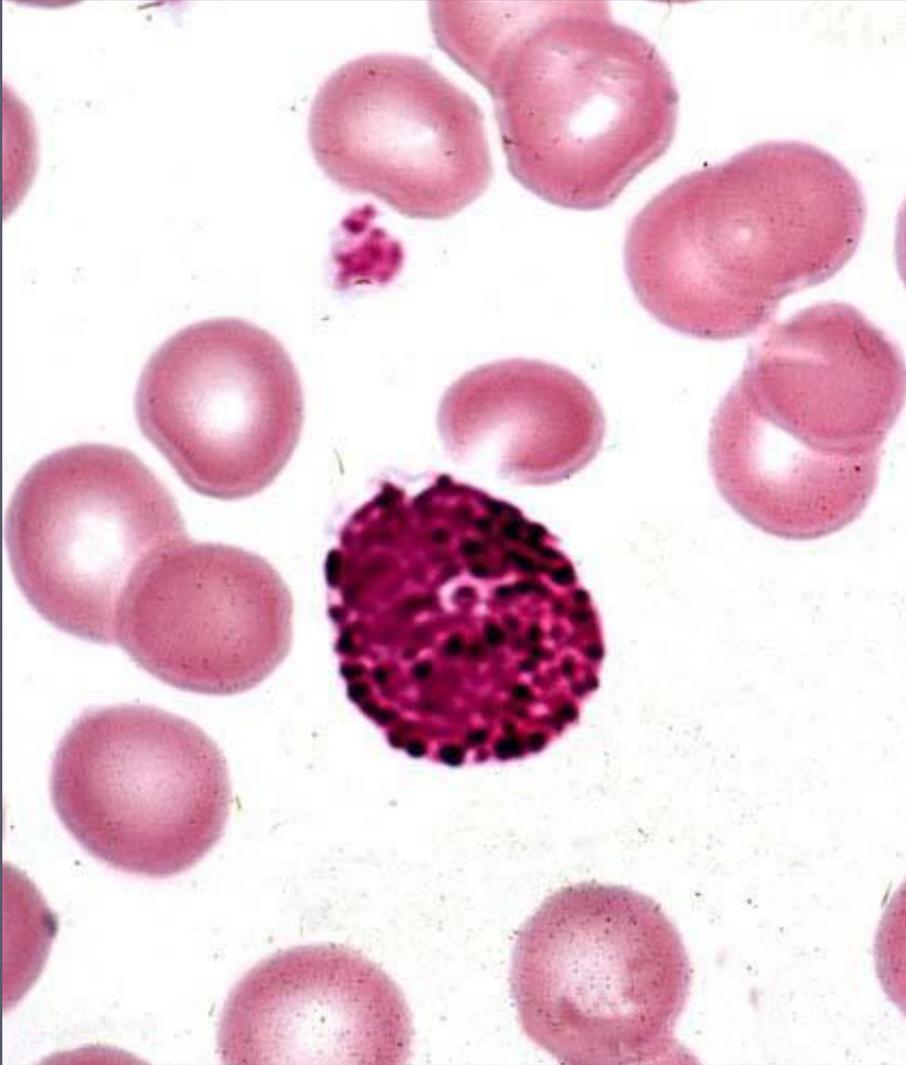
- ▶ базофильные,
- ▶ эозинофильные и
- ▶ нейтрофильные в связи с тем, что их гранулы неоднозначно окрашиваются красителями при разных значениях **pH** среды.

Базофилы

клетки шаровидной формы, диаметром до 10 –12 мкм. Ядро имеет лопастную или бобовидную форму (в зависимости от степени зрелости клеток). В их базофильной цитоплазме содержатся довольно крупные гранулы, окрашивающиеся основными красителями. Одной из особенностей содержимого гранул базофилов является метахроматическое их окрашивание красителями тиазинового ряда (метиленовый синий, толуидиновый синий и др., при этом вместо синей окраски гранулы приобретают фиолетовый, розовый или красный цвет).

В гранулах базофилов содержатся биологически активные вещества: протеогликаны, ГАГ (в том числе гепарин), вазоактивный гистамин, нейтральные протеазы, пероксидазы, кислая фосфатаза, серотонин (гормон эпифиза, который ослабляет или угнетает секрецию гонадолиберинов в гипоталамусе), гистидиндекарбоксилаза (фермент синтеза гистамина) и др.

