

Развитие клеток крови, возрастные особенности

Лабораторная
гемоцитология

ГЕМОПОЭЗ

Кроветворение – многостадийный процесс дифференцировки клеточных элементов, в результате которого образуются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, составляющие в норме около 40% объема крови.

Образование и дифференцировка этих клеток осуществляется в **кроветворных органах**: костном мозге, тимусе, селезенке и лимфотических узлах, представляющих единую кроветворную систему.

Эмбриональное кроветворение

В результате дробления оплодотворенной яйцеклетки образуется **бластоцита**, затем **бластула** и **гаструла**.

Внутренняя клеточная масса **бластоциты** содержит 30-150 эмбриональных стволовых клеток (ЭСК).

Эти клетки обладают тотипотентностью (способность давать начало всем без исключения клеткам и тканям организма).

Эмбриональное кроветворение

На стадии *гастролы*, в результате сложных перемещений клеток, образуется 3 зародышевых листка – экто-, мезо- и эндодерма. Мезодерма (средний зародышевый листок) дает начало костному мозгу, крови и сердечно-сосудистой системе. Мезенхима является производной мезодермы, из нее формируется соединительная ткань организма. Образование органов из ЭСК, включая гемопоэтические – костный мозг, тимус, селезенку, лимфатические узлы, лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками, - осуществляется благодаря функционированию генов, реализующих генетическую программу в клетке.

Эмбриональное кроветворение

Закладка кроветворной системы осуществляется при взаимодействии трех клеточных пулов - производных мезодермы –

- гемопоэтического,
- стромального
- сосудистого

4 критических периода становления гемопоеза

- **I период** - возникновение первых кроветворных клеток-предшественников в желточном мешке эмбриона (внеэмбриональное кроветворение) - 4-5-я неделя развития плода;
- **II период** - заселение печени плода кроветворными клетками-предшественниками и начало внутриэмбрионального печеночного кроветворения (5-я неделя внутриутробного развития);
- **III период** - проникновение ранних Т-лимфоцитов в тимус и формирование Т-клеточной иммунной системы (9-10-я неделя);
- **IV период** - смена печеночного кроветворения на костномозговое (15-18-я неделя).

1 период становления гемопоэза

- зарождение кроветворных клеток во внеэмбриональной мезенхиме
- становление начального гемопоэза в желточном мешке, хорионе в виде кровяных островков, окруженных клетками эндотелия. Эндотелиальные клетки, сливаясь в капилляры, соединяют желточный мешок с эмбрионом.
- формирование сосудистой сети,
- создаются возможности для миграции примитивных кроветворных клеток в печень и в тимус (к 4-5-й неделе развития эмбриона)

1 период становления гемопоэза в желточном мешке (4-5 нед. развития эмбриона)

- образуются бласты, примитивные эритробласты-мегалобласты, синтезирующие “примитивный” тип гемоглобина - HbF.
- возникают полипотентные клетки-предшественники гранулоцито-эритро-моноцито-мегакариоцитопоэза, образующие смешанные колонии
- в составе этих клеток - КОЕ-ГЭММ (колониеобразующие единицы гранулоцито-эритро-моноцито-мегакариоцитопоэза), экспрессирующие рецепторы стволовых клеток CD34 (CD - кластер дифференцировки).

1 период становления гемопоэза

в желточном мешке (4-5-я неделя развития эмбриона)

- появляются бипотентные грануломоноцитарные клетки-предшественники - КОЕ-ГМ.
- обнаруживаются эритроидные клетки-предшественники - бурстобразующие единицы эритропоэза (БОЕ-Э) и колониобразующие единицы эритропоэза (КОЕ-Э), способные образовывать крупные эритроидные колонии из нескольких агрегатов - бурсты

Активный гемопоэз в желточном мешке полностью заканчивается к 10-12-й неделе.

II критический период эмбрионального гемопоэза

формирование печеночного кроветворения.

Печень - центральный орган гемопоэза с 5-й по 22-ю неделю внутриутробного развития плода.

Печеночная ткань представлена гепатоцитами - производными энтодермы и кроветворными клетками - производными мезодермы.

