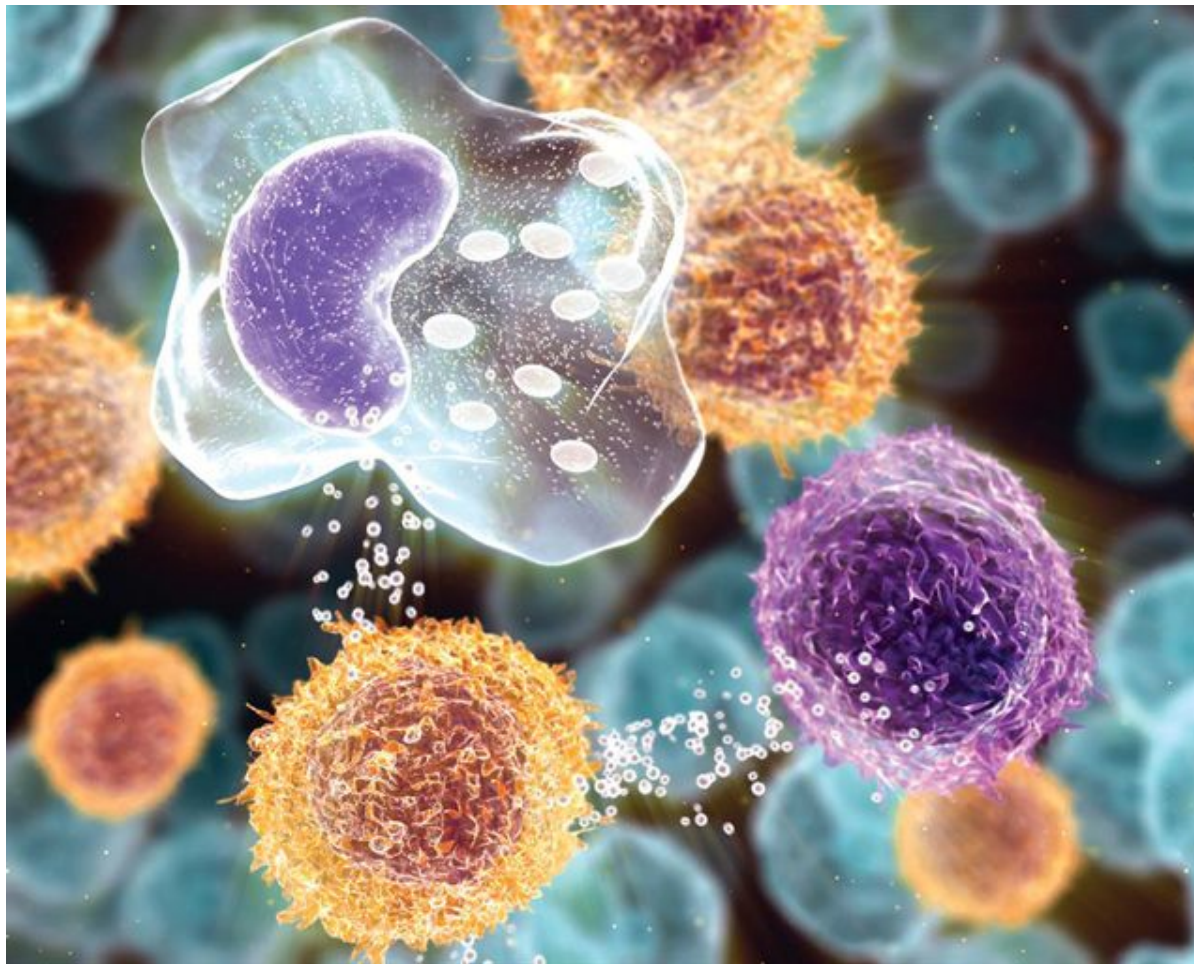


# Кроветворение (гемопозэ)



# ГЕМОПОЭЗ

- Кроветворением или гемопоэзом, называют развитие крови.
- Различают **эмбриональный гемопоэз**, который происходит в эмбриональный период и приводит к развитию крови как ткани.
- **Постэмбриональный гемопоэз**, который представляет собой процесс физиологической регенерации крови.

# ГЕМОПОЭЗ

- Развитие эритроцитов называют **эритропоэзом**.
- Развитие гранулоцитов — **гранулоцитопоэзом**.
- Тромбоцитов — **тромбоцитопоэзом**
- Моноцитов — **моноцитопоэзом**.
- Развитие лимфоцитов и иммуноцитов — **лимфоцито- и иммуноцитопоэзом**.

# Эмбриональный гемопоз

- В развитии крови как ткани в эмбриональный период можно выделить **3 основных этапа**, последовательно сменяющих друг друга – **мезобластический, гепатолиенальный и медуллярный.**
- **Первый, мезобластический этап** – это появление клеток крови во внезародышевых органах, а именно в мезенхиме стенки желточного мешка, мезенхиме хориона и стебля. При этом появляется первая генерация стволовых клеток крови (СКК). **Мезобластический этап** протекает с 3-й по 9-ю неделю развития зародыша человека.

# Эмбриональный гемопоз

- **Второй, гепатолиенальный этап** начинается с 5—6-й недели развития плода, когда печень становится основным органом гемопоза, в ней образуется вторая генерация стволовых клеток крови.
- Кроветворение в печени достигает максимума через 5 мес. и завершается перед рождением.
- СКК печени заселяют тимус, селезенку и лимфатические узлы.

# Эмбриональный гемопоз

- Третий, медуллярный (костномозговой) этап — это появление третьей генерации стволовых клеток крови в красном костном мозге, где гемопоз начинается с 10-й недели и постепенно нарастает к рождению.
- После рождения костный мозг становится центральным органом гемопоза.

# Кроветворение в стенке желточного мешка

- В мезенхиме стенки желточного мешка обособляются зачатки сосудистой крови, или кровяные островки.
- В них мезенхимные клетки округляются, теряют отростки и преобразуются в стволовые клетки крови.
- Клетки, ограничивающие кровяные островки, уплощаются, соединяются между собой и образуют эндотелиальную выстилку будущего сосуда.
- Часть стволовых клеток дифференцируется в первичные клетки крови (**бласты**).

# Кроветворение в стенке желточного мешка

- Большинство первичных кровяных клеток митотически делится и превращается в первичные эритробласты, характеризующиеся крупным размером – **мегалобласты**.
- Это превращение совершается в связи с накоплением эмбрионального гемоглобина (HbF) в цитоплазме **бластов**.
- В некоторых первичных **эритроблестах** ядро подвергается кариорексису и удаляется из клеток, в других ядро сохраняется.
- В результате образуются безъядерные и ядродержащие первичные эритроциты, отличающиеся большим размером по сравнению с нормоцитами и поэтому получившие название мегалоцитов.



# Кроветворение в стенке желточного мешка

- Такой тип кроветворения называется **мегалобластическим**.
- Он характерен для эмбрионального периода, но может появляться в постнатальном периоде при некоторых заболеваниях.

# Кроветворение в стенке желточного мешка

- Наряду с **мегалобластическим** в стенке желточного мешка начинается нормобластическое кроветворение, при котором из **бластов** образуются вторичные **эритробласты**, из которых образуются вторичные эритроциты (нормоциты).

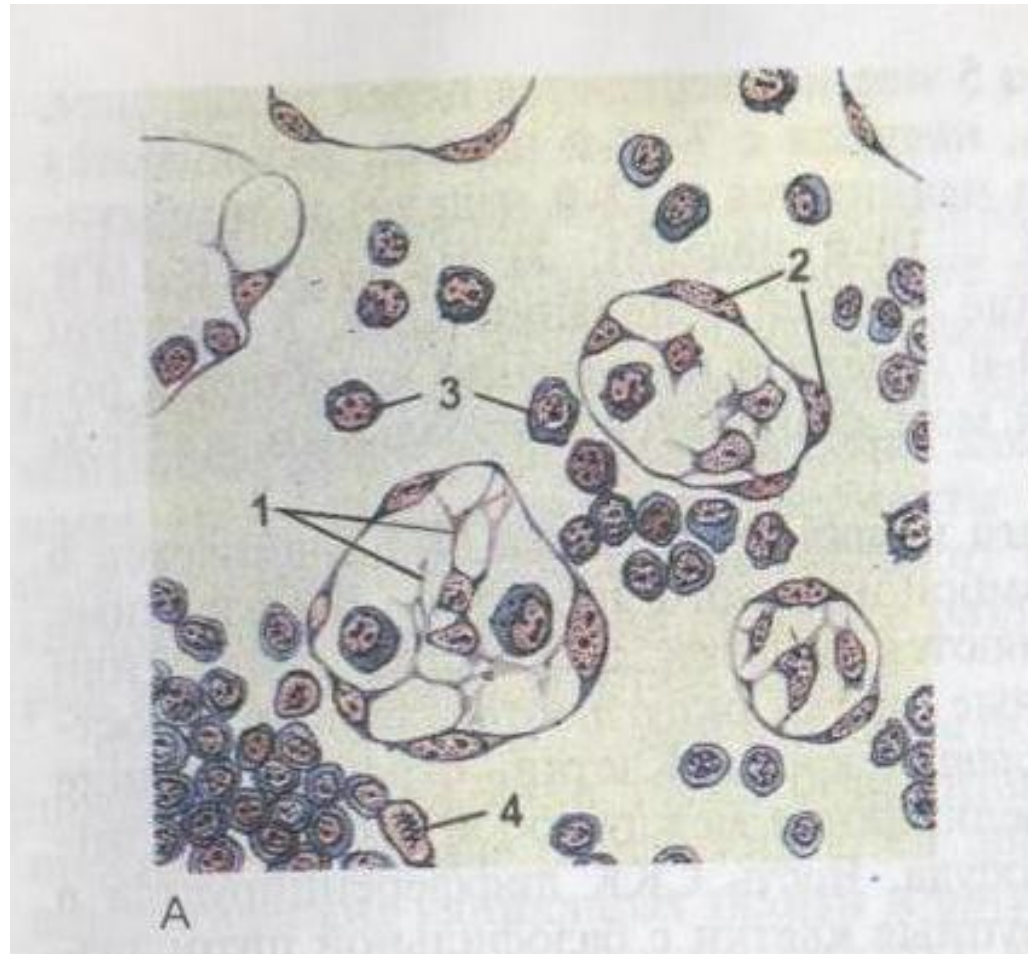
# Кроветворение в стенке желточного мешка

- Развитие эритроцитов в стенке желточного мешка происходит внутри первичных кровеносных сосудов, т.е. **интраваскулярно**.
- Одновременно **экстраваскулярно** из **бластов**, расположенных вокруг сосудистых стенок, дифференцируется небольшое количество гранулоцитов — нейтрофилов и эозинофилов.

# Кроветворение в стенке желточного мешка

- Часть СКК остается в недифференцированном состоянии и разносится током крови по различным органам зародыша, где происходит их дальнейшая дифференцировка в клетки крови или соединительной ткани.
- После редукции желточного мешка основным кроветворным органом временно становится печень.

# Кровотворение в стенке желточного мешка зародыша морской свинки



# Кроветворение в печени

- Печень закладывается примерно на 3—4-й неделе **эмбриональной** жизни, а с 5-й недели она становится центром кроветворения.
- Кроветворение в печени происходит **экстравакулярно**, - по ходу капилляров, врастающих вместе с мезенхимой внутрь печеночных долек.
- Источником кроветворения в печени являются стволовые клетки крови, из которых образуются **бласты**, дифференцирующиеся во вторичные эритроциты.