Функции базофилов

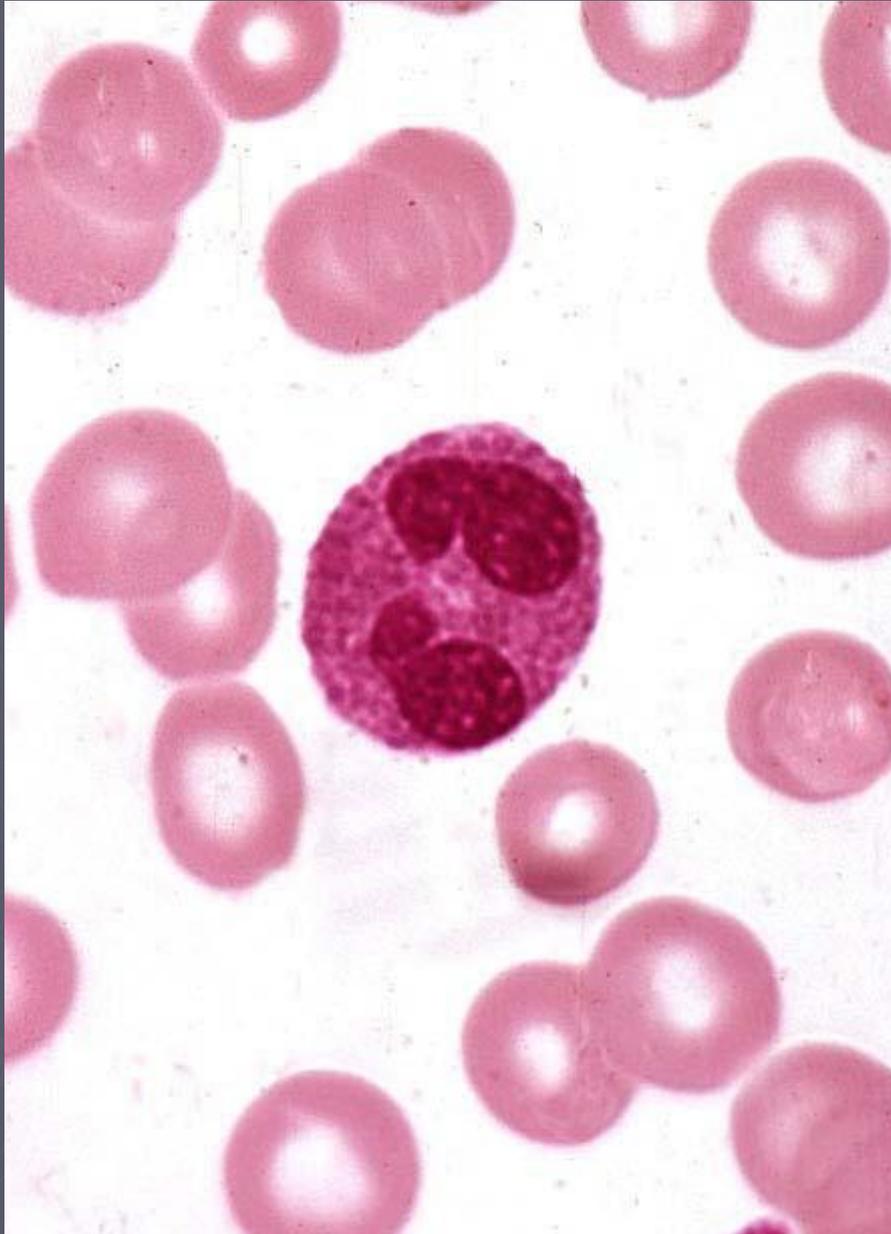


- ▶ Базофилы могут фагцитировать бактерии, препятствуют свёртыванию крови (**гепарин**), способствуют расширению сосудов и повышают проницаемость их стенки (**гистамин**), вследствие чего возникают отёки.
- ▶ Они участвуют в иммунологических реакциях аллергического характера: секретируют эозинофильный хемотаксический фактор, стимулируя миграцию эозинов, опосредуют воспаление, активируя макрофаги.

Эозинофилы

- ▶ Размеры этих клеток достигают 12-17 мкм. Ядро зрелых клеток обычно содержит 2 сегмента, но у овец – больше. Очень редко встречаются палочкоядерные и юные эозинофилы. Гранулы в цитоплазме довольно крупные. Различают две их разновидности: первичные *азурофильные* и вторичные – *эозинофильные* (модифицированные лизосомы). В центре эозинофильной гранулы содержится кристаллоид, который содержит **главный основной белок**, богатый аргинином, катионный белок, лизосомные гидролитические ферменты, пероксидазу, гистаминазу и др.

Функции эозинофилов



Эозинофилы – фагоцитируют бактерии, обладают хемотаксисом к гистамину, лимфокинам Т-лимфоцитов и иммунным комплексам, состоящим из антигенов и антител, они обезвреживают перекиси и токсины, снимают сосудорасширяющее действие гистамина (антигистаминная), ограничивая воспалительный процесс.

Эозинофилы являются важнейшими эффекторными клетками в противопаразитарном иммунитете. Антипаразитарная функция осуществляется с участием *главного основного белка кристаллоида*.

В аллергических реакциях принимают участие Fc-рецептор плазмолеммы для IgE, а также C3- и C4– рецепторы.

Эозинофильные гранулоциты в крови находятся около 12-ти часов, а затем мигрируют в межклеточное вещество соединительной ткани, где функционируют до 8-12 суток (в соединительной ткани их в 500 раз больше, чем в крови).

Нейтрофилы.

- Размеры этих клеток варьируют в пределах 9–12 мкм. Форма ядра непостоянна и зависит от степени зрелости клеток. В связи с этим различают юные, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты.
- У юных нейтрофилов ядро имеет бобовидную форму, гранул в цитоплазме относительно не много.
- Ядра палочкоядерных нейтрофилов выглядят в виде изогнутой палочки, а в зрелых клетках ядро фрагментировано на сегменты, соединенные между собой тонкими перемычками.

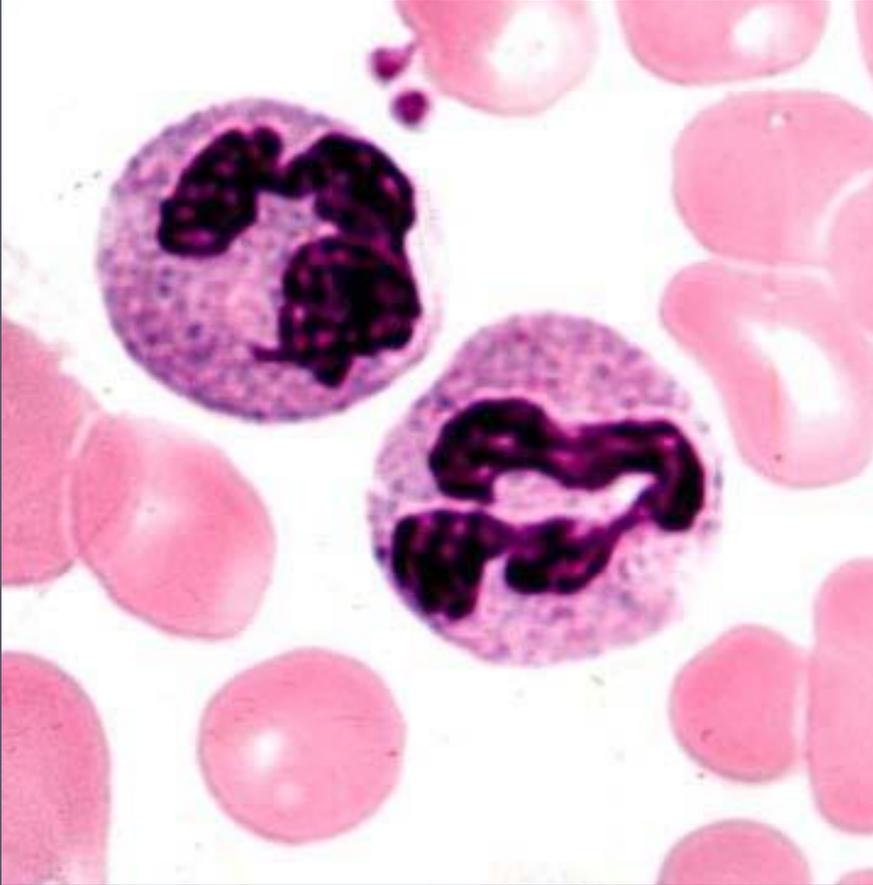
В цитоплазме нейтрофилов содержится 2 вида гранул:

- 1) первичные азурофильные неспецифические (ПАН), их размеры - 0,4-0,8 мкм (до 20%), представляют собой первичные лизосомы, содержащие β -глюкуронидазу, кислую β -глицерофосфатдегидрогеназу, кислую протеазу, лизоцим (мурамидазу), кислую фосфатазу, миелопероксидазу (превращает перекись водорода в молекулярный кислород). Пероксидазная активность строго специфична для системы нейтрофильных гранулоцитов;

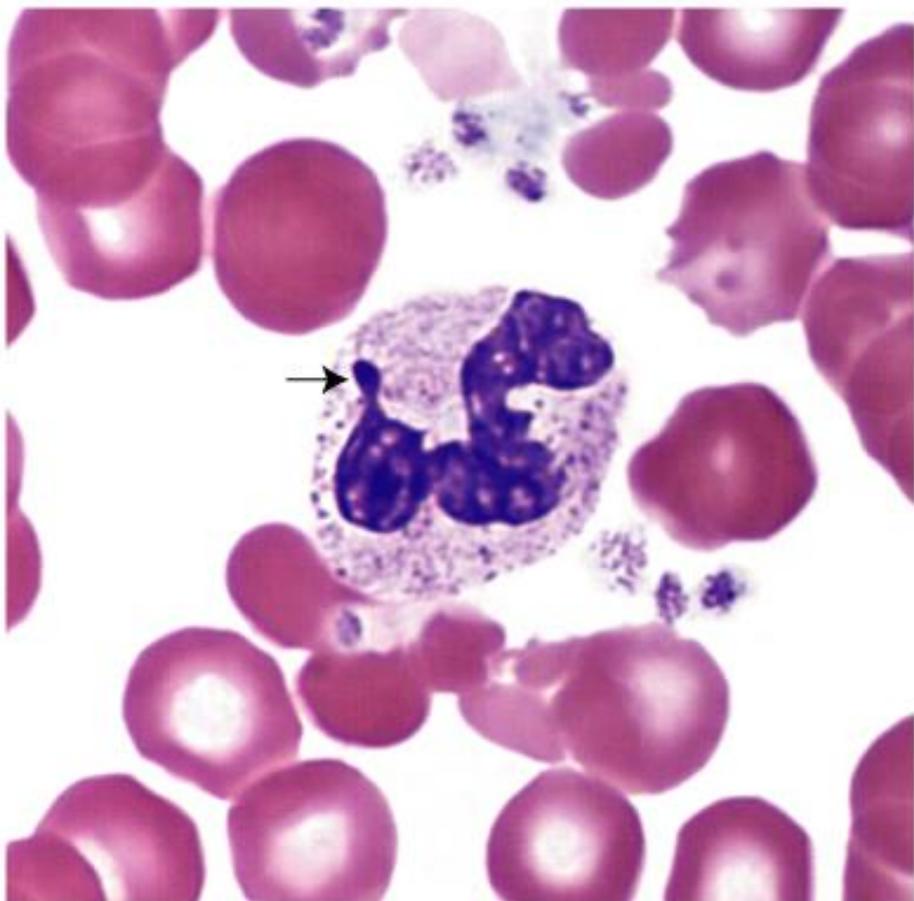
- 2) вторичные нейтрофильные специфические гранулы (ВНС), размеры которых составляют 0,1-0,3 мкм; они содержат щёлочную фосфатазу, фагоцитины, аминопептидазы, лизоцим, катионные белки и белок лактоферрин, обеспечивающий склеивание бактерий (бактериальная мультипликация) и торможение образования лейкоцитов в красном костном мозге.

Функции нейтрофилов

- ▶ неспецифическая антибактериальная защита путём фагоцитоза и выделения бактерицидных веществ,
- ▶ участие в воспалительных реакциях – осуществляется вне сосудов, в межклеточном веществе соединительных тканей.
- ▶ В крови они находятся до 8-12 часов, а в тканях - до 9 суток, где они и погибают.



В центре – нейтрофил с дополнительным сегментиком в ядре, где локализуется X-половая хромосома.



- ▶ Среди эритроцитов видны дискоциты, сфероциты и эхиноциты

Агранулоциты.

К незернистым лейкоцитам относятся **лимфоциты** и **моноциты**. Обе эти группы клеток принимают активное участие в иммунных реакциях организма.

Иммунитет - это способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности.

Лимфоциты

- ▶ По степени зрелости лимфоциты делятся на большие (10 мкм), средние ((7-10 мкм) и малые (4,5-6 мкм). Характерной морфологической особенностью малых лимфоцитов является крупное круглое с небольшим вдавлением ядро, занимающее почти всю клетку. Его окружает узкий ободок базофильной цитоплазмы.
- ▶ По происхождению и функциональным свойствам различают 4 основные группы лимфоцитов: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, натуральные киллеры (NK) и К-клетки. Все они участвуют в обеспечении иммунных реакций, защите от всего чужеродного, попадающего извне и образующегося в самом организме.

В-лимфоциты

- ▶ на поверхности плазмолеммы имеют антигенспецифические рецепторы, представляющие собой антитела - иммуноглобулины (Ig) классов M и D, или поверхностные иммуноглобулины (SIg). С помощью этих рецепторов распознаются антигены и присоединяются к ним, вследствие чего В-лимфоциты активируются, многократно пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки – плазмоциты (антителообразующие клетки - АОК), способные вырабатывать антитела (иммуноглобулины). Антитела на своей поверхности имеют связывающие участки к данному конкретному антигену.
- ▶ Процесс активации лимфоцитов можно представить в следующей последовательности: активированный В-лимфоцит → плазмобласт (диаметр до 30 мкм) → проплазмоцит → зрелый плазмоцит (диаметр около 10 мкм).
- ▶ В-лимфоциты – живут от нескольких недель до десятков месяцев.

T-лимфоциты

осуществляют реакции специфического клеточного иммунитета и регулируют гуморальный иммунитет. После встречи с антигенами они превращаются в T-эффекторы: *T-киллеры, T-хелперы и T-супрессоры.*

► **T-киллеры** (цитотоксические) – обеспечивают клеточный иммунитет. Обладая цитотоксическим эффектом, они взаимодействуют с клетками-мишенями вследствие непосредственного с ними контакта или благодаря вырабатываемым ими близкодействующим токсическим медиаторам. В результате такого взаимодействия изменяется проницаемость мембраны клетки-мишени, что и приводит ее к гибели.

В плазмолемме Т-лимфоцитов содержатся поверхностные антигенные маркеры (антигены гистосовместимости) и много рецепторов, с помощью которых они распознают чужеродные антигены и иммунные комплексы.