К 30-му дню в эмбриональной печени - первые гемопоэтические клетки, несущие маркер ранних клеток-предшественников - CD34. Гемопоэз преимущественно эритроидный, изменение морфологии эритробластов сопровождается сменой типов гемоглобина.

II критический период эмбрионального гемопоэза

С 7-й недели до конца 3-го месяца эритробласты печени синтезируют фетальный гемоглобин (HbF), одновременно продолжает существовать и примитивный эритропоэз. Печень в этот период является органом преимущественного синтеза гемоглобина.

7-8 неделя - в печени осуществляется гранулоцитопоэз, моноцитопоэз, мегакариоцитопоэз

К 9-й неделе в печени плода - В-лимфопоэз.

8-9 и 16-22-я недели - наибольшая интенсивность пролиферативной активности в печени, свидетельствующая о том, что процесс миграции стволовых клеток из печени в костный мозг имеет пролонгированный характер.

Кроветворение в небольшом объеме в печени
остается до 7-го месяца

III критический период гемопоэза

Формирование Т-клеточной иммунной системы

Тимус, селезенка и кости с костномозговыми полостями начинают формироваться сразу после образования печени, не являясь кроветворными.

Тимус закладывается на 6-й неделе развития плода, его заселение лимфоидными клетками-предшественниками происходит после 8-й недели. Начинается активный лимфопоэз.

К концу 3-го месяца тимическая ткань разделена на кору, богатую мелкими лимфоцитами, и мозговую часть, содержащую лимфоциты на разных стадиях созревания и тимические тельца.

Эмбриональное кроветворение

Гемопоз в селезенке

Селезенка формируется с 5-6-й недели.

- На 12-й неделе в строме селезенки появляются первые островки эритробластов, гранулоцитов.
- Образование белой пульпы с лимфопозом начинается с 15-й недели.
- Гемопоз в селезенке достигает своего максимума к 4-му месяцу, а затем идет на убыль и прекращается к 6,5 мес. внутриутробного развития

IV период эмбрионального кровообразования

происходит в костном мозге и его становление идет параллельно с формированием костей скелета (8-11 недель).

Костный мозг в течение 2 недель не является гемопоэтическим. Образуется его стромальный матрикс. Костные рудименты окружаются сетью капилляров, а также клетками - предшественниками остеобластов и макрофагов.

К 10-й неделе между костными трабекулами образуются большие сосудистые синусы и костномозговые полости.

IV период эмбрионального крововетворения

- С 15-16-й недели костный мозг становится центральным органом гемопоэза, функционирующим весь период жизни человека. В костном мозге плода представлены клетки всех ростков кроветворения различной степени зрелости.
- Для костномозгового кроветворения, в отличие от печени, характерна миелоидная направленность. Снова меняется тип гемоглобина: до 20-й недели у плода синтезируется в основном фетальный гемоглобин (HbF), с нарастанием синтеза цепей глобина увеличивается образование взрослого типа гемоглобина - HbA.

Роль лимфатических узлов в гемопоэзе

- Первые лимфатические узлы появляются примерно на 13-14-й неделе развития эмбриона, они в начале представляют универсальный орган кроветворения.
- На 7-м месяце миелопоэз в лимфатических узлах быстро сменяется образованием лимфоцитов.
- К моменту рождения ребенка определяется около 220 лимфатических узлов. Однако окончательное формирование синусов и стромы лимфатических узлов происходит в постнатальном периоде.

Итак, эмбриональное кроветворение

- характеризуется последовательной сменой кроветворных органов.
- вначале гемопоэз проходит в желточном мешке,
- затем в печени, тимусе, селезенке, лимфатических узлах и в костном мозге, который после рождения остается единственным органом миелопоэза.
- Лимфоциты, имея с миелоидными клетками единую стволовую кроветворную клетку, пройдя определенные стадии дифференцировки в костном мозге и тимусе, в последующем развиваются в лимфоидных органах.

Эмбриональное кроветворение

До 7-го месяца эмбриональное кроветворение носит универсальный характер.