# Кроветворение в печени

- Одновременно с развитием эритроцитов в печени образуются зернистые лейкоциты, главным образом нейтрофильные и эозинофильные.

# Кроветворение в печени

- Кроме гранулоцитов, в печени формируются гигантские клетки — **мегакариоциты**, - предшественники тромбоцитов.
- К концу внутриутробного периода кроветворение в печени прекращается.



# Кроветворение в тимусе

- Тимус закладывается в конце 1-го месяца внутриутробного развития, и на 7—8-й неделе его эпителий начинает заселяться стволовыми клетками крови, которые дифференцируются в лимфоциты тимуса.
- Увеличивающееся число лимфоцитов тимуса дает начало **T-лимфоцитам**, заселяющим **T-зоны** периферических органов **иммунопоза**.

# Кроветворение в селезенке

- Закладка селезенки также происходит в конце 1-го месяца эмбриогенеза.
- Из вселяющихся сюда стволовых клеток происходит экстраваскулярное образование всех видов форменных элементов крови, т.е. селезенка в эмбриональном периоде представляет собой универсальный кроветворный орган.
- Образование эритроцитов и гранулоцитов в селезенке достигает максимума на 5-м месяце эмбриогенеза.
- После этого в ней начинает преобладать **лимфоцитопоз.**

# Кроветворение в лимфатических узлах

- Первые закладки лимфатических узлов человека появляются на 7—8-й неделе эмбрионального развития. Большинство лимфатических узлов развивается на 9—10-й неделе.
- В этот же период начинается проникновение в лимфатические узлы стволовых клеток крови, из которых на ранних стадиях дифференцируются **эритроциты, гранулоциты и мегакариоциты.**
- Однако формирование этих элементов быстро подавляется образованием лимфоцитов, составляющих основную часть лимфатических узлов.

# Кроветворение в лимфатических узлах

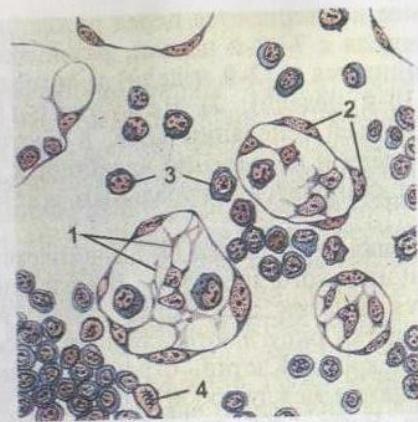
- Появление единичных лимфоцитов происходит уже в течение 8—15-й недели развития, однако массовое «заселение» лимфатических узлов предшественниками Т- и В-лимфоцитов начинается с 16-й недели, когда формируются **посткапиллярные вены**, через стенку которых осуществляется процесс миграции клеток.
- Из клеток-предшественников дифференцируются сначала **лимфобласты** (или большие лимфоциты), а далее средние и малые лимфоциты.
- Дифференцировка **Т- и В-лимфоцитов** происходит, соответственно, в **Т- и В-зависимых** зонах лимфатических узлов.

# Кроветворение в костном мозге

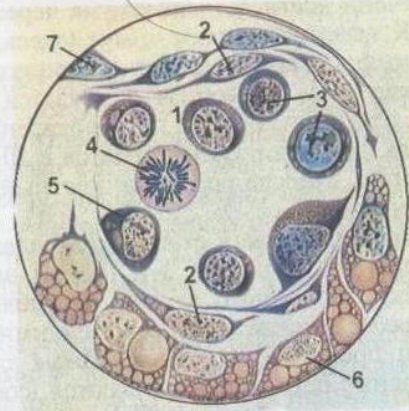
- Закладка костного мозга осуществляется на 2-м месяце эмбрионального развития. Первые гемопоэтические элементы появляются на 12-й неделе развития; в это время основную массу их составляют **эритробласты** и предшественники гранулоцитов.
- Из СКК в костном мозге формируются все форменные элементы крови, развитие которых происходит **экстравакулярно**. Часть СКК сохраняется в костном мозге в недифференцированном состоянии. Они могут расселяться по другим органам и тканям и являться источником развития клеток крови и соединительной ткани.

# Кроветворение в костном мозге

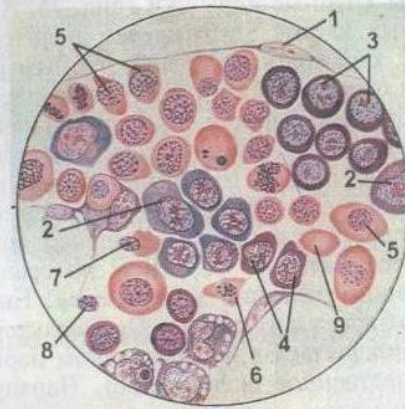
- Таким образом, костный мозг становится центральным органом, осуществляющим универсальный **гемопоэз**, и остается им в течение постнатальной жизни.
- Он обеспечивает стволовыми кроветворными клетками тимус и другие гемопоэтические органы.



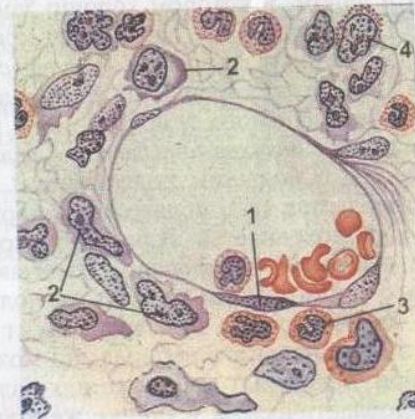
А



Б



В



Г

**Рис. 75.** Эмбриональный гемопоэз (по А. А. Максиму).

А — кроветворение в стенке желточного мешка зародыша морской свинки: 1 — мезенхимальные клетки; 2 — эндотелий стенки сосудов; 3 — первичные кровяные клетки-бласты; 4 — митотическое деление бластов; Б — поперечный срез кровяного островка зародыша кролика 8½ сут: 1 — полость сосуда; 2 — эндотелий; 3 — интраваскулярные кровяные клетки; 4 — делящаяся кровяная клетка; 5 — формирование первичной кровяной клетки; 6 — энтодерма; 7 — висцеральный листок мезодермы. В — развитие вторичных эритробластов в сосуде зародыша кролика 13½ сут: 1 — эндотелий; 2 — проэритробласты; 3 — базофильные эритробласты; 4 — полихроматофильные эритробласты; 5 — оксифильные эритробласты (нормобласты); 6 — оксифильный эритробласт с пикнотическим ядром; 7 — обособление ядра от оксифильного эритробласта (нормобласта); 8 — вытолкнутое ядро нормобласта; 9 — вторичный эритроцит. Г — кроветворение в костном мозге зародыша человека с длиной тела 77 мм. Экстраваскулярное развитие клеток крови: 1 — эндотелий сосуда; 2 — бласты; 3 — нейтрофильные гранулоциты; 4 — эозинофильный миелоцит.

# Постэмбриональный гемопоз

- Постэмбриональный гемопоз представляет собой процесс физиологической регенерации крови, который компенсирует физиологическое разрушение дифференцированных клеток.
- Он подразделяется на **миелопоэз и лимфопоэз**.



# Постэмбриональный гемопоз

- **Миелопоэз** происходит в миелоидной ткани, расположенной в эпифизах трубчатых и полостях многих губчатых костей.
- Здесь развиваются **эритроциты, гранулоциты, моноциты, тромбоциты**, а также предшественники лимфоцитов.
- В миелоидной ткани находятся стволовые клетки крови и соединительной ткани.
- Предшественники лимфоцитов постепенно мигрируют и заселяют тимус, селезенку, лимфоузлы и некоторые другие органы.

# Постэмбриональный гемопоз

- **Лимфопоз** происходит в лимфоидной ткани, которая имеет несколько разновидностей, представленных в тимусе, селезенке, лимфоузлах.
- Она выполняет функции образования **Т- и В-лимфоцитов и иммуноцитов** (например, плазмоцитов).

# Постэмбриональный гемопоз

- **Миелоидная и лимфоидная ткани** являются разновидностями соединительной ткани, т.е. относятся к тканям внутренней среды.
- В них представлены две основные клеточные линии — клетки ретикулярной ткани и гемопоэтические клетки.

# Постэмбриональный гемопоз

- Ретикулярные, а также жировые, тучные и остеогенные клетки вместе с межклеточным веществом формируют микроокружение для гемопоэтических элементов.
- Структуры микроокружения и гемопоэтические клетки функционируют в неразрывной связи друг с другом.
- Микроокружение оказывает воздействие на дифференцировку клеток крови (при контакте с их рецепторами или путем выделения специфических факторов).

# Постэмбриональный гемопоз

- Таким образом, для **миелоидной** и всех **разновидностей лимфоидной ткани** характерно наличие стромальных и гемопозитических элементов, образующих единое функциональное целое.

# Постэмбриональный гемопоез

- СКК относятся к самоподдерживающейся популяции клеток.
- Они редко делятся.
- Выявление СКК стало возможным при применении метода образования клеточных колоний — потомков одной стволовой клетки.

# Постэмбриональный гемопоз

- Пролиферативную активность СКК регулируют **колониестимулирующие факторы** (КСФ), различные виды **интерлейкинов** (ИЛ-3 и др.).
- Каждая СКК в эксперименте или лабораторном исследовании образует одну колонию и называется колониобразующей единицей (сокращенно КОЕ).

# Постэмбриональный гемопоз

- Исследование клеточного состава колоний позволило выявить две линии их дифференцировки.
- Одна линия дает начало мультипотентной клетке — родоначальнице гранулоцитарного, эритроцитарного, моноцитарного и мегакариоцитарного рядов гемопоза (сокращенно КОЕ-ГЭММ).
- Вторая линия дает начало мультипотентной клетке — родоначальнице лимфопоза (КОЕ-Л).



# Постэмбриональный гемопоз

- Из мультипотентных клеток дифференцируются олигопотентные (КОЕ-ГМ) и унипотентные родоначальные клетки.
- Методом колониеобразования определены родоначальные унипотентные клетки для моноцитов (КОЕ-М), нейтрофильных гранулоцитов (КОЕ-Гн), эозинофилов (КОЕ-Эо), базофилов (КОЕ-Б), эритроцитов (БОЕ-Э и КОЕ-Э), мегакариоцитов (КОЕ-МГЦ), из которых образуются клетки-предшественники.
- В лимфопоэтическом ряду выделяют унипотентные клетки — предшественницы для **В-лимфоцитов** и для **Т-лимфоцитов**.
- Полипотентные (плюрипотентные и мультипотентные), олигопотентные и унипотентные клетки морфологически не различаются.

# Все приведенные выше стадии развития клеток составляют четыре основных класса, или компартмента, гемопоэза:

- **I класс** — СКК - стволовые клетки крови (плюрипотентные, полипотентные);
- **II класс** — КОЕ-ГЭММ и КОЕ-Л - коммитированные мультипотентные клетки (миелопоэза или лимфопоэза);
- **III класс** — КОЕ-М, КОЕ-Б и т.д. - коммитированные олигопотентные и унипотентные клетки;
- **IV класс** — клетки-предшественники (бласты, напр.: эритробласт, мегакариобласт и т.д.).



- Сразу отметим, что оставшиеся два класса гемопоэза составляют созревающие клетки (**V класс**) и зрелые клетки крови (**VI класс**).

# Постэмбриональный гемопоз

- Эритропоэз у млекопитающих и человека протекает в костном мозге в особых морфофункциональных ассоциациях, получивших название **эритробластических островков**.
- Эритробластический островок состоит из макрофага, окруженного одним или несколькими кольцами эритроидных клеток, развивающихся из унипотентной КОЕ-Э, вступившей в контакт с макрофагом.
- КОЕ-Э и образующиеся из нее клетки (от проэритробласта до ретикулоцита) удерживаются в контакте с макрофагом его рецепторами.