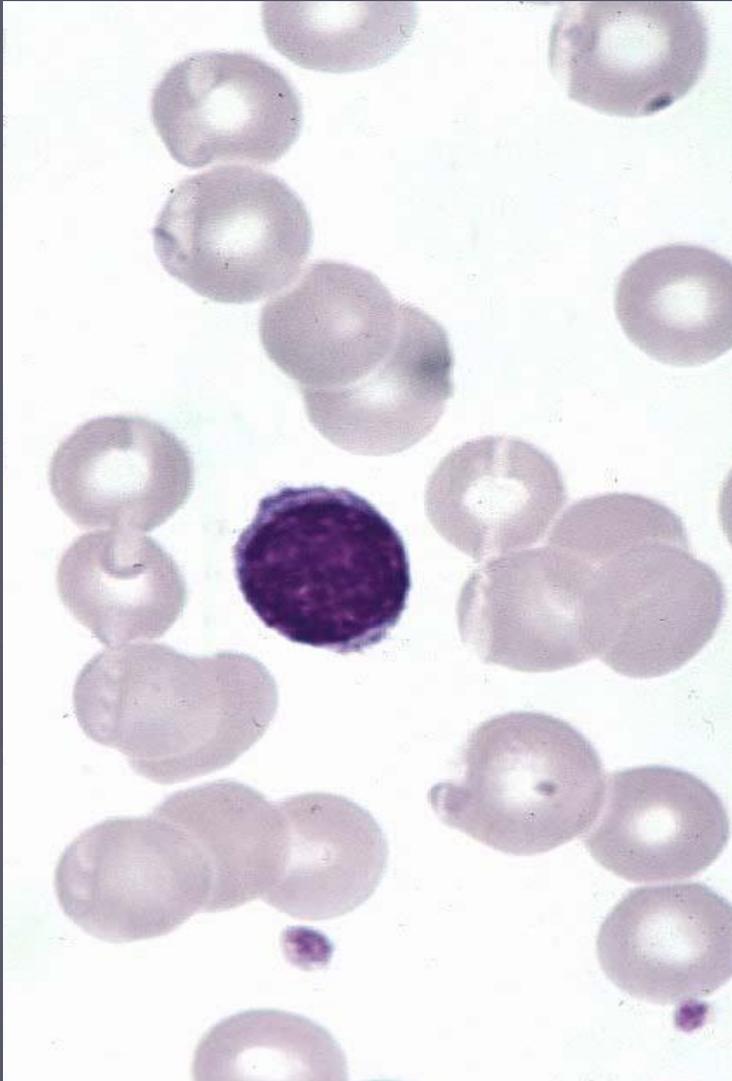
При действии антигенов в Т-лимфоцитах вырабатываются особые растворимые вещества лимфокины, которые передают информацию об антигенах В-лимфоцитам.

Т-хелперы являются помощниками В-лимфоцитов, они распознают антиген и усиливают выработку антител;

Т-супрессоры, наоборот, подавляют выработку антител В-лимфоцитами.

Продолжительность жизни Т-лимфоцитов до 10 лет.

Лимфоциты

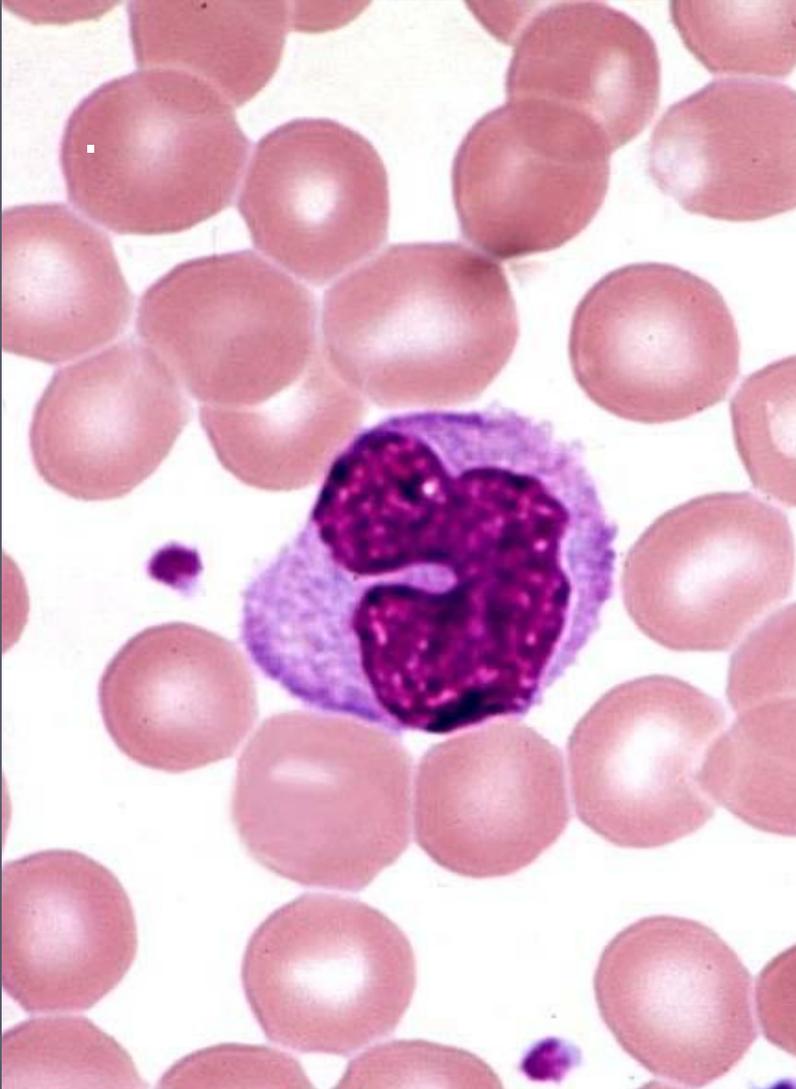


- ▶ *T- и B-клетки памяти* - лимфоциты, возвращающиеся в неактивное состояние, но уже приобретшие информацию (память) от встречи с конкретным антигеном. При повторной встрече с этим антигеном они быстро обеспечивают иммунный ответ значительной интенсивности.

Моноциты

– довольно крупные клетки, в мазке крови их размеры достигают 15-20 мкм. Содержат крупные ядра лопастной, бобовидной и иной формы. Цитоплазма базофильна. Не смотря на то, что эти клетки относятся к агранулоцитам, в их цитоплазме могут обнаруживаться в небольшом количестве мелкие азурофильные гранулы, представляющие собой лизосомы.