Период изменения территории и типа кроветворения **наиболее уязвим** для возникновения врожденных заболеваний крови.

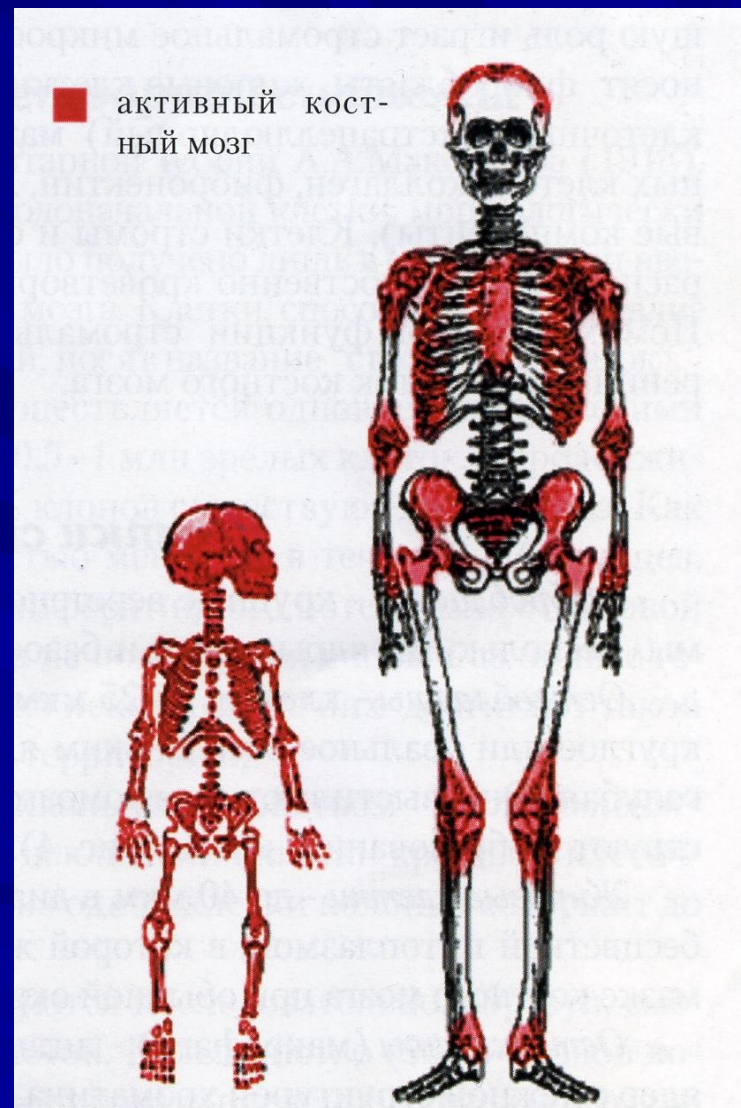
Интерес к эмбриональному гемопоэзу значительно возрос в связи с возможностью трансплантации гемопоэтических предшественников, полученных из пуповинной крови.

Костный мозг ребенка и взрослого человека

У ребенка красный (активный) костный мозг располагается во всех костях скелета, а с 3-4 лет начинается постепенное его замещение на жировой.

У взрослого человека красный костный мозг находится в губчатых костях скелета и эпифизах трубчатых костей.

Масса красного костного мозга составляет 1400-1500 гр.



Структурная организация костного мозга

Костный мозг - главный орган гемопоэза.

Кроветворная ткань заключена в костный чехол, который выполняет защитную и регулирующую гемопоэз функцию.

Кость, ее балки и трабекулы образуют опорную структуру, ограничивающую зоны кроветворения.

Клеточные элементы костной ткани :
***остеобласты, остеоциты и
остеокласты***

Структурная организация костного мозга

Костный мозг - высоко васкуляризированный орган, сообщается с кровотоком посредством капиллярной сети.

Различают два типа капилляров: питающие (обычные) и функциональные (синусоиды), впадающие в общий ствол центральную вену.