# Постэмбриональный гемопоз

- У взрослого организма потребность в эритроцитах обычно обеспечивается за счет усиленного размножения эритробластов.
- Но всякий раз, когда потребность организма в эритроцитах возрастает (например, при потере крови), эритробласты начинают развиваться из предшественников, а последние — из стволовых клеток.
- В норме из костного мозга в кровь поступают только эритроциты и ретикулоциты.

# Эритроцитопоз

- **Эритроцитопоз** начинается со стволовой кроветворной клетки.
- Через стадию колониобразующей мультипотентной клетки (КОЕТЭММ) формируются бурсообразующая (БОЭ-Э) и далее колониобразующая единица эритроцитов (КОЕ-Э).
- Клетки этих колоний чувствительны к факторам регуляции пролиферации и дифференцировки.

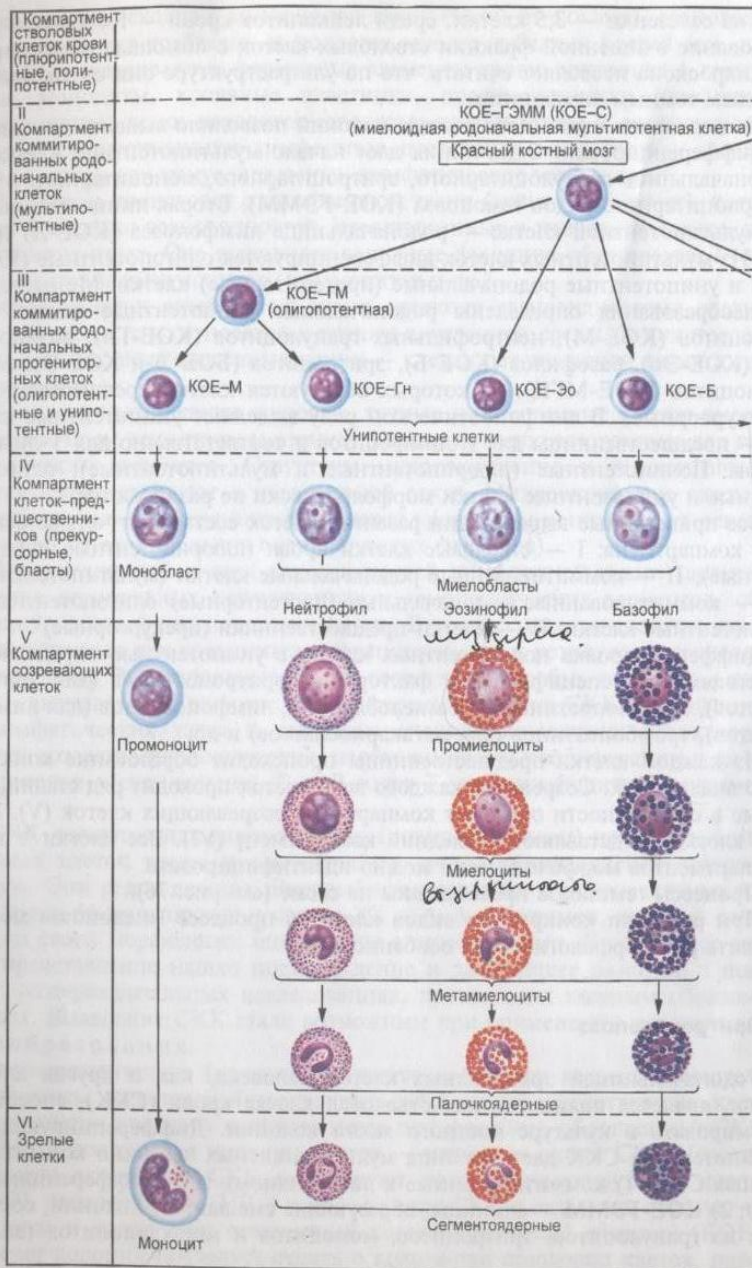
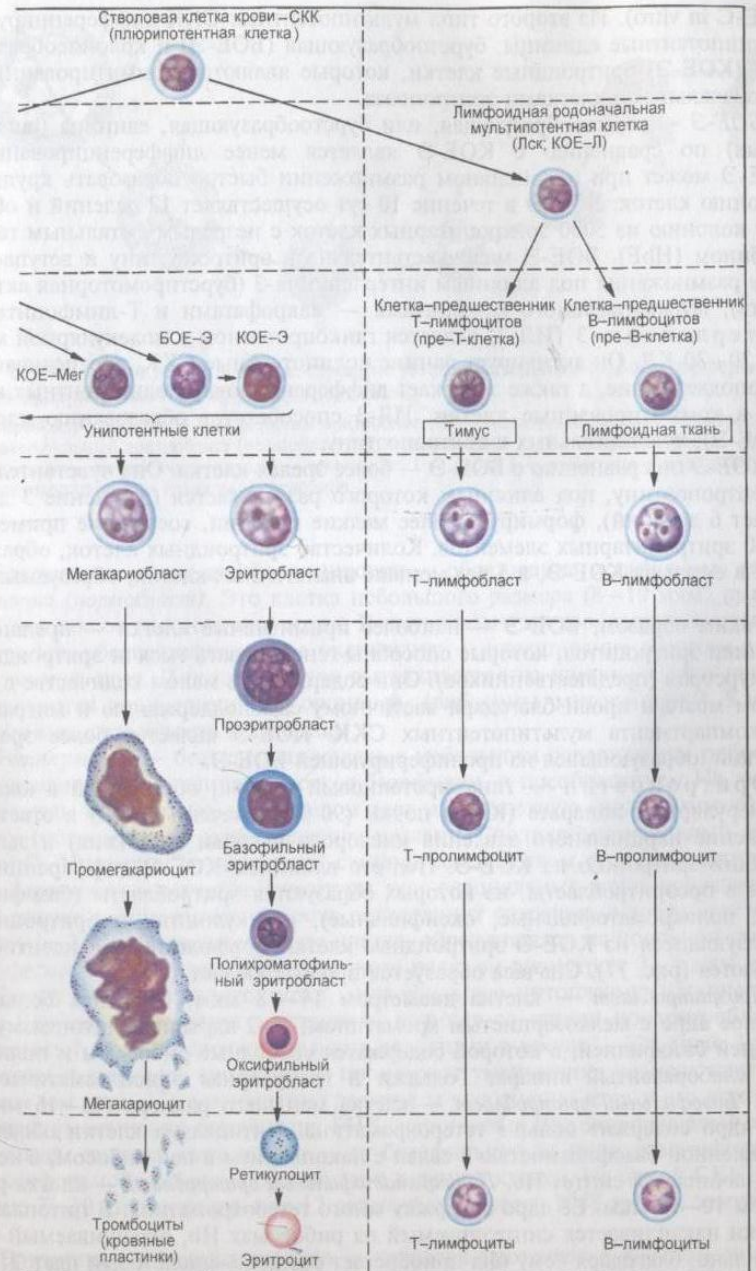


Рис. 76. Постэмбриональный гемопоэз (схема по Н. А. Юриной).

Стадии дифференцировки крови: I—IV — морфологически неидентифицируемые клетки; V, VI — морфологически идентифицируемые клетки. Б — базофил; БОЕ — бурстобразующая единица; Г — гранулоциты; Гн — гранулоцит нейтрофильный; КОЕ — колониеобразующие единицы; КОЕ-С — селезеночная колониеобразующая единица; Л — лимфоцит; Лск — лимфоидная стволовая клетка; М — моноцит; Мер — мегакариоцит; Эо — эозинофил; Э — эритроцит.



ница; Г — гранулоциты; Гн — гранулоцит нейтрофильный; КОЕ — колониеобразующие единицы; КОЕ-С — селезеночная колониеобразующая единица; Л — лимфоцит; Лск — лимфоидная стволовая клетка; М — моноцит; Мер — мегакариоцит; Эо — эозинофил; Э — эритроцит.

# Эритроцитопоз

- В **IV-й класс** включаются базофильный, полихроматофильный и оксифильный эритробласты.
- Проэритроциты, потом ретикулоциты составляют **V-й класс** и, наконец, формируются эритроциты (**VI-й класс**).
- В эритропоэзе на стадии оксифильного эритробласта происходит выталкивание ядра.
- В целом цикл развития эритроцита до выхода ретикулоцита в кровь продолжается до **12** суток.



# Эритроцитопоз

- **Общее направление эритропоэза характеризуется следующими основными структурно-функциональными изменениями:**
- 1) постепенным уменьшением размеров клетки
- 2) накоплением в цитоплазме гемоглобина
- 3) редукцией органелл
- 4) снижением базофилии и повышением оксифилии цитоплазмы
- 5) уплотнением ядра с последующим его выделением из состава клетки.
- В **эритробластических островках** эритробласты поглощают путем микропиноцитоза железо, поставляемое макрофагами, для синтеза гемоглобина.

# Эритроцитопоз

- Развитие эритроцитов происходит в миелоидной ткани красного костного мозга.
- В периферическую кровь поступают только зрелые эритроциты и немного ретикулоцитов.

# Эритроцитопоз

- В норме потребность в эритроцитах обеспечивается за счет размножения клеток **IV-V классов**. Этот процесс называется гомопластическим **гемопозом**.
- При резком дефиците эритроцитов, вызванном кровопотерей или другими факторами, гомопластического гемопоза оказывается недостаточно.
- Эритроциты начинают развиваться путем деления клеток **I-III-го классов**.
- Такой процесс называется гетеропластическим гемопозом.

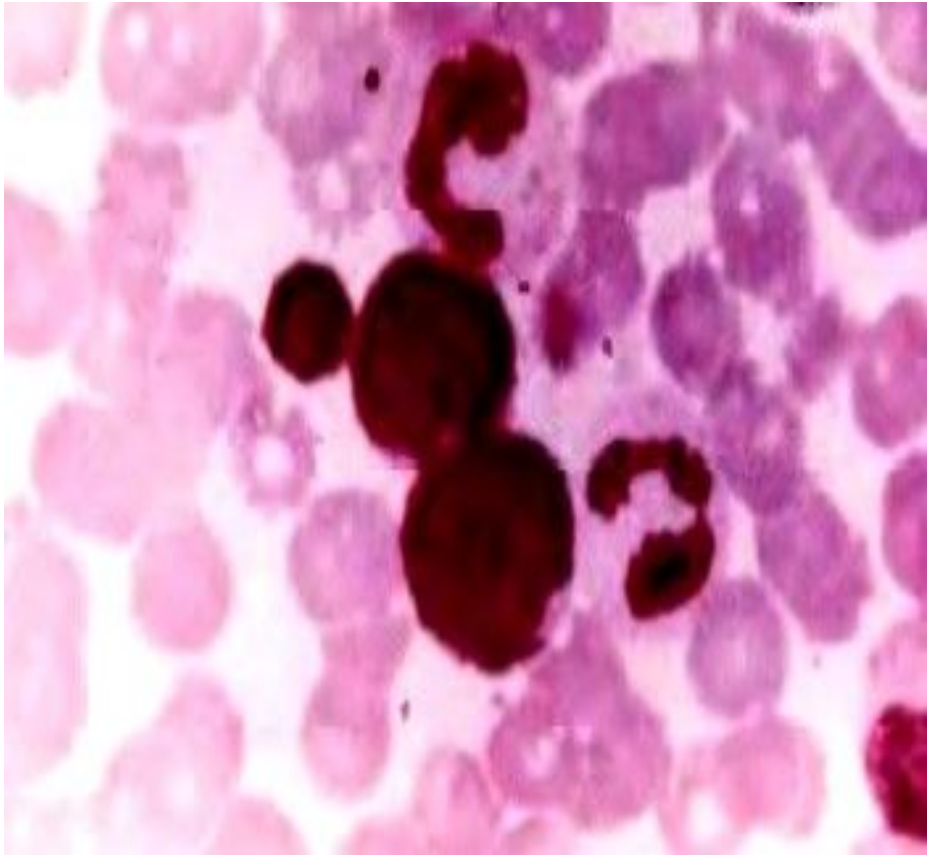
# Эритроцитопоз

- **Эритропоэтин** – гликопротеиновый гормон, вызывающий повышение продукции эритроцитов. У взрослого человека он образуется преимущественно в почках, а в эмбриональном периоде практически полностью – в печени плода. Уменьшение содержания доступного кислорода в крови, достигающей почек, повышает выработку эритропоэтина, что, в свою очередь, вызывает увеличение скорости образования и дифференцировки клеток эритроидного ряда в костном мозге.
- **Эритропоэтин**, таким образом, участвует в физиологическом ответе организма на анемию и гипоксию.