ФУНКЦИИ МОНОЦИТОВ



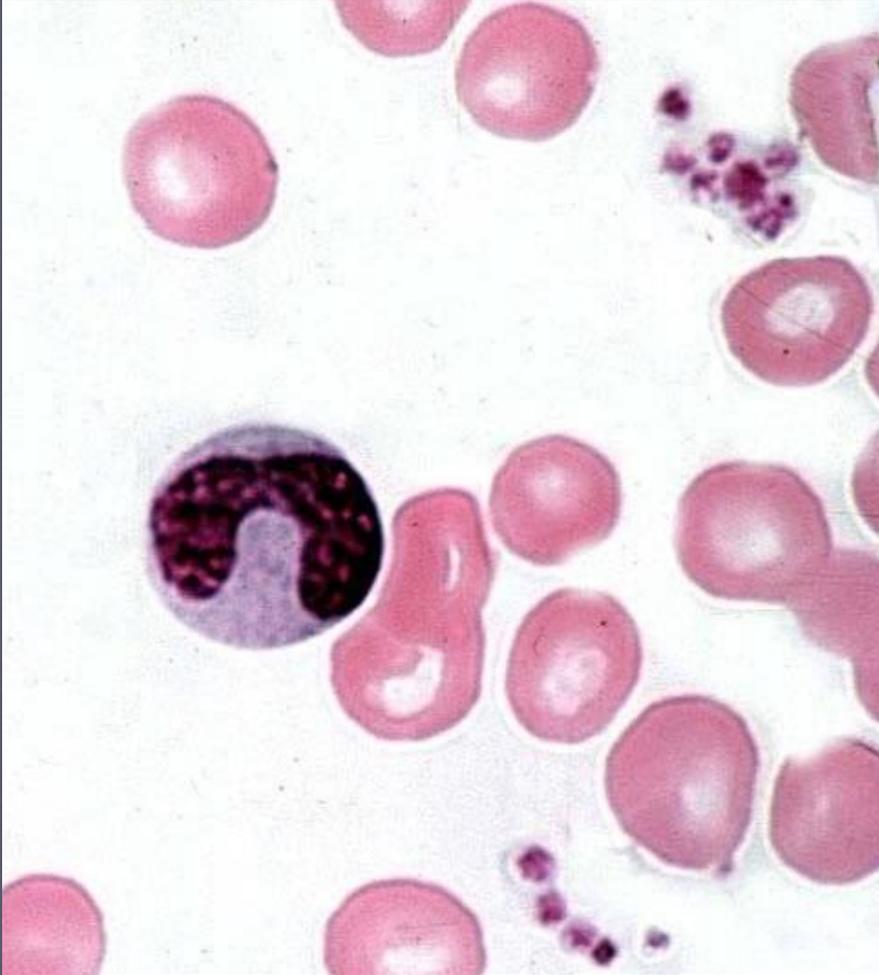
- ▶ В функциональном плане – это типичные макрофаги, которые в периферическом русле крови находятся по пути из красного костного мозга в ткани, где они выполняют специфические защитные функции.
- ▶ Клетки моноцитарно-макрофагальной системы продуцируют пироген, который теперь идентифицирован как интерлейкин-1.

Кровяные пластинки.

У млекопитающих - это обломки цитоплазмы мегакариоцитов. У птиц - это ядросодержащие клетки - тромбоциты. Размеры кровяных пластинок варьируют в пределах 2-4 мкм. Они состоят из периферической зоны - гиаломера и центральной - грануломера. Гиаломер в молодых кровяных пластинках окрашивается базофильно, а в старых - оксифильно. В гиаломере есть актин, который участвует в ретракции (уменьшении объёма) кровяных пластинок.

- ▶ На поверхности плазмолеммы кровяных пластинок содержится гликоликс, гликопротеины которого представляют рецепторы, принимающие участие в адгезии и агрегации (склеивании) кровяных пластинок.
- ▶ По степени зрелости кровяные пластинки подразделяются на 5 видов: юные, зрелые, старые, дегенеративные и гигантские формы раздражения.

Функция кровяных пластинок



- ▶ в них содержится примерно 12 факторов свёртывания крови.
- ▶ Они принимают участие в коагуляции фибриногена и тромбообразовании:
фибриноген →
фибрин →
протромбин →
тромбин.

Морфология лимфы

Лимфа состоит из лимфоплазмы и форменных элементов.

- ▶ Состав лимфоплазмы примерно такой же, как и плазмы крови, но она содержит меньше белков, а поэтому менее вязка и в ней ниже коллоидно-осмотическое давление. К тому же состав лимфы по ходу лимфатических путей меняется. Так, например, в лимфоузлах она обогащается иммуноглобулинами. Как и кровь, лимфа способна свертываться.

Среди форменных элементов лимфы 98% составляют лимфоциты. Другими клетками могут быть моноциты и зернистые лейкоциты.

Образование лимфы осуществляется в лимфатических капиллярах из тканевой жидкости, из которой в капилляры поступает вода с растворенными кристаллоидами, белки, инородные частицы, бактерии и др.

По лимфатическим путям могут переноситься возбудители инфекций, а также опухолевые клетки (метастазирование).

Гемопоэз

Кроветворение (гемоцитопоэз), которое осуществляется в пренатальном онтогенезе, получило название эмбрионального гемоцитопоэза. По сути дела, это гистогенез крови, то есть становление крови как ткани. В постнатальном же периоде кроветворение представляет собой физиологическую регенерацию крови.

- ▶ *В эмбриогенезе* гемоцитопоэз начинается очень рано в мезенхиме внезародышевых органов: в хорионе, стенке желточного мешка и в стебельке (зародышевой ножке), а затем в печени, селезенке, красном костном мозге (ККМ), тимусе и лимфатических узлах. Поэтому эмбриональный гемоцитопоэз подразделяется на 3 периода: **мезобластический** (кроветворение во внезародышевых органах - желточном мешке, хорионе и зародышевой ножке), **печеночный** и **медуллярный**.