Синусоиды располагаются радиально, между ними, в полости или нише, находятся кроветворные клетки

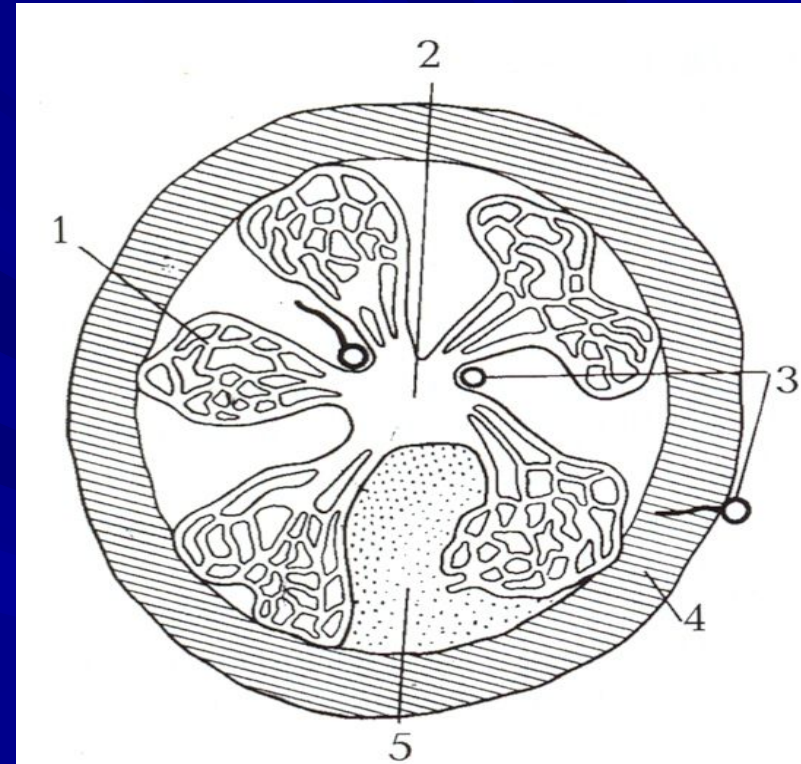


Рис. 2 Схематическое изображение структурной организации костного мозга.
1-синусоиды, 2- центральная вена, 3- артерия, 4 - кость, 5 - гемопоэтическая ткань

Структурная организация костного мозга

Стенка синусоидов состоит из трех слоев:
**базальная мембрана, клетки эндотелия и
адвентиции.**

Эндотелий синусоидов образует поры, через
которые клетки покидают костный мозг.

Базальная мембрана - это субэндотелиальный
матрикс, состоящий из ламинина и коллагена
IV типа. Этот слой не является непрерывным и
отсутствует, прежде всего, в местах
образования пор.

Структурная организация костного мозга

Клетки адвентиции - фибробласты - непрерывным слоем покрывают эндотелий и вместе с ним образуют барьер для кроветворных клеток, покидающих костный мозг. По мере созревания клетки перемещаются к стенке синусоидов и поступают в кровоток.

*Способность гемопоэтических клеток распознавать соответствующие клетки стромы и размещаться в своих определенных зонах называется **хомингом**.*