# Эритроцитопоз

- **Проэритробласт** - крупная клетка круглой формы.
- Это самая молодая клетка эритроидного ряда, имеющая круглое ядро, которое занимает в клетке большее место, чем цитоплазма.
- Ядро расположено в центре клетки, и содержит 1-3 ядрышка.
- Структура хроматина ядра мелкосетчатая, образующая в пересечениях небольшие утолщения (зернистость).
- При окраске по Романовскому ядро окрашивается в темно-красно-фиолетовый цвет, цитоплазма интенсивно базофильная.

# Эритроцитопоз

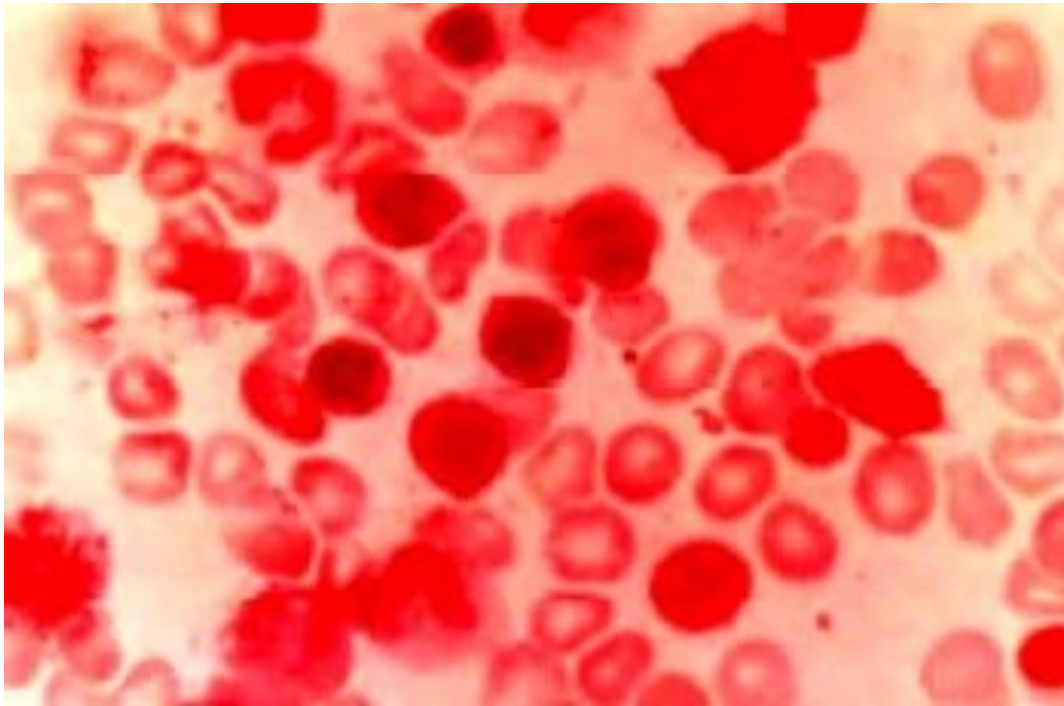


- **Базофильный эритробласт**

- его ядро содержит больше гетерохроматина.

- Цитоплазма клетки обладает выраженной базофильностью в связи с накоплением в ней рибосом, в которых начинается синтез Hb.

# Эритроцитопоз



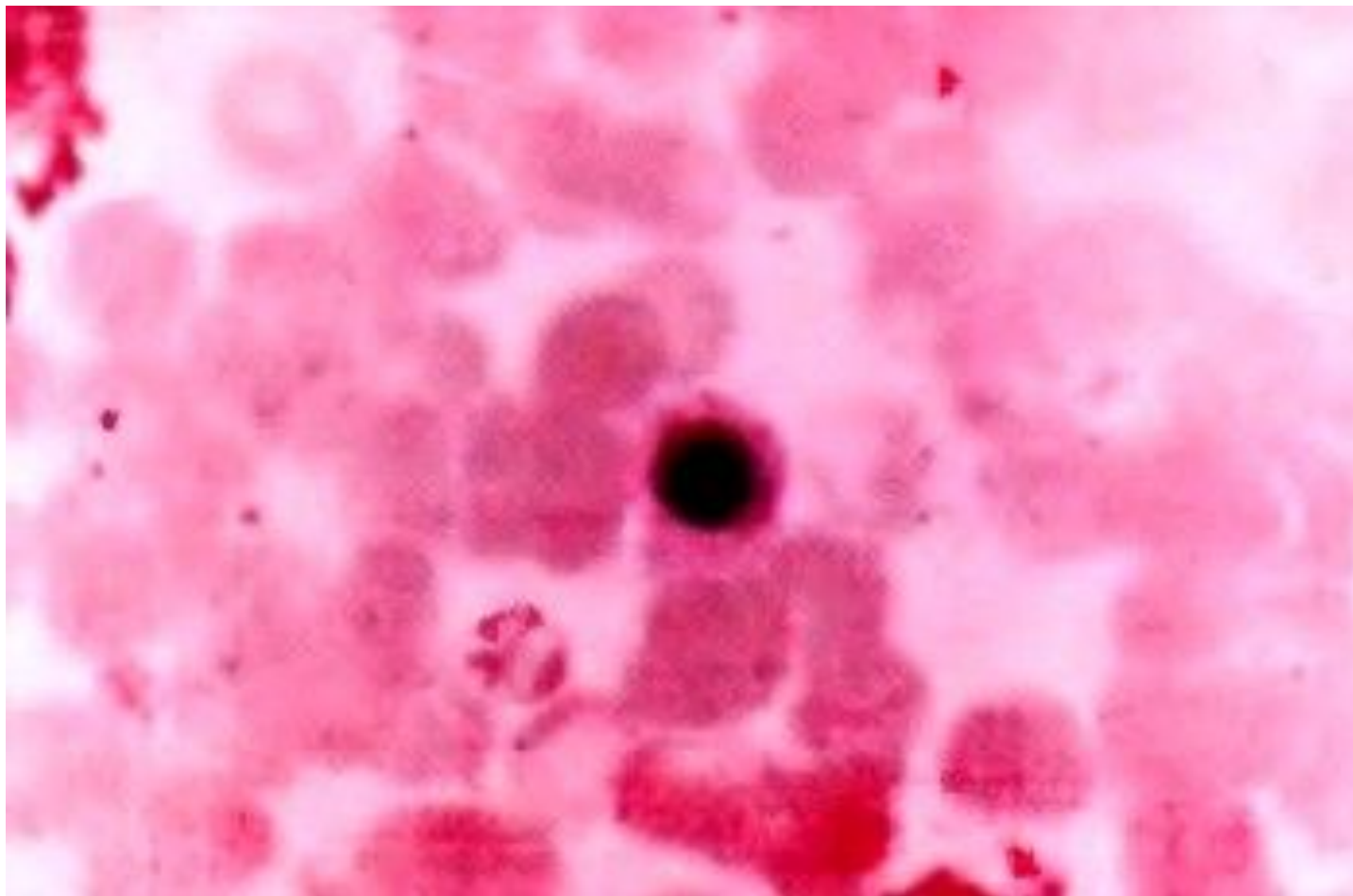
- **Полихроматофильный эритробласт** – его ядро содержит много гетерохроматина. Способны размножаться путем митоза, поэтому в них часто видны фигуры деления.

# Эритроцитопоз

- **Оксифильный эритробласт** - клетка округлой формы с бесструктурным ядром темно-фиолетового цвета, по размеру еще меньше, чем у предыдущих клеток. Ядро иногда расположено немного эксцентрично. Цитоплазма не содержит базофилию, она насыщена гемоглобином и по цвету сходна с эритроцитами. Клетка утрачивает способность к делению.



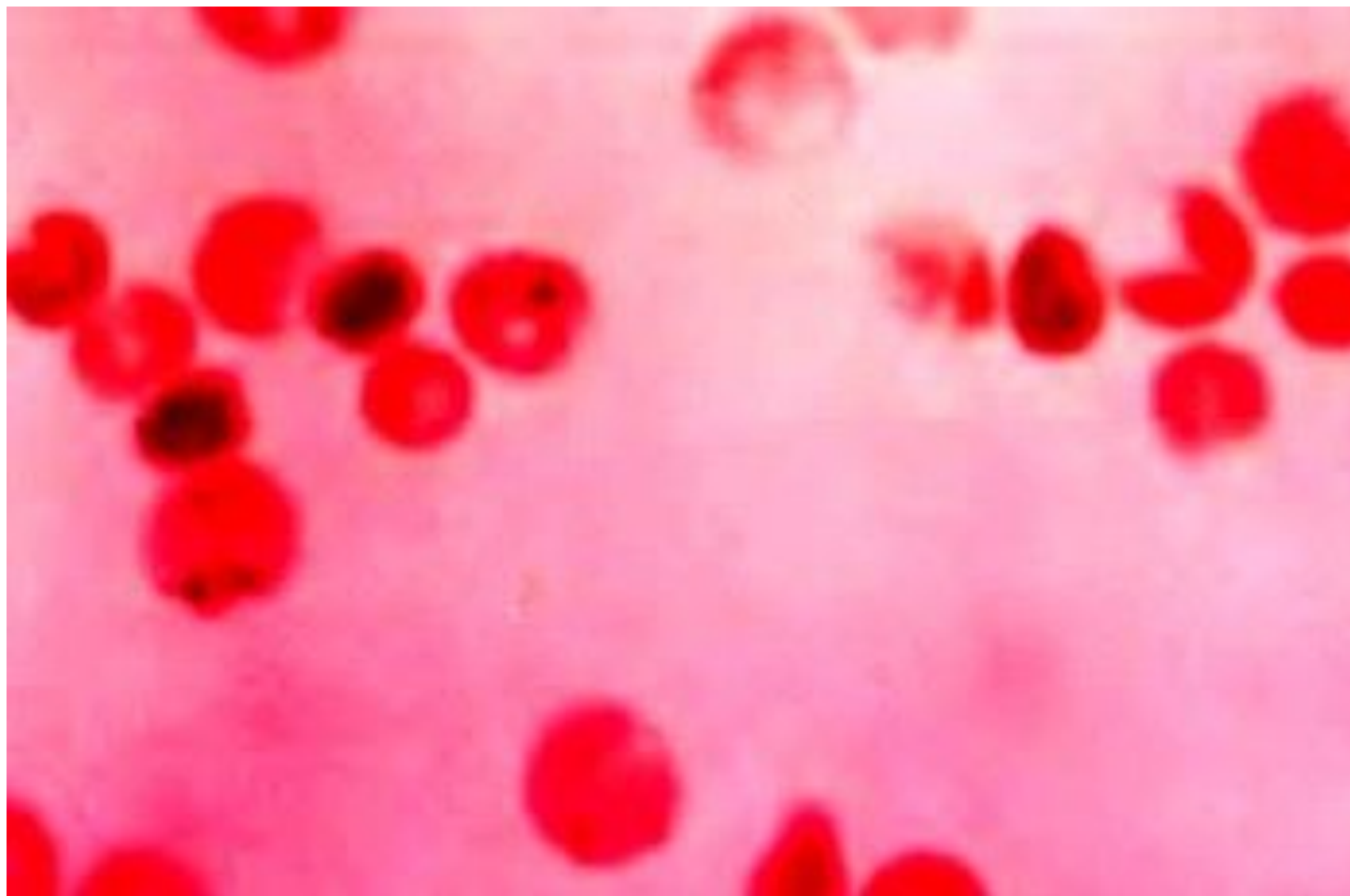
# Оксифильный эритробласт



# Эритроцитопоз

- **Ретикулоциты** - это молодые эритроциты в которых выявляются остатки РНК и митохондрий. Время созревания ретикулоцитов составляет 4-5 дней, из которых 3 дня они созревают в периферической крови. Находясь в костном мозге, ретикулоциты способны синтезировать гемоглобин.