Мезобластическое кроветворение в стенке желточного мешка и в хорионе

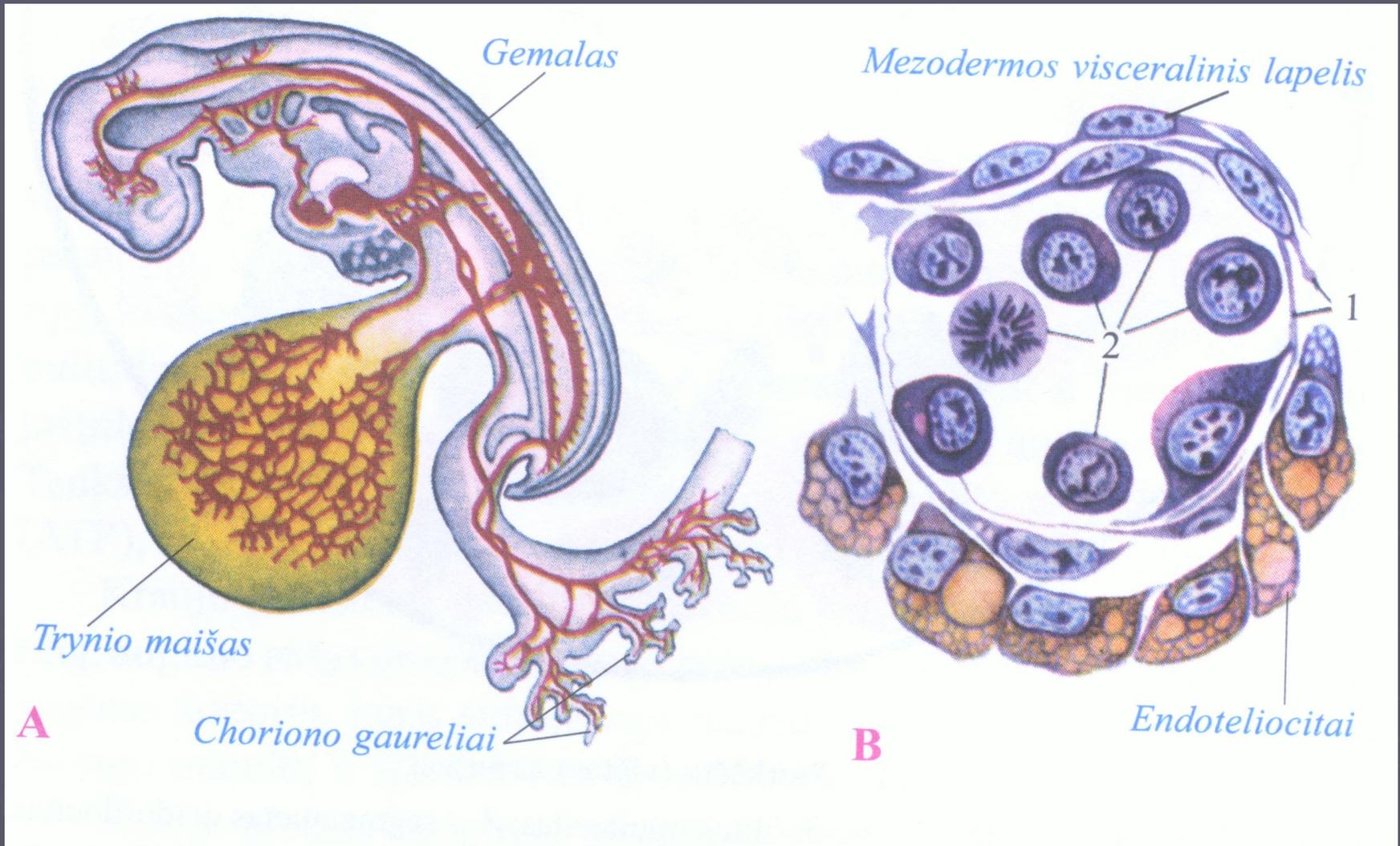
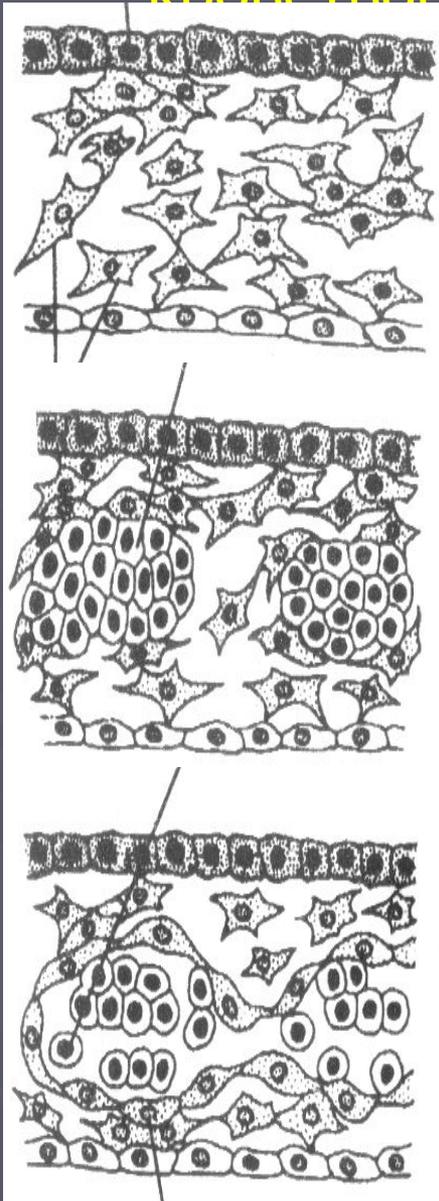


Схема последовательных стадий мезобластического кроветворения в стенке желточного мешка



- ▶ Во внезародышевой мезодерме обособляются кровяные островки, в составе которых мезенхимные клетки активно пролиферируют.
- ▶ Мезенхимоциты центральной части островков утрачивают отростки, округляются и превращаются в **СКК**.
- ▶ Мезенхимоциты периферической части островков также изменяют форму – уплощаются и, превращаясь в эндотелиоциты, формируют стенку сосуда.

Стволовые клетки крови (СКК)

- ▶ представляют собой своеобразный «золотой неприкосновенный запас» кроветворных органов, который расходуется только в особых случаях. На каждые **1000** ядросодержащих клеток красного костного мозга приходится **одна** стволовая клетка крови. В периферической крови **СКК** составляют 0,1% от общего количества клеток крови.
- ▶ По морфологии **СКК** напоминают малые лимфоциты (диаметр 8-10 мкм) и на светооптическом уровне их нельзя идентифицировать среди лимфоцитов. **СКК** относительно редко делятся, в среднем 1 раз за 10 сут. Они являются более радиорезистентными по сравнению с их потомками. Они более устойчивы к действию цитостатиков.