Островки кроветворения

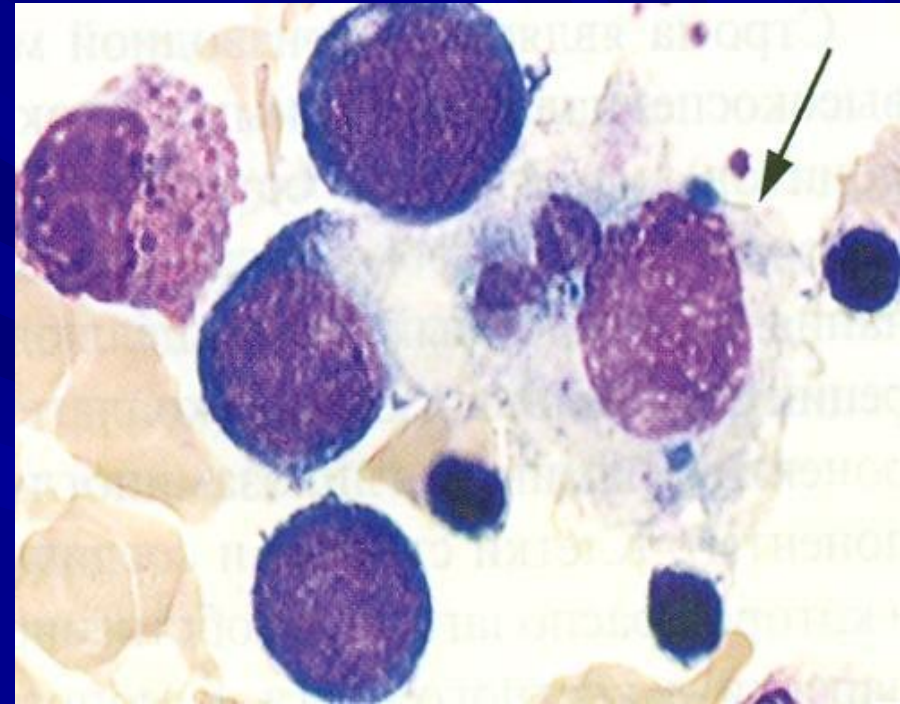
Кроветворение в костном мозге происходит островками, в которых группируются клетки по росткам гемопоэза.

Расположение предшественников и развивающихся кроветворных клеток:
в центре - делящиеся и незрелые клетки, **на периферии** (около стенок синусоидов) - более зрелые клетки.

Островок эритробластного кроветворения. Развитие эритроцитов

Состоит из центрально расположенного макрофага и окружающих его эритробластов, концентрирующихся напротив синуса, к стенке прилегают ретикулоциты.

Макрофаги обеспечивают фагоцитоз ядер, передачу железа и цитокинов, для дифференцировки и созревания эритрокариоцитов.



Островок эритробластного крововетворения

Мегакариоциты плотно располагаются у
стенки синусоидов.

Тромбоциты образуются в просвете
синусоидов при проникновении цитоплазмы
мегакариоцита между эндотелиальными
клетками.

Иногда клетки могут проходить через
мегакариоциты. Это явление называется
эмпириополезисом и обусловлено
способностью мегакариоцитов к *эндоцитозу*
- захвату других гемопоэтических клеток.

Островок эритробластного крововетворения.

Лимфоциты и моноциты располагаются вокруг ветвей артериальных сосудов. Гранулоциты локализуются преимущественно в отдалении от синусоидов и лишь на стадии метамиелоцитов приближаются к их стенке.

Созревание клеток

Созревая, клетки продвигаются ближе к стенке венозного синуса и проникают между слоями стенки. Для этого в цитоплазме эндотелиальных клеток имеются поры в 1-2 мкм, через которые клетки могут проходить при условии, что они обладают достаточной эластичностью. В противном случае клетки гибнут. Способность зрелых клеток перемещаться в направлении венозного синуса называется *хемотаксисом*. Этот процесс опосредован влиянием на клетку специальных веществ - хемоаттрактантов, продуцируемых пристеночными клетками

Строение костного мозга

Жировые клетки заполняют у взрослых пространство костномозговой полости, не занятое миелоидной тканью. Они являются энергетическим депо костного мозга, лабильным матриксом, легко теряющим липиды для обеспечения плацдарма развития кроветворных клеток в условиях повышенного запроса при различных патологических состояниях.

Способность жировых клеток адсорбировать на своей поверхности достаточно большой спектр физиологически активных субстанций позволяет им участвовать в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников.

Стромальное микроокружение

- Строма - производное мезенхимы.
- Состоит из высокоспециализированных клеток - фибробластов, жировых клеток (адипоцитов), макрофагов, остеобластов, эндотелиальных клеток, внеклеточного матрикса, кровеносных сосудов и нервных окончаний.
- Внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс - продукты секреции стромальных клеток (коллагеновые или ретикулиновые волокна, фибронектин, ламинин, гликозаминогликаны, тенасцин и др.).
- Клетки стромы и соединительнотканное волокна образуют сеть, в которой располагаются кроветворные элементы, составляющие паренхиму костного мозга.