# Ретикулоциты

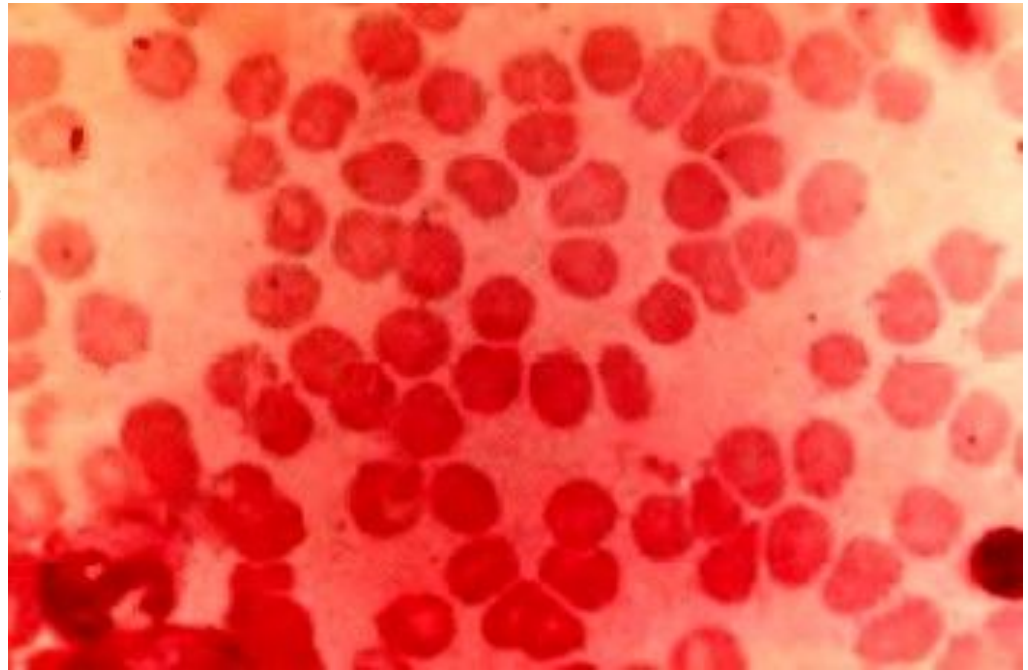


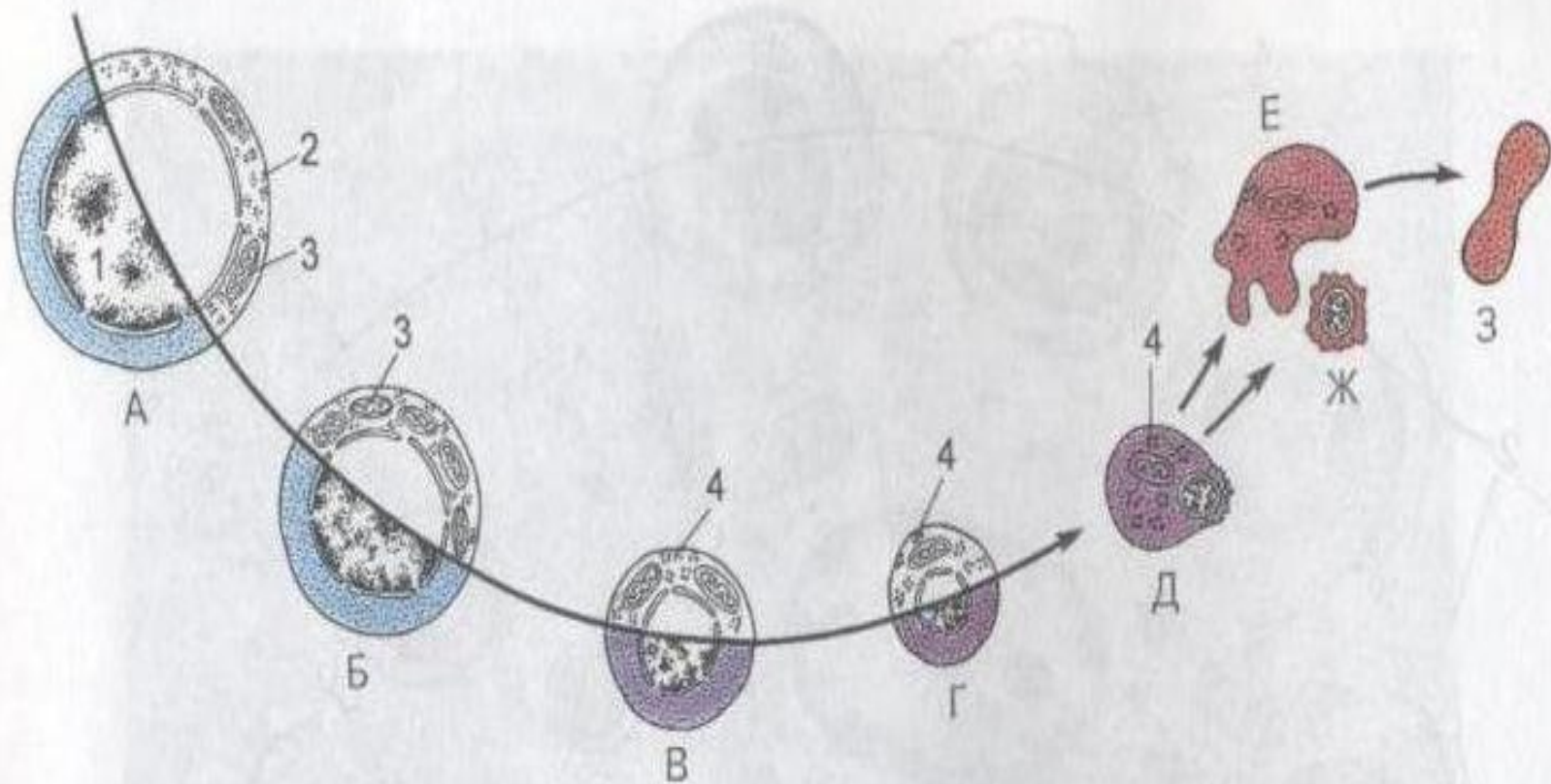
# Эритроцитопоз

- **Эритроциты (красные кровяные тельца)** - безъядерные форменные элементы крови, содержащие гемоглобин.
- Основная функция эритроцитов - транспортировка кислорода и углекислого газа.
- Эритроциты составляют основную массу форменных элементов крови. Двояковогнутый диск эритроцита обеспечивает максимальное соотношение площади поверхности к объему.

# Эритроцитопоз

Средняя продолжительность жизни эритроцитов составляет 3-4 месяца. Старые эритроциты разрушаются в селезенке. На смену умершим эритроцитам приходят молодые формы эритроцитов - ретикулоциты. В норме их содержится в крови 0,2-1,2% от общего числа эритроцитов.





**Рис. 77.** Ультрамикроскопическое строение последовательных стадий дифференцировки проэритробласта в эритроцит (схема).

А — проэритробласт; Б — базофильный эритробласт; В — полихроматофильный эритробласт; Г — оксифильный эритробласт (нормобласт); Д — выходение ядра из нормобласта; Е — ретикулоцит; Ж — пикнотичное ядро; З — эритроцит; 1 — ядро; 2 — рибосомы и полирибосомы; 3 — митохондрии; 4 — гранулы гемоглобина.

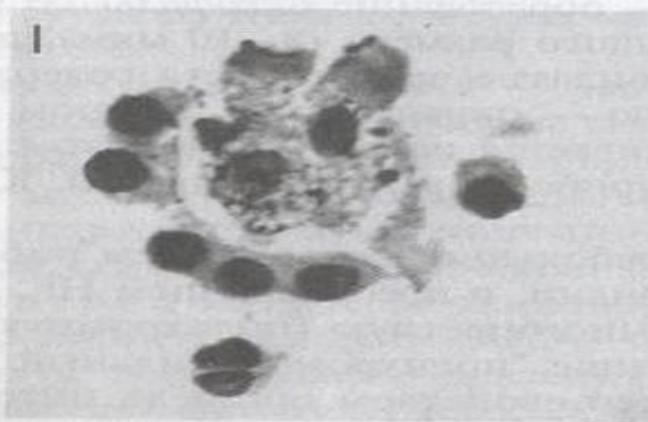
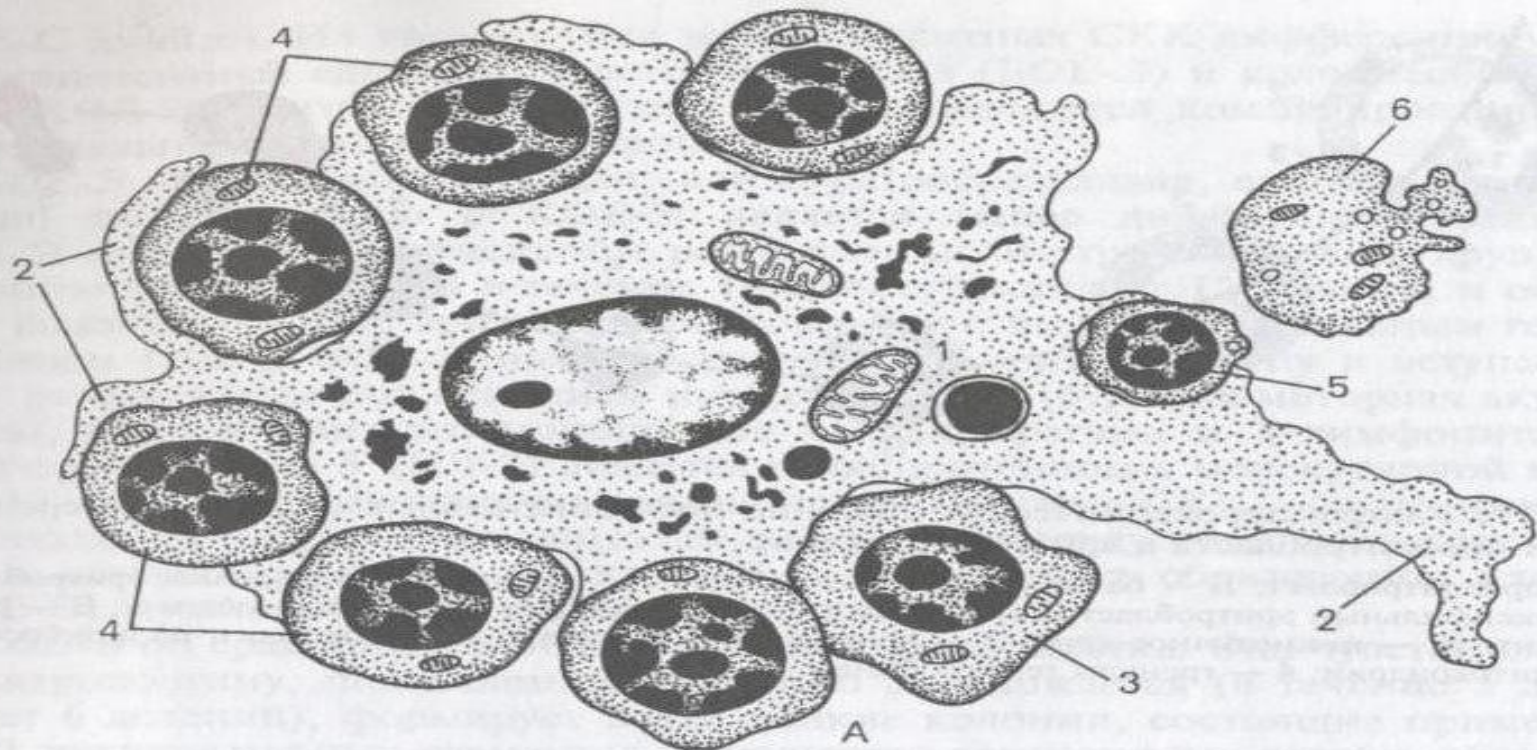
# Эритроцитопоз