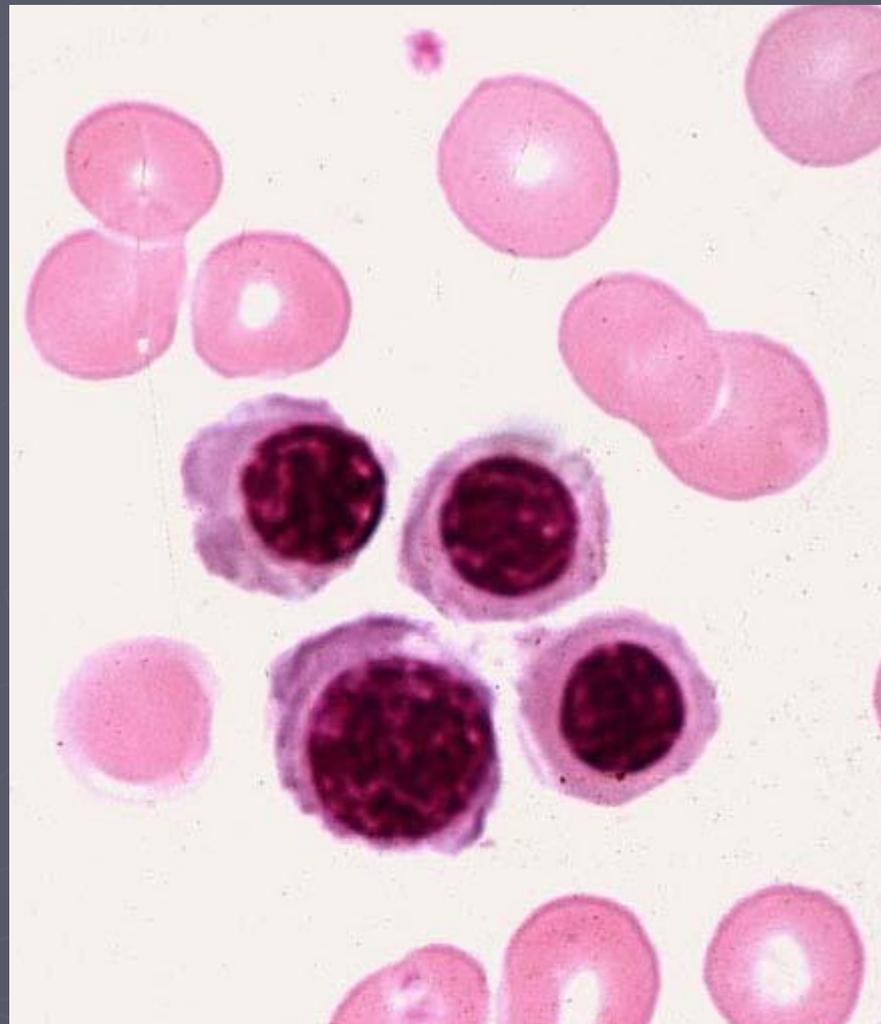
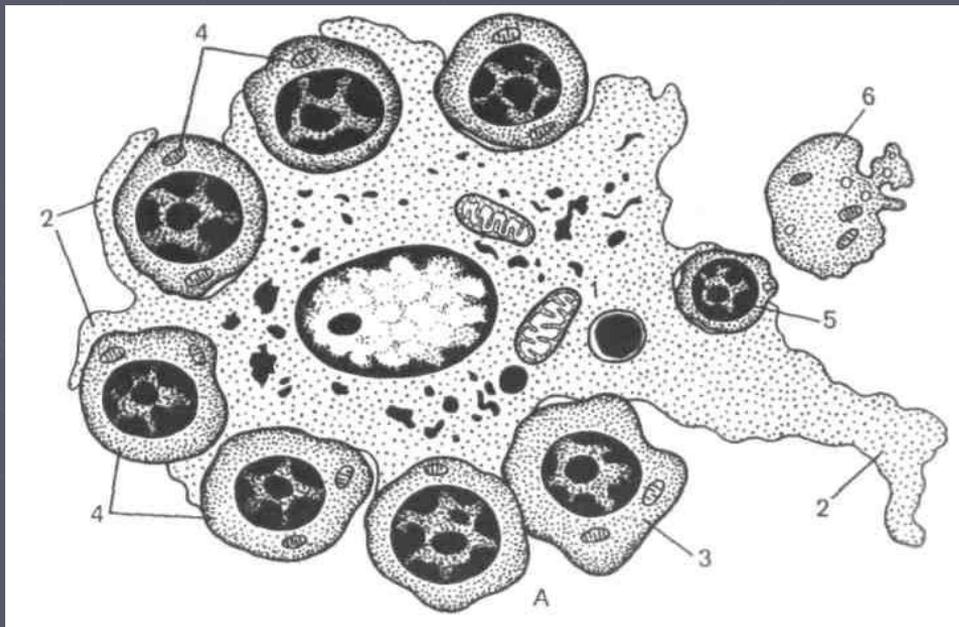
С возрастом общее количество СКК не меняется.

Процесс преобразования СКК в зрелые форменные элементы крови и лимфы состоит из пролиферации, дифференцировки и созревания. На каждом из этих этапов происходит экспрессия генов, ответственных за синтез специфических белков, характерных для тех или иных клеточных субпопуляций.