Стромальное микроокружение

Гемопоэтические клетки находятся в тесном контакте с клетками стромы.

В регуляции процессов пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток большую роль играет стромальное микроокружение.

Строма костного мозга является источником сигналов, которые воспринимаются рецепторами мембран клеток, преобразуются при участии сложных взаимодействий клеточных органелл и поступают в ядро, где происходит запуск экспрессии генов, необходимых для клеточной пролиферации и дифференцировки.

Стромальное микроокружение

В результате этого начинают реализовываться генетические программы, ответственные за формирование тканеспецифических и стадийспецифических клеточных фенотипов с соответствующими морфологическими и функциональными особенностями клеток гемопоэза.

Функциональные и структурные изменения элементов микроокружения могут быть причиной нарушений кроветворной функции костного мозга.

Клетки стромы костного мозга

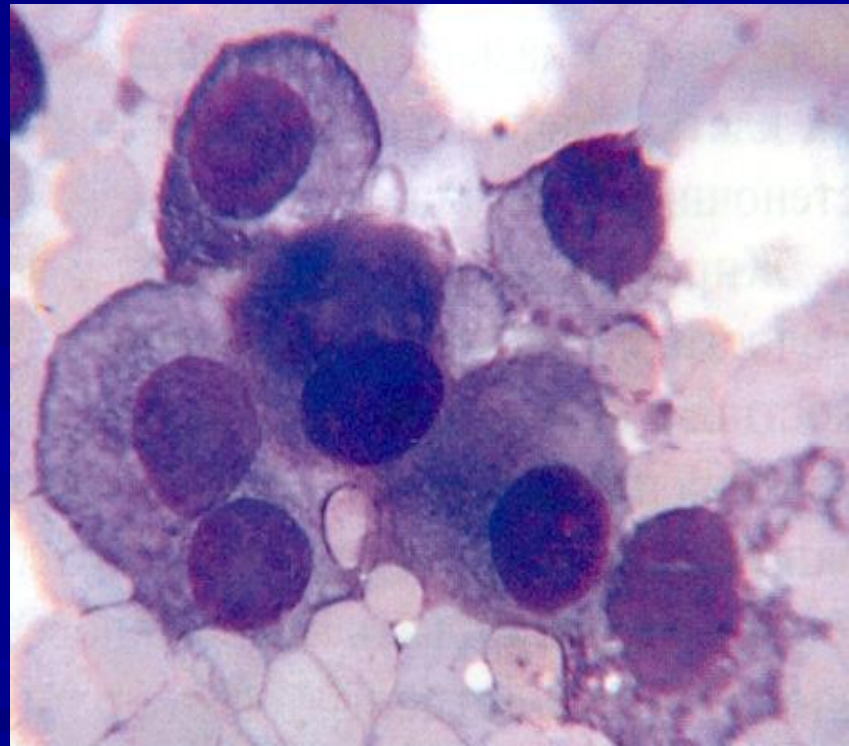
Фибробласты -
крупные
веретенообразные
или вытянутые
клетки с ядром
овальной формы,
несколькими
ядрышками и
базофильной
цитоплазмой



Клетки стромы костного мозга

Остеобласты - клетки до 25 мкм в диаметре, удлинённой или неправильной формы. Ядро круглое или овальное с маленьким ядрышком, эксцентрично расположено, цитоплазма серо-голубая.

Они выстилают костномозговые полости, разграничивая костный мозг и кровь, участвуют в образовании кости



Клетки стромы костного мозга

Остеокласты -

гигантские клетки до 80 мкм в диаметре, содержат 8-12 и более ядер с нежной структурой хроматина, в них могут встречаться нуклеолы. Цитоплазма обильная, слабо-базофильных оттенков с азурофильной зернистостью.



Клетки участвуют в резорбции костной ткани

Клетки стромы костного мозга

Жировые клетки (адипоциты) - до 40 мкм в диаметре с небольшим ядром, расположенным эксцентрично, бесцветной цитоплазмой, в которой жир в цитоплазме определяется при окраске суданом. В мазке костного мозга при обычной окраске жировые включения вымываются, остаются вакуоли.