- **Эритропоз** у млекопитающих и человека протекает в костном мозге в особых морфофункциональных ассоциациях, получивших название эритробластическим островком.

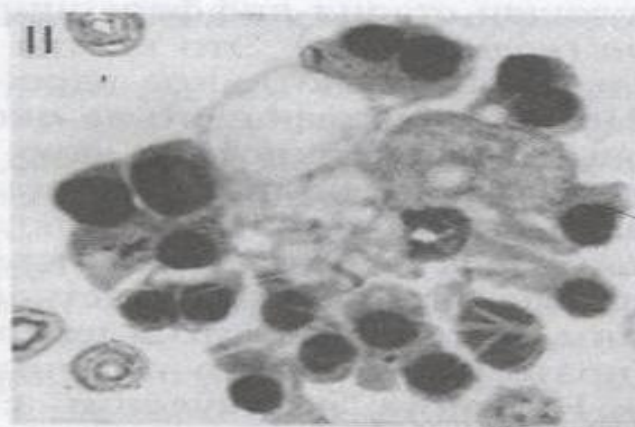
# Эритроцитопоз

- **Эритробластический островок** состоит из макрофага, окруженного одним или несколькими кольцами эритроидных клеток, развивающихся из унипотентной КОЕ-Э, вступившей в контакт с макрофагом.



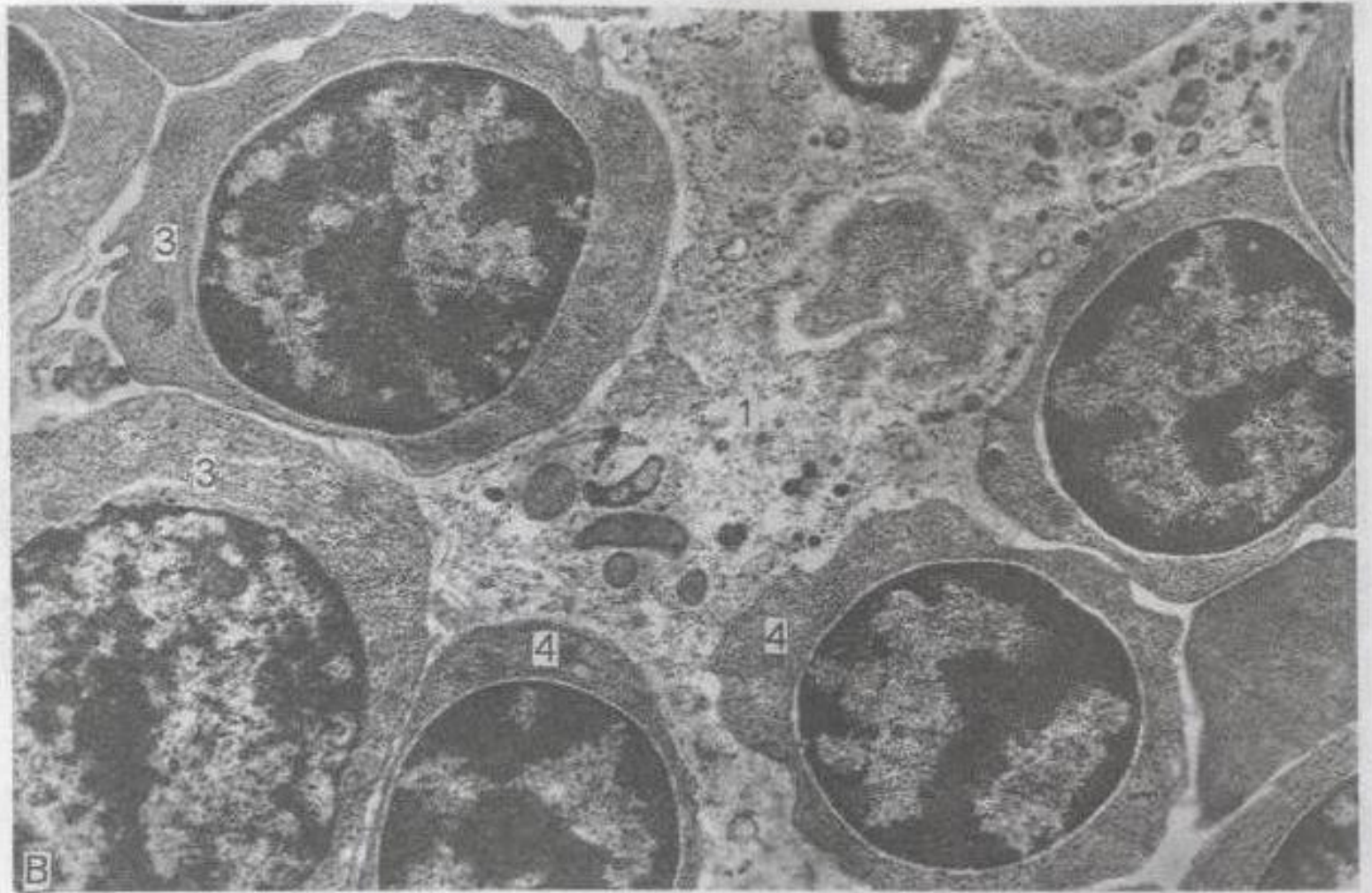


Б



**Рис. 78.** Динамика развития эритробластического островка.

А — схема; Б — микрофотографии; I — первая генерация эритробластов вокруг макрофагов; II — вторая и третья генерации эритробластов; В — электронная микрофотография (по Ю. М. Захарову); 1 — макрофаг; 2 — отростки макрофага; 3 — базофильные эритробласты; 4 — полихроматофильные эритробласты; 5 — нормобласт; 6 — ретикулоцит.



# Гранулоцитопоз

- Гранулоцитопоз - дифференцировка и созревание клеток гранулоцитопоза происходит в костном мозге. И образует гранулоциты трех видов:
  - 1) Нейтрофилы
  - 2) Эозинофилы
  - 3) Базофилы

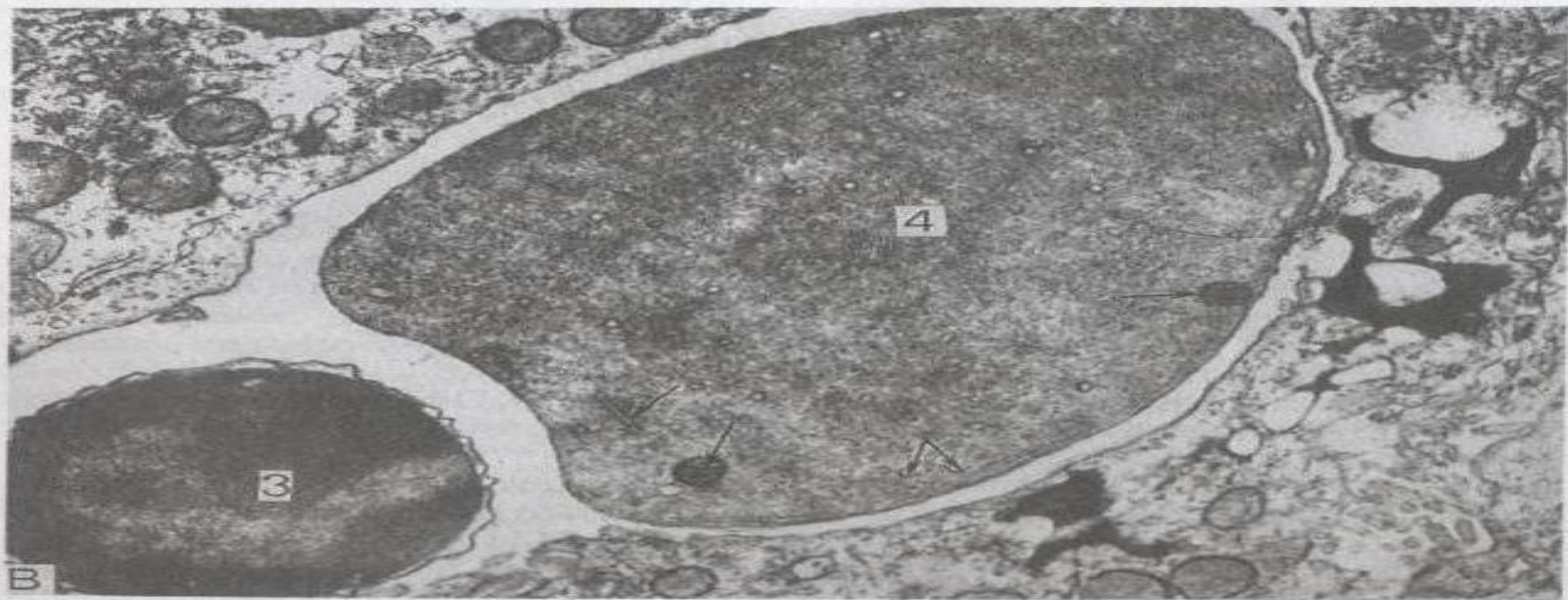
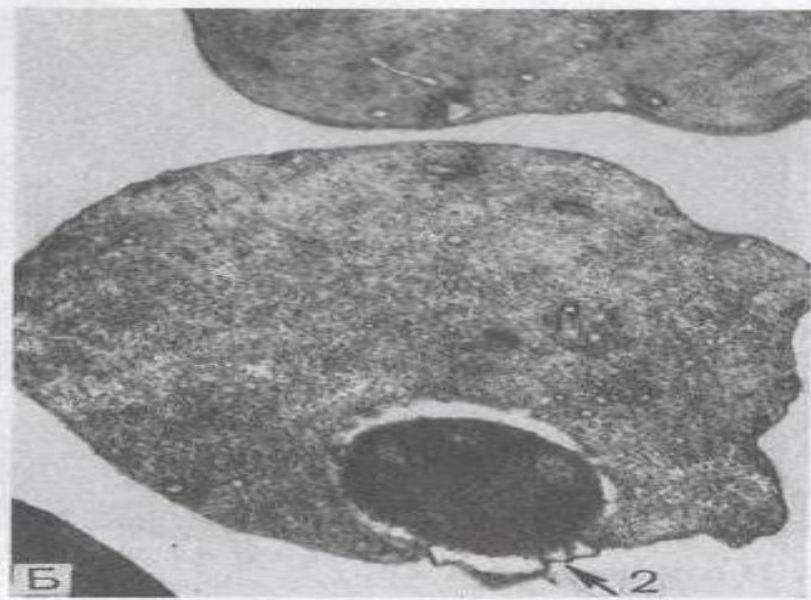
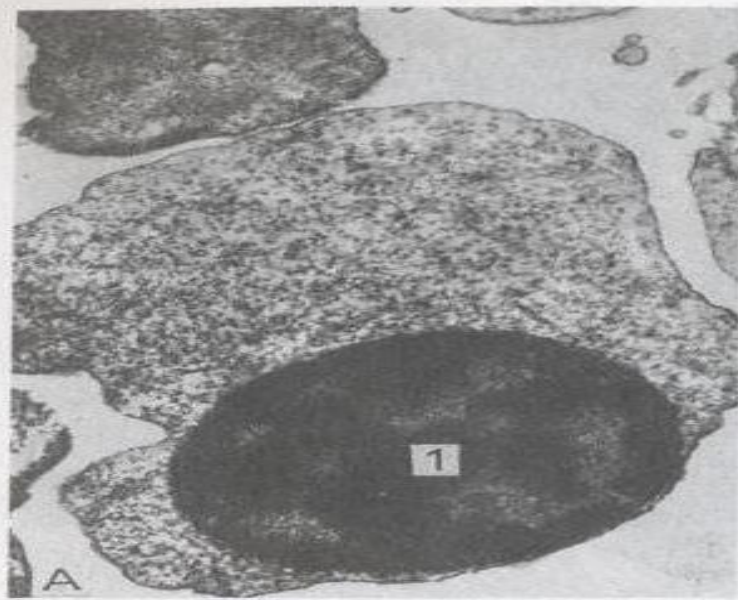