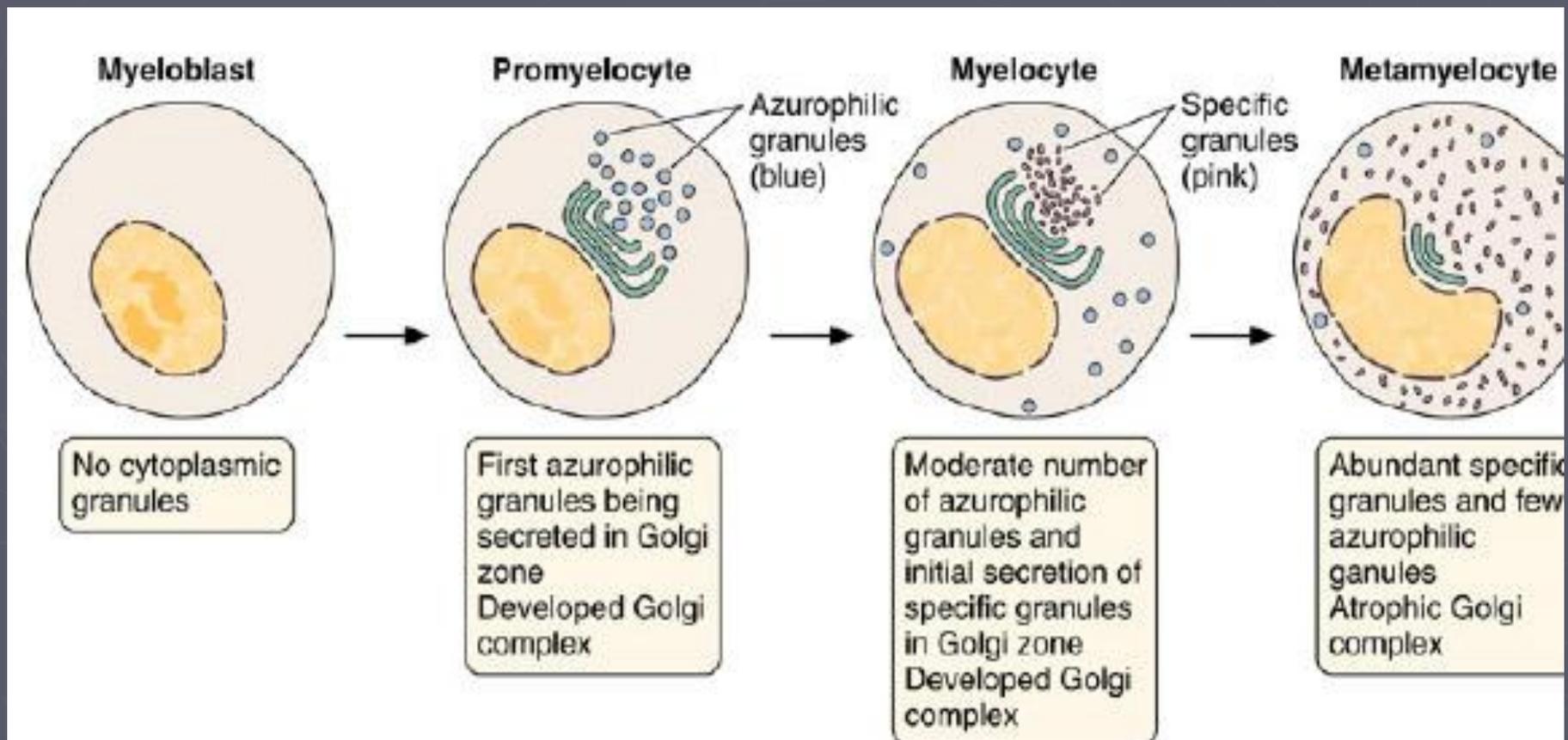
Эритроцитопоз

- ▶ Процесс образования эритроцитов из стволовой клетки осуществляется в красном костном мозге в особых морфофункциональных ассоциациях, которые называются эритробластическими островками.
- ▶ В центре такого островка находится макрофаг, вокруг которого с помощью специальных рецепторов – сиалоадгезинов удерживаются эритроидные клетки, дифференцирующиеся из унипотентной КОЕ-Э.

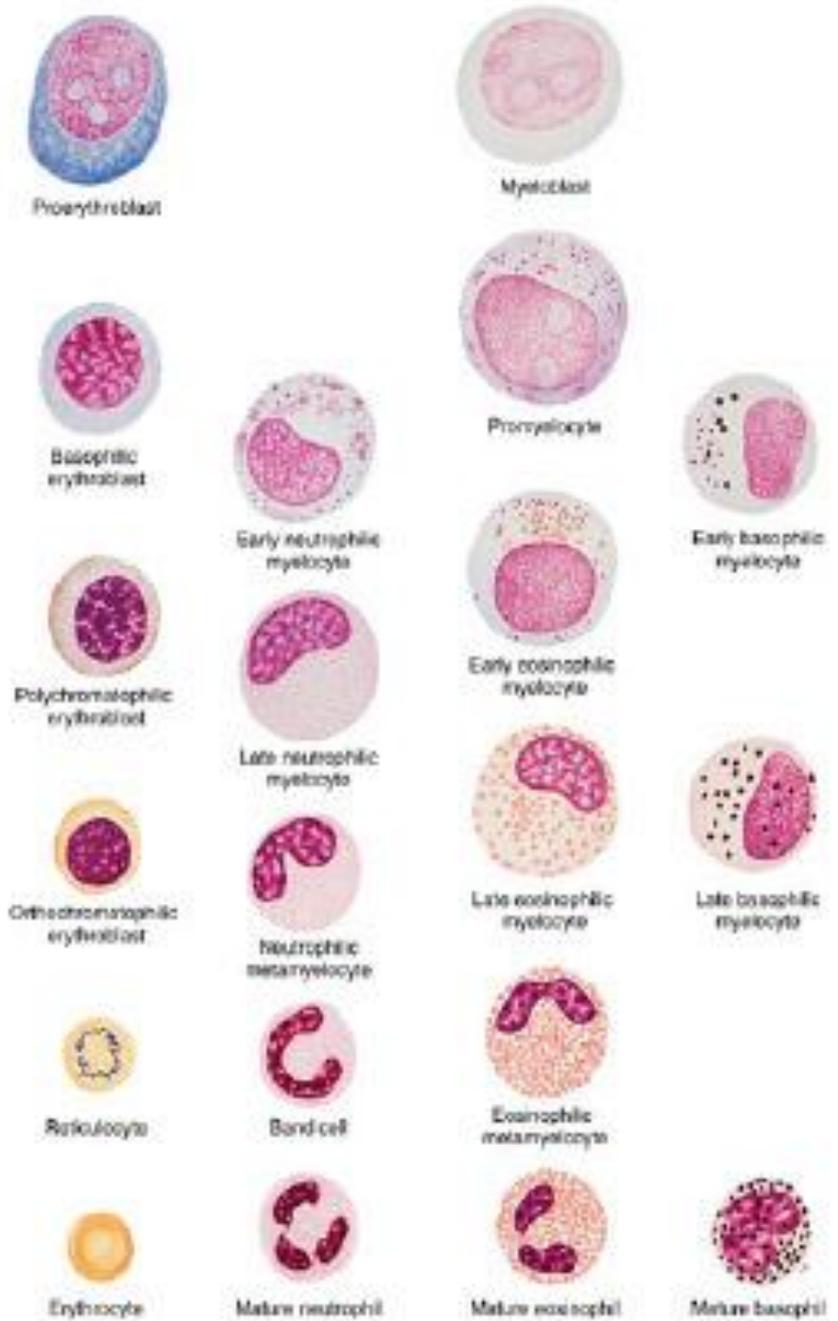
Эритробластический островок и эритробласты



Гранулоцитопозэ



- Изменение морфологии форменных элементов крови в процессе эритроцитопоэза и гранулоцитопоэза



Гемоцитопоз регулируется ростовыми факторами, кейлонами, гормонами, метаболитами и др. При этом среди регуляторов гемоцитопоза имеются как стимуляторы, так и ингибиторы.

В настоящее время широкое распространение получила схема кроветворения, предложенная И. Л. Чертковым и соавт., согласно которой кроветворные клетки разделены на 6 классов (компартов).

В качестве самостоятельной работы необходимо зарисовать эту схему и обозначить последовательные стадии образования форменных элементов крови.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