# Гранулоцитопоз

- **Миелобласты** -это крупные клетки, содержащие овальное или округлое светлое ядро, в котором имеется несколько ядрышек.
- Около ядра располагается ясно выраженная центросома, хорошо развиты аппарат Гольджи, лизосомы.
- **Миелобласты** являются родоначальниками нейтрофилов, эозинофилов и базофилов.
- В обычном костном мозге эозинофильные и базофильные миелобласты неразличимы.
- **Базофильные миелобласты** определяются в случае хронического миелолейкоза, когда в крови содержится большое количество зрелых базофилов.

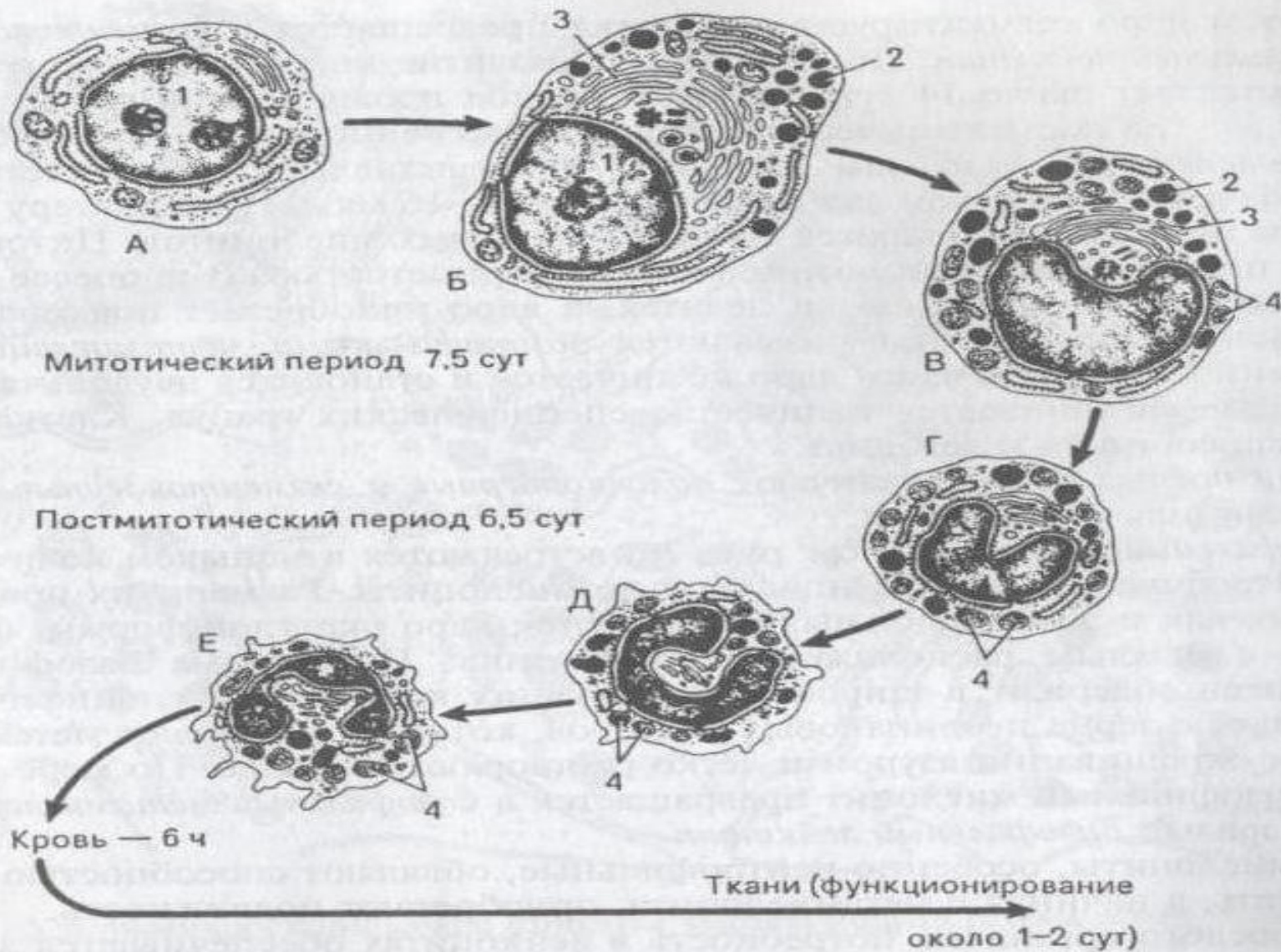
# Гранулоцитопоз

- **Промиелоциты** делятся митотически.  
Специфическая зернистость отсутствует.
- **Нейтрофильные, или гетерофильные, миелоциты клетки** размножаются митозом.
- В миелоцитах обнаруживаются все органеллы.  
Количество митохондрий невелико.
- ЭПС состоит из пузырьков.
- Рибосомы располагаются на поверхности мембранных пузырьков, а также диффузно в цитоплазме.



**Рис. 79.** Развитие эритроцитов в печени плода человека. Электронная микрография (по Замбони).

А, Б — 15-недельный плод.  $\times 6000$ ; В — 20-недельный плод.  $\times 15\ 000$ : 1 — эксцентрично расположенное ядро эритробласта; 2 — обособление пикнотического ядра нормобласта; 3 — сужение пикнотического ядра с узким ободком цитоплазмы от нормобласта; 4 — ретикулоцит с ретикулярными органеллами (указано стрелками).



**Рис. 80.** Дифференцировка нейтрофильного гранулоцита в костном мозге (схема по Д. Байнтону, М. Фарквару, Дж.Элиоту, с изменениями).

А — миелобласт; Б — промиелоцит; В — миелоцит; Г — метамиелоцит; Д — палочкоядерный нейтрофильный гранулоцит (нейтрофил); Е — сегментоядерный нейтрофильный гранулоцит; 1 — ядро; 2 — первичные (азурофильные) гранулы; 3 — аппарат Гольджи; 4 — вторичные специфические гранулы.



# Гранулоцитопоз

- По мере размножения нейтрофильных миелоцитов округлое или овальное ядро становится бобовидным.
- Начинает окрашиваться темнее.
- Хроматиновые глыбки становятся грубыми.
- Ядрышки исчезают.
- Такие клетки уже не делятся. Это метамиелоциты.

# Гранулоцитопоз

- Полный период развития нейтрофильного гранулоцита составляет около 14 суток, при этом период пролиферации продолжается около 7,5 суток, а постмитотический период дифференцировки- около 6,5 суток.

# Гранулоцитопоз

- **Эозинофильные миелоциты** - это большие круглые клетки, с крупным круглым, овальным или почковидным ядром и сравнительно небольшим количеством протоплазмы.
- Ядро обладает особой структурой, зависящей от чередования более темных и светлых участков хроматина; это создает впечатление складчатости.
- Оно окрашивается в красновато-фиолетовый цвет, менее интенсивно у более юных миелоцитов и более интенсивно у более зрелых. Протоплазма содержит обильную зернистость - нейтрофильную, эозинофильную или базофильную, в зависимости от которой клетка относится к типу нейтрофильных, эозинофильных или базофильных лейкоцитов.

# Гранулоцитопоз

- Базофильные миелоциты – ядро округлой формы, без ядрышек, с рыхлым расположением хроматина.
- По мере созревания базофильный миелоцит превращается в базофильный метамиелоцит, а затем в зрелый базофильный лейкоцит.

# Гранулоцитопоз

- Все миелоциты обладают способностью фагоцитировать, а начиная с метамиелоцита, приобретает подвижность.

# Мегакариоцитопоз.

## Тромбоцитопоз

- Кровяные пластинки образуются из гигантских клеток красного костного мозга — мегакариоцитов. Последовательность стадии дифференцировки можно представить след.рядом клеток:
- СКК → КОЕ-ГЭММ → КОЕ-ММЦ  
мегакариобласт → промегакариоцит →  
тромбоциты(кровяные пластинки).

# Мегакариоцитопоз.

## Тромбоцитопоз

- **Мегакариобласт** — предшественник клетки промегакариоцита, которая в свою очередь, становится мегакариоцитом во время гемопоэза. Она начинает серию тромбоцитов.
- **Мегакариобласт** — самый большой из известных бласт костного мозга.
- Ядро округлой формы с 2-4 ядрышками.
- Структура хроматина крупно-сетчатая, некоторые нити высокой плотности.
- Базофилия цитоплазмы очень сильная, гранулы отсутствуют.

# Мегакариоцитопоз.

## Тромбоцитопоз

- **Промегакариоцит** – содержит полиплоидные ядра – тетраплоидные, октаплоидные ( $4n$ ,  $8n$ ), несколько пар центриолей.
- Клетка также способна к эндомитозу и дальнейшему увеличению ploидности ядер.



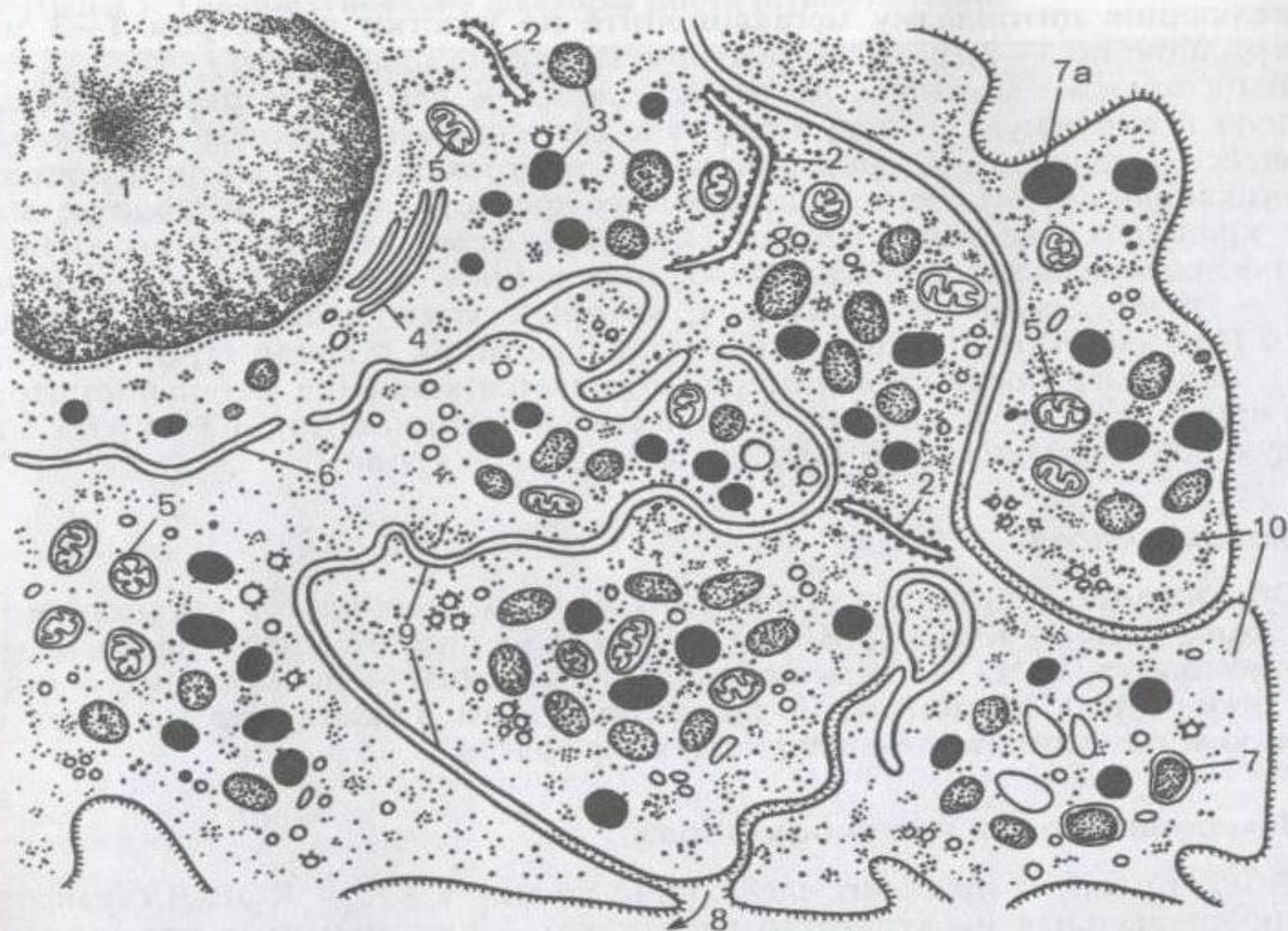


Рис. 81. Ультрамикроскопическое строение мегакариота (схема по Н. А. Юриной, Л. С. Румянцевой).

1 — ядро; 2 — гранулярная эндоплазматическая сеть; 3 — гранулы; 4 — аппарат Гольджи; 5 — митохондрии; 6 — гладкая эндоплазматическая сеть; 7 —  $\alpha$ -гранулы; 7а — лизосомы; 8 — инвагинация плазмолеммы; 9 — демаркационные мембраны; 10 — формирующиеся кровяные пластинки.

# Мегакариопоэз. Тромбоцитопоэз

- **Мегакариоциты** — это гигантские клетки костного мозга. Они имеют крупное ядро. От них отшнуровываются тромбоциты, представляющие собой фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, окруженные мембраной.
- Отшнуровывание тромбоцитов от мегакариоцитов усиливается тромбопоэтином, глюкокортикоидами.

# Мегакариоцитопоз.

## Тромбоцитопоз

- Мегакариоциты высокочувствительны к воздействию цитостатических препаратов, поэтому при химиотерапии злокачественных опухолей часто развивается тромбоцитопения.
- Однако мегакариоциты менее чувствительны к цитостатическим воздействиям, чем гранулоцитарный росток костного мозга, поэтому обычно при химиотерапии опухолей более серьёзную проблему представляет выраженная лейкопения, в особенности нейтропения.

# Моноцитопоз

- Образование моноцитов происходит из стволовых клеток костного мозга по схеме:
- СКК → КОЕ-ГЭММ → унипотентный предшественник моноцита (КОЕ-М) → монобласт промоноцит → моноцит. →
- Моноциты из крови поступают в ткани, где являются источником развития различных видов макрофагов.

# Лимфоцитопоз и иммуцитопоз

- Лимфоидная ткань у человека имеется в составе лимфатических узлов, селезенки, миндалин, аппендикса и в других лимфоидных образованиях по ходу пищеварительного тракта. В лимфоидной ткани происходит лимфопоэз.
- Исходными клетками лимфопоэза являются стволовые клетки красного костного мозга.
- Через стадию мультипотентных клеток (КОЕ-Л) они дифференцируются в родоначальные про-Т- и про-В-лимфобласты и далее в Т- и В-лимфобласты, Т- и В-пролимфоциты и Т- и В-лимфоциты.

# Лимфоцитопоз и иммуцитопоз

- Процесс дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе приводит к образованию из унипотентных предшественников Т-бластов, из которых формируется эффекторные лимфоциты- киллеры, хелперы, супрессоры.

# Лимфоцитопоз и иммуцитопоз

- В лимфоцитопозе в тимусе возникают субпопуляции Т-клеток с различными рецепторами (так называемая антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка).
- Т-лимфоциты участвуют в формировании клеточного иммунитета.
- Другой ряд дифференцировки в лимфоцитопозе приводит к образованию из В-лимфоцитов через стадии плазмобласта и проплазмоцита — плазматических клеток (плазмоцитов).
- Эти клетки вырабатывают антитела, обеспечивая гуморальный иммунитет.

# Регуляция гемопоэза

- **Кроветворение регулируется:**
- Факторами роста, обеспечивающими пролиферацию и дифференцировку СКК и последующих стадий их развития,
- Факторами транскрипции, влияющими на экспрессию генов, определяющих направление дифференцировки гемопоэтических клеток,
- Витаминами, гормонами.



# Регуляция гемопоэза

- **Факторы роста** включают колониестимулирующие факторы (КСФ), интерлейкины и ингибирующие факторы. Они являются гликопротеинами, действующими и как циркулирующие гормоны, и как местные медиаторы, регулирующие гемопоэз и дифференцировку специфических типов клеток. Почти все факторы роста действуют на СКК, КОЕ, коммитированные и зрелые клетки. Однако отмечаются индивидуальные особенности действия этих факторов на клетки-мишени.

# Регуляция гемопоэза

- КСФ действуют на специфические клетки или группы клеток на различных стадиях дифференцировки. Например, фактор роста стволовых клеток влияет на пролиферацию и миграцию СКК в эмбриогенезе. В постнатальном периоде на гемопоэз оказывают влияние несколько КСФ, среди которых наиболее изучены факторы, стимулирующие развитие гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ), а также интерлейкины.

# Регуляция гемопоэза

- Большинство указанных факторов выделено и применяется для лечения различных болезней. Для получения их используются биотехнологические методы.
- Дифференцировка полипотентных клеток в унипотентные определяется действием ряда специфических факторов, поэтинов — эритропоэтинов (для эритробластов), гранулопоэтинов (для миелобластов), лимфопоэтинов (для лимфобластов), тромбопоэтинов (для мегакариобластов).

# Регуляция гемопоеза

- Большая часть **эритропоэтина** образуется в почках. Его образование регулируется содержанием в крови кислорода, которое зависит от количества циркулирующих в крови эритроцитов. Снижение числа эритроцитов и соответственно парциального давления кислорода, является сигналом для увеличения продукции **эритропоэтина**.
- **Тромбопоэтин** синтезируется в печени, стимулирует пролиферацию КОЕ-МГЦ, их дифференцировку и образование тромбоцитов.

# Регуляция гемопоэза

- **Ингибирующие факторы** дают противоположный эффект, т.е. тормозят гемопоэз; их недостаток может быть одной из причин лейкемии, характеризующейся значительным увеличением числа лейкоцитов в крови. Выделен ингибирующий лейкемию фактор (ЛИФ), который тормозит пролиферацию и дифференцировку моноцитов-макрофагов.

# Регуляция гемопоэза

- Витамины необходимы для стимуляции пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. Витамин В12 поступает с пищей и соединяется с внутренним фактором (Касла), который синтезируется париетальными клетками желудка. Образующийся при этом комплекс, в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , соединяется с рецепторами эпителиоцитов подвздошной кишки и всасывается.

# Регуляция гемопоэза

- При всасывании в эпителиоциты поступает лишь витамин В12, а внутренний фактор освобождается. Витамин В12 поступает с кровью в костный мозг, где влияет на гемопоэз, и в печень, где может депонироваться. Нарушение процесса всасывания при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта может служить причиной дефицита витамина В12 и нарушений в гемопоэзе.

Таблица 2. Гемопоэтические факторы роста (стимуляторы)

Фактор	Местообразование	На какие клетки-мишени действует
Интерлейкин-1	Моноциты-макрофаги	СКК
Интерлейкин-2	Т-лимфоциты	Т-лимфоциты, В-лимфоциты
Интерлейкин-3	Клетки стромы костного мозга, Т-лимфоциты, клетки эпидермиса	СКК, КОЕ-ГЭММ, клетки-предшественники всех классов (КОЕ-Э, КОЕ-Г <sup>1</sup> , КОЕ-М, КОЕ-МГЦ), дифференцирующиеся клетки
Интерлейкин-4		В-лимфоциты, Т-лимфоциты, тучные клетки
Интерлейкин-5		Эозинофилы, В-лимфоциты
Интерлейкин-6		Полипотентные клетки КОЕ-ГЭММ, КОЕ-ГМ, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, гранулоциты
Интерлейкин-7	Клетки стромы костного мозга	Клетки-предшественники лимфоцитов (КОЕ-Л)
Мультипотенциальный КСФ (мульти-КСФ)		СКК, полипотентные клетки (КОЕ-ГЭММ, КОЕ-Л, КОЕ-ГМ), гранулоциты, моноциты-макрофаги, эозинофилы, тучные клетки
КСФ гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ)	Моноциты, Т-лимфоциты, фибробласты, эндотелиоциты	Полипотентные клетки, гранулоциты, моноциты-макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты
КСФ гранулоцитов (Г-КСФ)	Макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты	Клетка-предшественник нейтрофилов и базофилов (КОЕ-Г), унипотентные предшественники — КОЕ-Гн и КОЕ-Б
КСФ макрофагов (М-КСФ)	Макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты	Олигопотентная клетка КОЕ-ГМ, унипотентный предшественник моноцитов (КОЕ-М), гранулоциты, моноциты-макрофаги
Эритропоэтин (Э-КСФ)	Почки (интерстициальные клетки), печень	КОЕ-Э
Тромбопоэтин	Печень	КОЕ-МГЦ, мегакариоциты, тромбоциты

<sup>1</sup> Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы.