Запорізький державний медичний університет
Кафедра клінічної лабораторної діагностики

Тема №2 Постембріональний гемопоез. Схема кровотворення .

Кров (sanguis) являється однією із різновидностей сполучної тканини. Кров складається з плазми и форменних елементів, формується при взаємодії багатьох органів та систем організму. До форменних елементів крові відносяться еритроцити, лейкоцити та тромбоцити. Форменні елементи крові складають близько 45% її об’єму, а 55% приходить на долю її рідкої частини — плазмы. Окрім форменних елементів та плазми до системи крові відноситься лімфа, органи кровотворення та імунопоезу (червоний кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, скупчення лімфоїдної тканини). Всі елементи у системі крові взаємопов'язані гістогенетично та функціонально, а також підлягають загальним законам нейрогуморальної регуляції

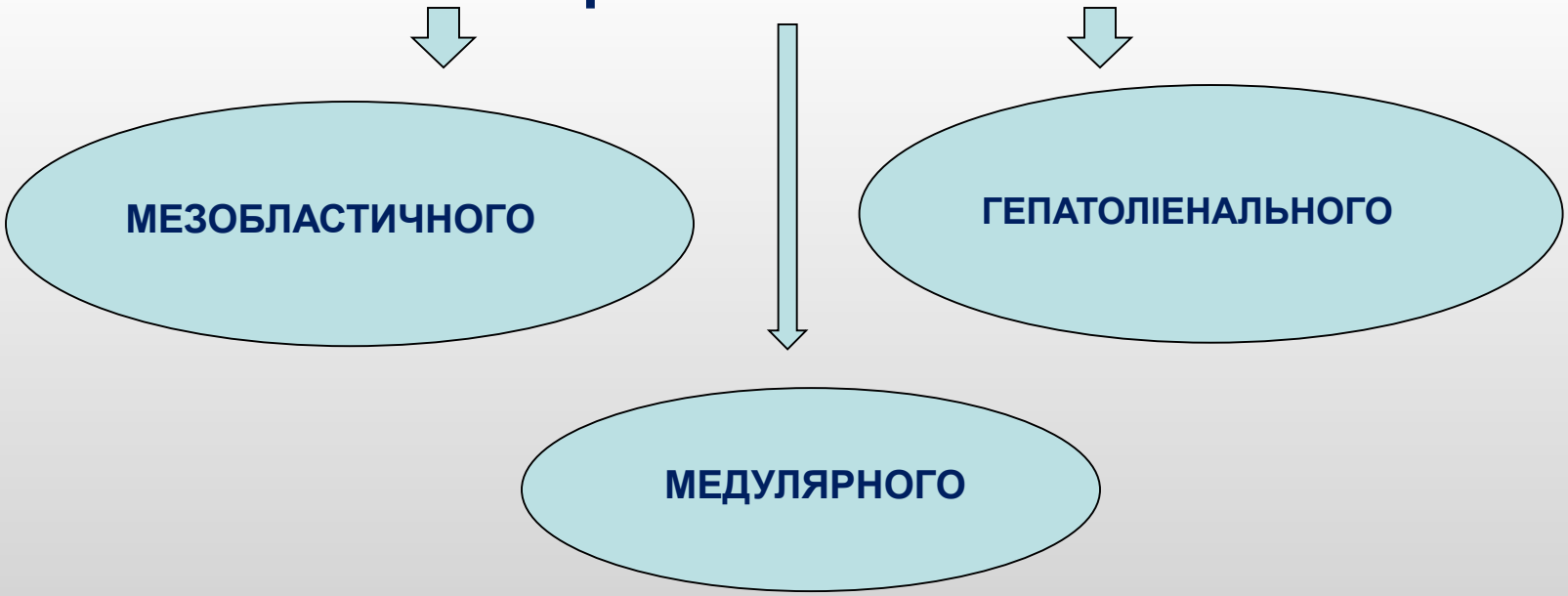
Ембріональний гемопоез

Етапи кровотворення

•ембріональний процес ембріонального гістогенезу крові

• постембріональний процес регенерації системи крові

Ембріональні етапи



Локалізація та рівні ембріонального гемопоезу

Періоди ембріонального кровотворення:

Мезобластичний

ЖМ - в жовточному мішку

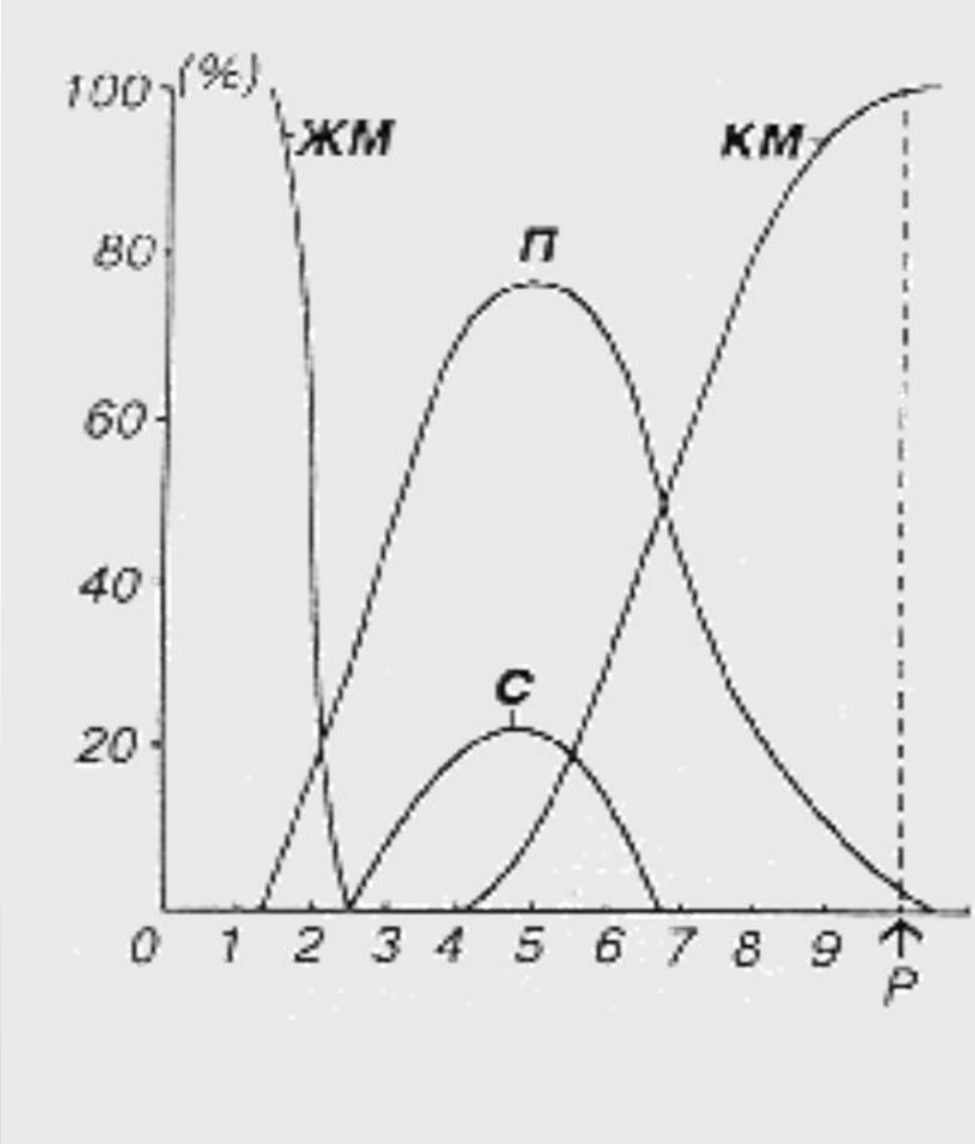
Гепатоліенальний

П - у печінці

С - у селезінці

Медулярний

КМ - у кістковому мозку



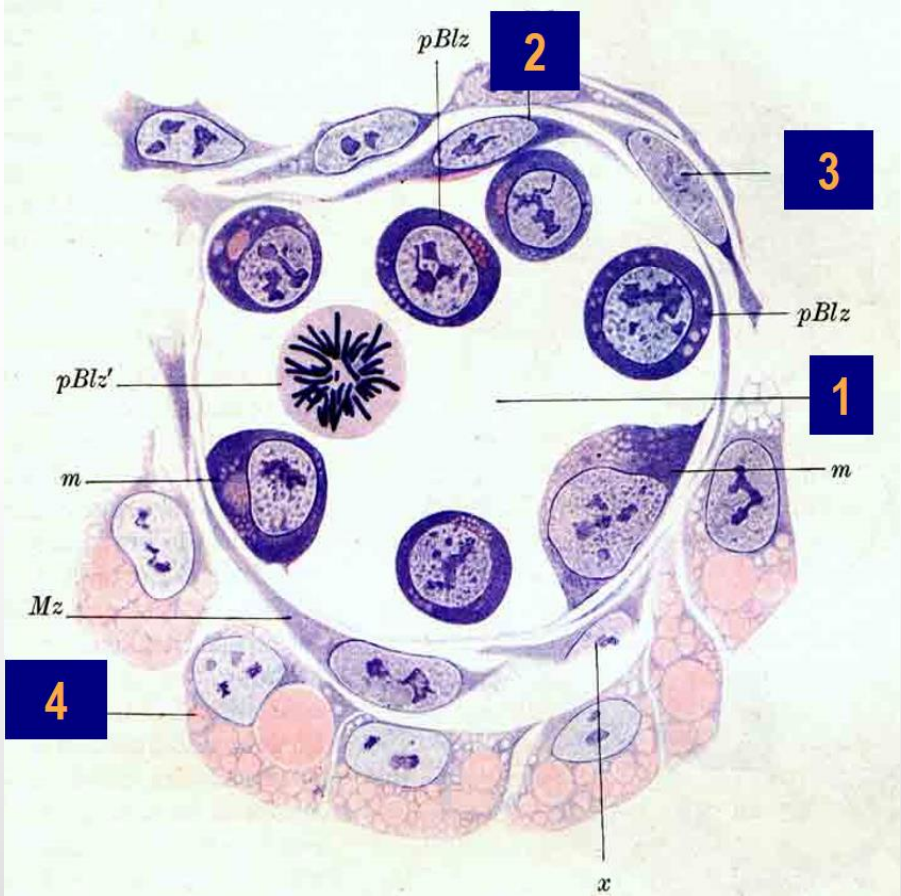
Кров'яний острівець в жовточному мішку

1- просвіт судини, заповнений кровотворними клітинами

2 – ендотелій

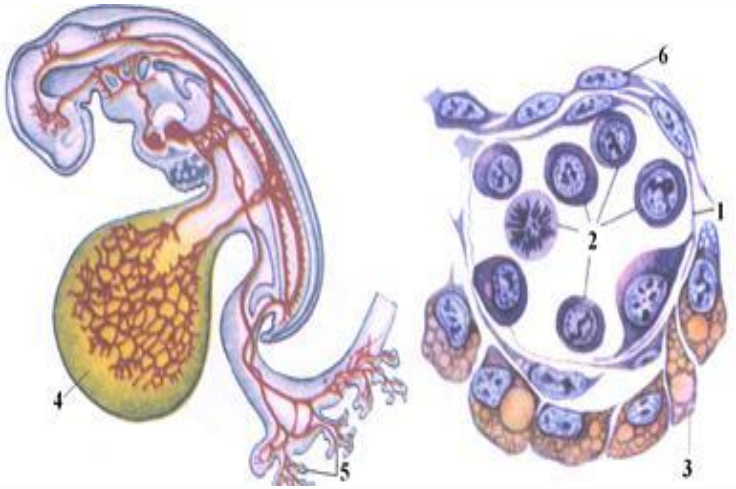
3 - мезенхімальні клітини

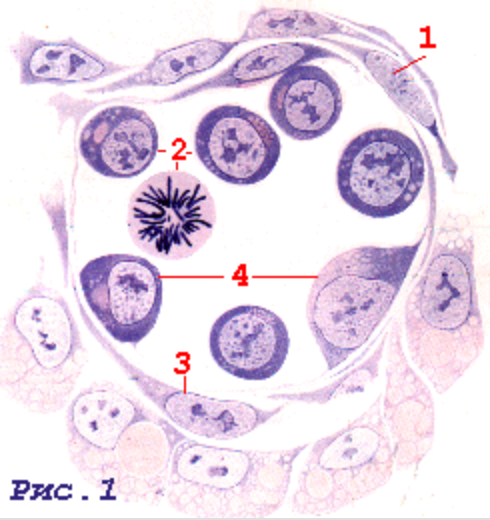
4 - ентодерма жовточного мішка



Мезобластичний період починається з 2-3 тижня внутрішньоутробного життя у мезенхімі жовточного мішка. В результаті інтенсивного поділу клітин в мезенхімі утворюються кров'яні острівці, клітини яких диференціюються в двох напрямках: ангіобласти, що лежать по периферії, перетворюються в ендотелій і утворюють стінки первинних кровоносних судин; стовбурові кровотворні клітини, які лежать в центрі острівців, перетворюються в первинні клітини крові - бласти.

Велика частина бластів ділиться і перетворюється в первинні еритробласти великих розмірів - мегалобласти. Мегалобласти активно діляться і починають синтезувати і накопичувати ембріональні гемоглобіни. З оксифільних мегалобластів утворюються еритроцити великих розмірів - мегалоцити. Частина мегалоцитів містить ядро, частина - є без'ядерними. Процес утворення мегалоцитів називається мегалобластичним еритропоезом. Крім мегалоцитів в жовточному мішку утвориться деяка кількість без'ядерних еритроцитів звичайного розміру - нормобластний еритропоез. Утворення еритроцитів в жовтковому мішку йде всередині кровоносних судин - інтраваскулярно.





Еритроїдне кровотворення в жовтковому мішку

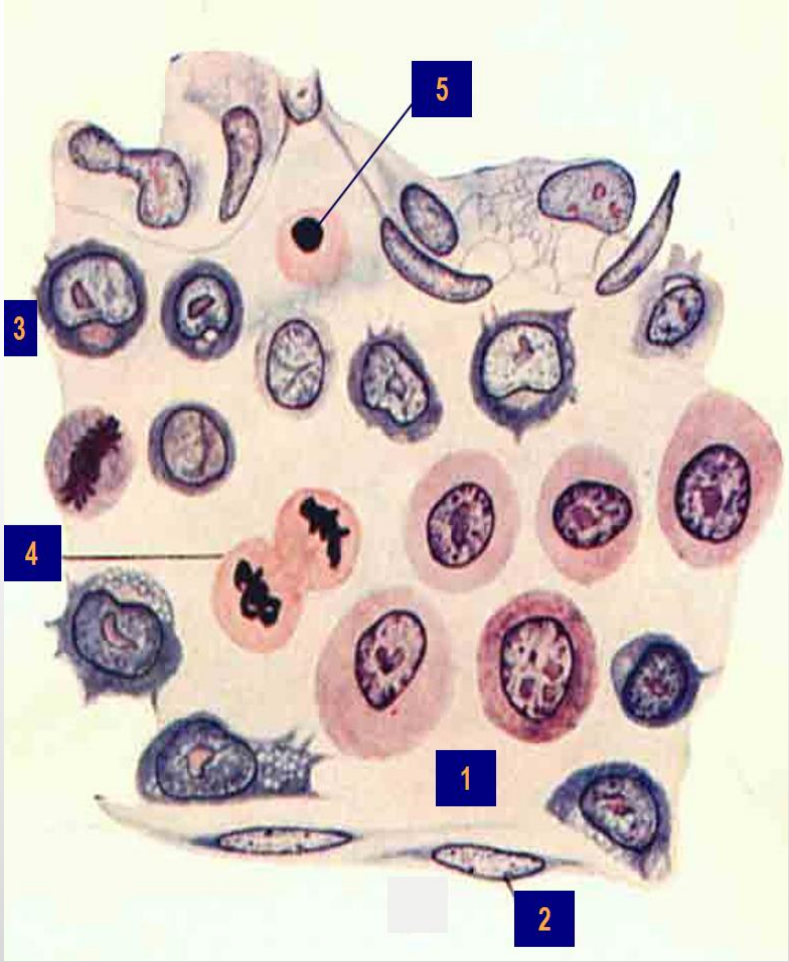
1 – просвіт судини, заповнений кровотворними клітинами

2 - ендотелій

3 - первинні кровотворні клітини

4 - мітоз первинного еритробласту

5 - первинний еритроцит



Кровотворення в судині жовткового мішка

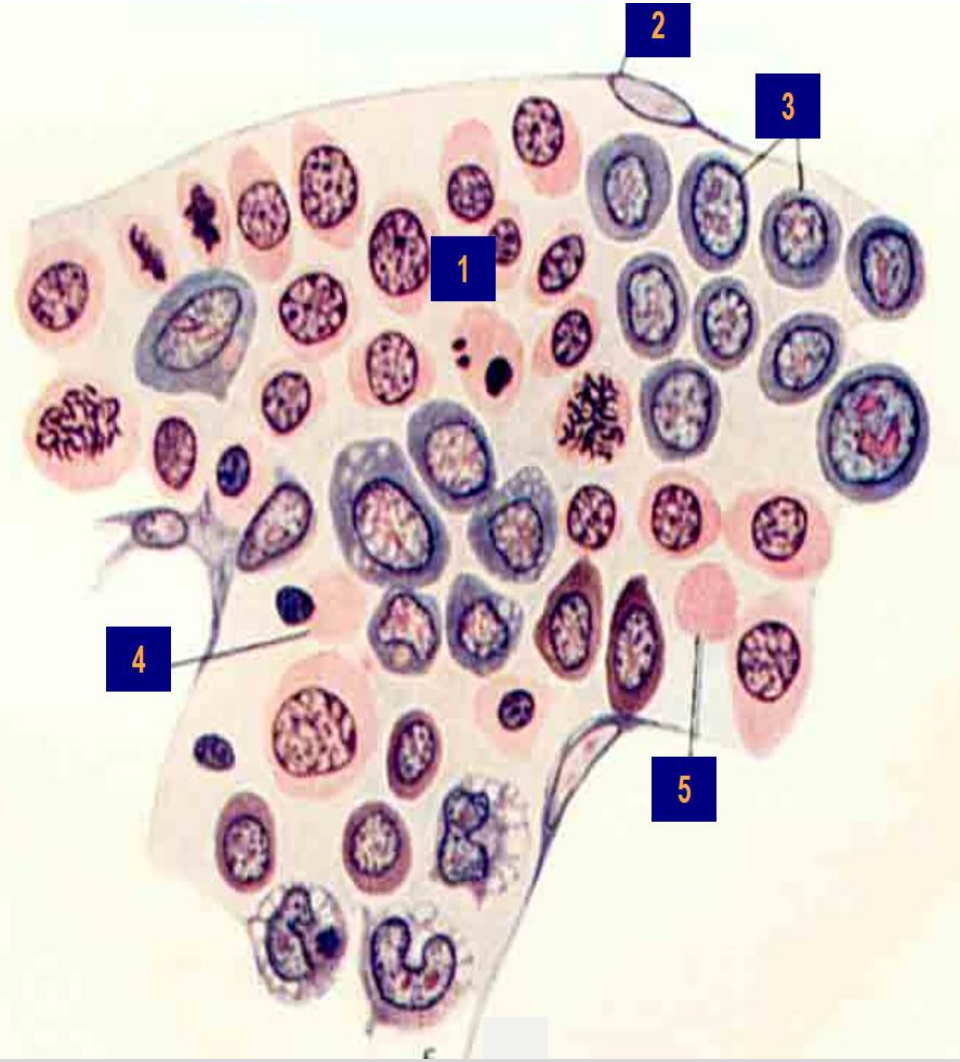
1 Просвіт судини, заповнений кровотворними клітинами

2 - ендотелій

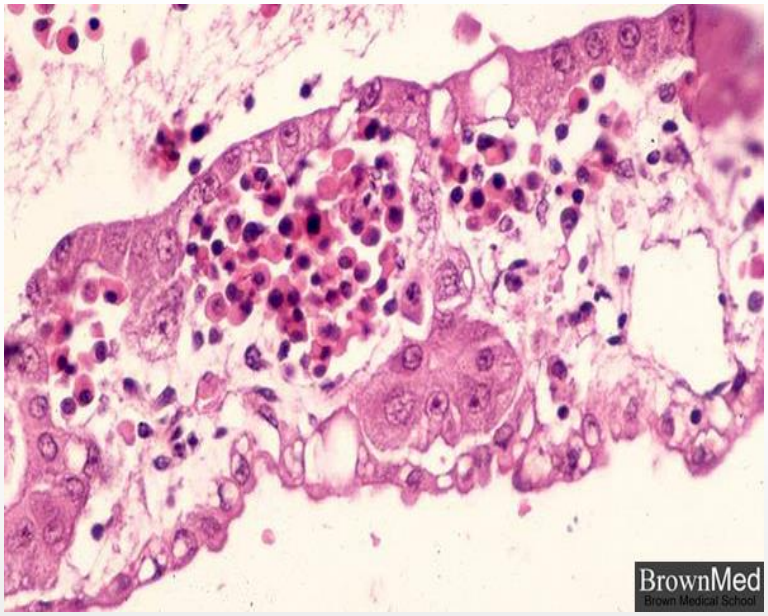
3 - первинні кровотворні клітини

4 - виштовхування ядра еритробластів

5 - вторинний еритроцит



- Одночасно з еритропоезом в жовтковому мішку екстраваскулярно - поза просвіту судин - йде гранулоцитопоез - утворюються нейтрофільні та еозинофільні гранулоцити. Після утворення кровоносних судин в тілі зародка і з'єднання їх з судинами жовткового мішку ці клітини потрапляють в інші органи, які беруть участь в ембріональному гемопоезі. Надалі жовтковий мішок поступово редукується, і на 12-му тижні ембріогенезу кровотворення в ньому повністю припиняється



Особливості мезобластичного гемопоезу

-ВІДБУВАЄТЬСЯ ІНТРАВАСКУЛЯРНО

-ДЖЕРЕЛО КРОВОТВОРЕННЯ

утворення ембріональних стовбурових кровотворних клітин (перша генерація СКК)

- ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ ЧАСТИНИ КРОВОТВОРНИХ КЛІТИН ПЕРЕВАЖНО В ЕРИТРОЇДНОМУ НАПРЯМКУ

переважно мегалобластичний характер еритропоезу;

утворення ембріональних Hb Gower-1, Hb Gower-2 і фетального плідного Hb F (гемоглобінів з високою спорідненістю до кисню).

Утворені первинні еритроцити:

мають великий розмір,

часто містять ядра,

містять особливий вид гемоглобіну - Hb ембріона.

Пізніше в жовтковому мішку:

починається нормобластичний еритропоез - утворення звичайних еритроцитів (нормоцитів);

поза судинами (екстраваскулярно) утворюються первинні лейкоцити (причому, тільки гранулоцити); частина стовбурових клітин (1-ої генерації) виходить в кров і переноситься в зачаток печінки.

Кровотворення в тілі зародку

ГЕПАТОЛІЕНАЛЬНИЙ ПЕРІОД

-печінка (у ембріона - універсальний кроветоворний орган)

-селезінка

-тимус (вилочкова залоза)

МЕДУЛЯРНИЙ ПЕРІОД

- червоний кістковий мозок

Можливі джерела в середині зародкового гемопоезу

- Колонізація кровотворних плацдармів ембріональними стовбуровими клітинами з жовткового мішка (загальноприйнято)

- Утворення стовбурової кровотворної клітини з парааортальної мезенхіми зародку (альтернативна гіпотеза)

Особливості кровотворення в печінці (з 5-6 тиж. і до народження)

- **ВІДБУВАЄТЬСЯ ЕКСТРАВАСКУЛЯРНО**
- **ДЖЕРЕЛО КРОВОТВОРЕННЯ**

СКК з жовткового мішка або СКК з парааортальної мезенхіми (2 генерація СКК)

- УНІВЕРСАЛЬНЕ КРОВОТВОРЕННЯ. Утворюються:

Первинні еритроцити;

Вторинні еритроцити;

NB! Перемикання на синтез фетального Hb

Гранулоцити (Нф, ЕОЗ)

Мегакаріоцити → тромбоцити

Лімфоцити (В-клітини і попередники Т-клітин)

-МІКРООТОЧЕННЯ

ендотеліоцити

фібробластичні клітини

макрофаги

гепатоцити

Кровотворення в ембріональній печінці

1 - гепатоцити

2 - клітини мезенхіми

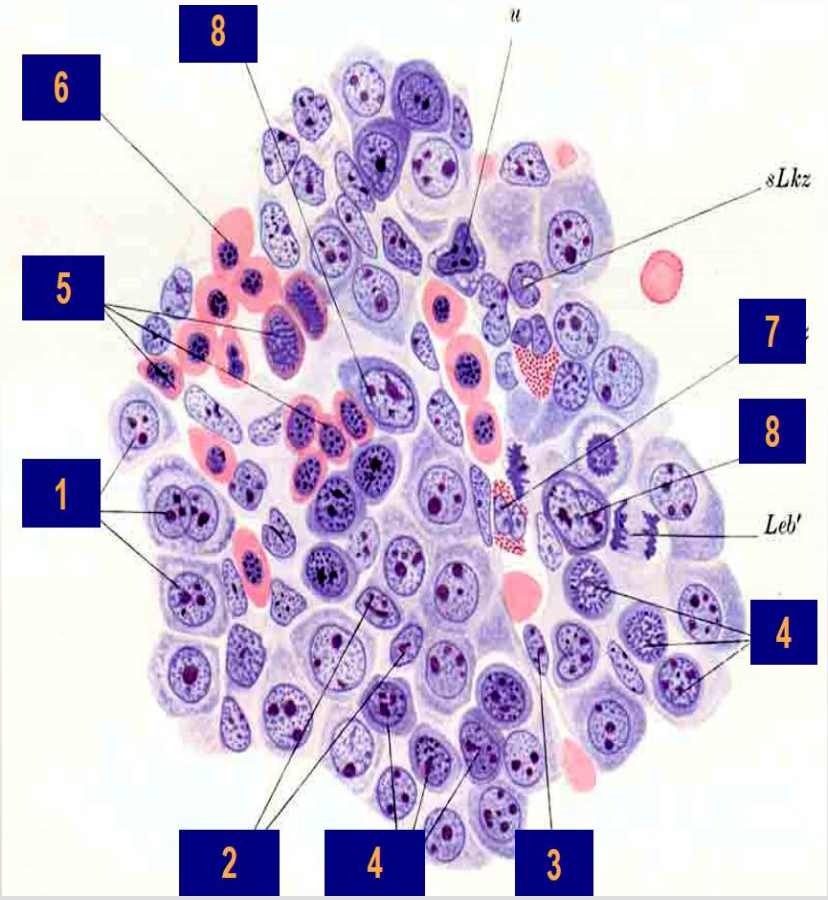
3 - ендотеліоцити

4, 5 - проеритробласти, поліхроматофільні еритробласти

6 - первинні еритроцити

7 - еозинофільний гранулоцит

8 - гемоцитобласти (самі ранні попередники клітин крові, які дають початок усім іншим клітинам крові).



З 6-го тижня ембріонального розвитку центром кровотворення стає печінка.

Відмінні риси:

а) процес (в тому числі еритропоез) відбувається екстраваскулярно - навколо капілярів, вростаючих в печінкові часточки;

б) утворюються всі формені елементи крові;

в) при цьому еритроцити мають звичайний розмір і мають інший (ніж мегалоцити) вид гемоглобіну - фетальний (Hb F).

Разом з клітинами крові, з печінки розносяться також стовбурові кровотворні клітини 2-ої генерації.

Особливості кровотворення в селезінці

-ВІДБУВАЄТЬСЯ ЕКСТРАВАСКУЛЯРНО

-ЗАСЕЛЯЄТЬСЯ СКК З ПЕЧІНКИ (ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ СКК)

-УНІВЕРСАЛЬНИЙ ОРГАН КРОВОТВОРЕННЯ

-переважає еритропоез

-утворюється невелика кількість гранулоцитів і тромбоцитів.

-В КІНЦІ ЕМБРІОНАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПЕРЕМИКАЄТЬСЯ НА ЛІМФОПОЕЗ

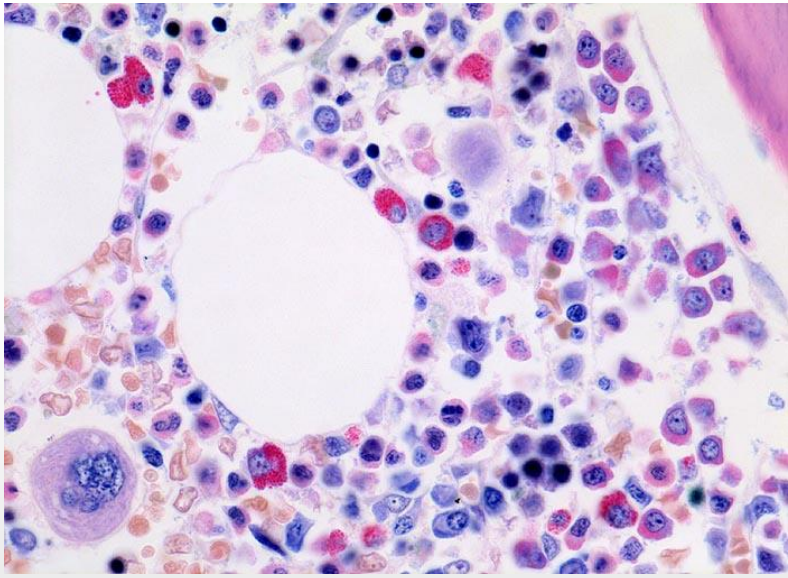
Особливості кровотворення в тимусі (з 7-8 тижня)

-ЗАСЕЛЯЮТЬСЯ СКК

-ФОРМУЄТЬСЯ ЯК ЦЕНТРАЛЬНИЙ ОРГАН ЛІМФОПОЕЗУ

- антигензалежне диференціювання Т-клітин
- відзначаються окремі осередки мієлопоезу

Починаючи з 5-го місяця червоний кістковий мозок поступово стає <u>центральним органом кровотворення</u>, і <u>відбувається поділ</u> на мієлопоез (утворення всіх видів формених елементів крові за винятком лімфоцитів) і лімфопоез



Особливості кровотворення в кістковому мозку (з 7-8 тижня)

- ***У червоному кістковому мозку (ЧКМ) СКК*** **дають початок усім форменим елементам, формуючи кровотворні (гемопоетичні) острівці. Сукупність СКК і гемопоетичних острівців складає паренхіму ККМ. Гемопоез поступово наростає до народження, і ЧКМ стає *центральним органом кровотворення*. Кровотворною тканиною ЧКМ є мієлоїдна тканина (від грец. червоний мозок). Вона містить стовбурові кровотворні клітини і є місцем утворення еритроцитів, гранулоцитів, моноцитів, тромбоцитів, В-лімфоцитів, попередників Т-лімфоцитів, NK- клітин.**

Постембріональний гемопоез - процес утворення формених елементів крові в ході фізіологічної та репаративної регенерації після народження. Оновлення різних клітинних популяцій крові необхідне, оскільки абсолютна більшість формених елементів крові має короткий життєвий цикл (швидкість розпаду еритроцитів, наприклад, становить 10 млн в секунду)

Гемопоез забезпечує підтримку постійної кількості формених елементів в периферичної крові.

Постембріональний гемопоез протікає в **мієлоїдній** (червоний кістковий мозок) і **лімфоїдних** (тимус, селезінка, лімфовузли, мигдалини, апендикс, лімфатичні фолікули) **тканинах.**

- Сучасні уявлення про кровотворення засновані на визнанні <u>унітарної теорії кровотворення</u>. Відповідно до цієї теорії, розвиток всіх клітин крові починається зі стовбурної клітини крові (СКК), диференціювання якої в різні формені елементи визначається мікрооточенням і дією специфічних речовин – <u>*гемопоетинів.*</u>

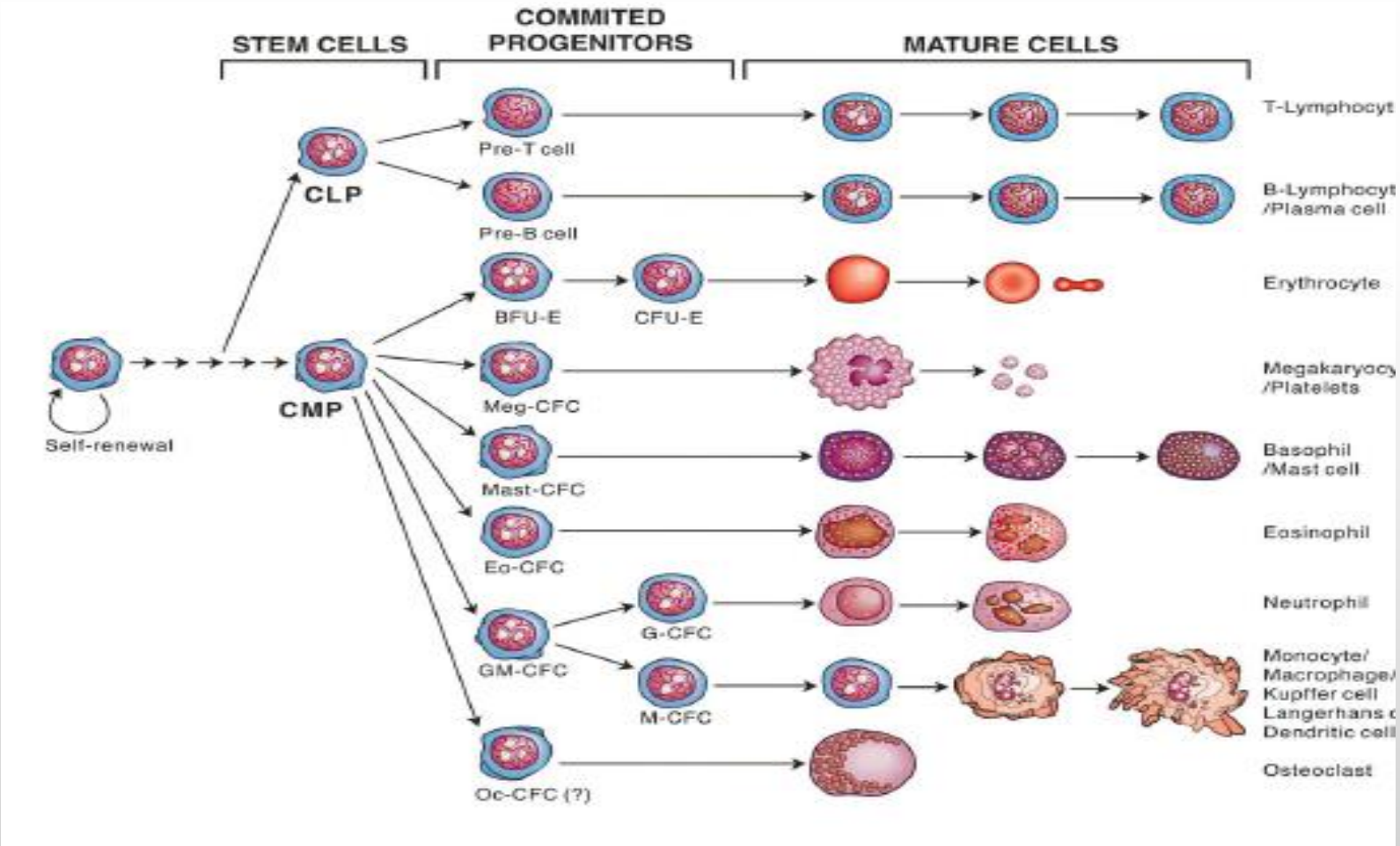
Гемопоетична стовбуров клітина (ГСК) Мультипотентна стовбурова клітина дорослого

організму, здатна до диференціювання в усі клітини крові. Син .: гематопоетична стовбурова клітина, СКК - стовбурова кровотворна клітина. <u>Всі класи клітин</u> крові і мієлоїдних і лімфоїдних походять від загальної гемопоетичної стовбурової клітини

У дорослому організмі людини СКК в нормі локалізовані в кістковому мозку (0,05% від усіх клітин кісткового мозку), проте в низьких концентраціях вони присутні також в периферичній крові (0,0001% від всіх лімфоцитів). Багатим джерелом СКК є пуповинна кров і плацента.

СК дають початок прогеніторним клітинам і клітинам-попередникам, які діляться і диференціюються в зрілих клітинах певного типу тканин. Такі клітини називають ще комітованими. Клітини попередники утворюють диференційовані клітини через ряд поколінь проміжних клітин, які стають все більш зрілими. Таким чином, гемопоетичні клітини поділяються на 6 класів, залежно від рівня диференціювання.

Кров'яні стовбурові клітини дають початок <u>комітованим</u> клітинам - попередникам, які вже незворотньо визначились як предки кров'яних клітин одного або декілька типів.



Чотири напрямки диференціювання

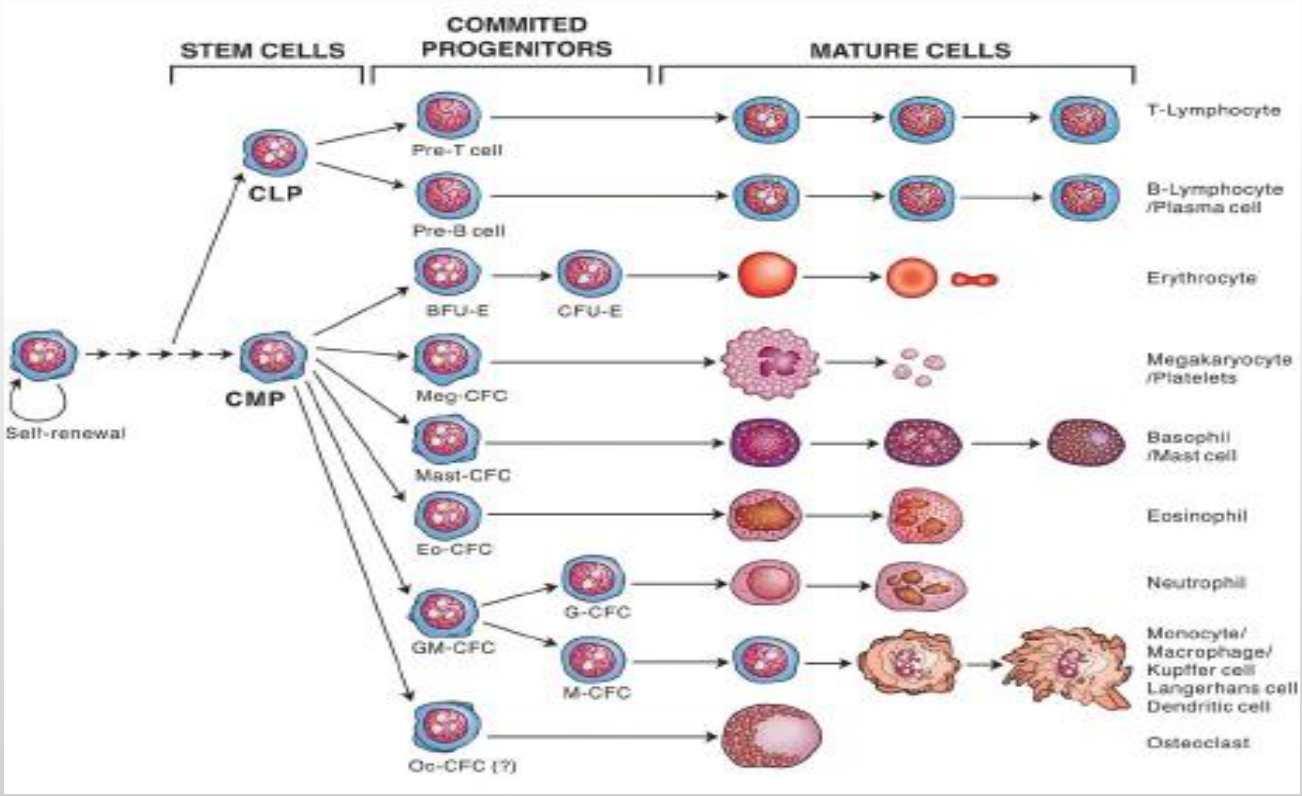
1.Еритроїдне (еритроцити)

2. Мегакаріоцитарне (тромбоцити)

3. Мієлоїдне (гранулоцити та моноцити)

4. Лімфоїдне (лімфоцити)

Комітовані клітини швидко діляться, але обмежену кількість разів, під впливом факторів мікрооточення. В кінці серій поділу, ці клітини стають термінально диференційованими.



КЛАС І. – СТОВБУРОВА ГЕМОПОЕТИЧНА КЛІТИНА (СКК)

ВЛАСТИВОСТІ СКК:

– **плюрипотентність:** СКК здатна до диференціювання в різних напрямках і дає початок будь-якому виду формених елементів крові (еритроцитам, лейкоцитам, кров'яним пластинкам), тому СКК називають родоначальними клітинами.

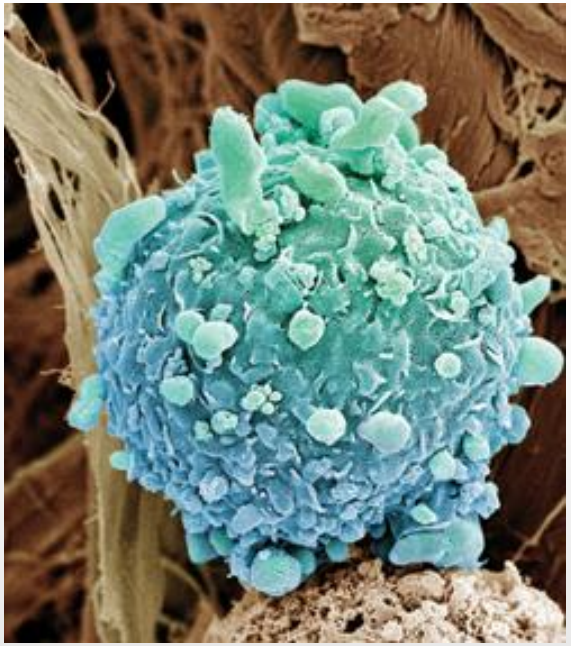
здатність до самопідтримки:

СКК здатні підтримувати сталість чисельності своєї популяції за рахунок того, що після поділу стовбурової клітини одна з дочірніх клітин залишається стовбуровою, зберігаючи всі властивості батьківської клітини; друга дочірня клітина диференціюється в напівстовбурову (комітовану) стовбурову клітину. Такий мітоз називається асиметричним.

СКК - довгоживуча клітина; термін її життя - життя індивідуального організму.

– **стійкість до дії пошкоджуючих факторів,** ймовірно внаслідок того, що **СКК** діляться рідко; більшу частину свого життя вони перебувають в стані спокою; при необхідності можуть знову вступати в клітинний цикл (наприклад, при значних крововтратах і при впливі факторів росту); крім того СКК захищені своїм місцем розташування.

морфологічно СКК не ідентифікуються: тобто їх не можна розрізнити звичайними методами під світловим або електронним мікроскопом, СКК виглядає як будь-який малий лімфоцит, але вони мають свій фенотип (антигений профіль): для них характерна присутність на поверхні маркерів CD34+, CD59+, Thy1/CD90+, CD38lo/-, C-kit/cd117+, і відсутність ряду маркерів, властивих зрілим клітинам крові (Lin-негативність);



завдяки певному фенотипу СКК можна виявити методами <u>іммуноцітохімії</u> (за допомогою мічених моноклональних антитіл).

– основне місце локалізації СКК

– червоний кістковий мозок, хоча чисельність СКК невелика (1 СКК на 2000 клітин червоного кісткового мозку; або 1 СКК на 1 000 000 лейкоцитів периферичної крові).

II. КЛАС - МУЛЬТИПОТЕНТНІ КОМІТОВАНІ, частково детерміновані (НАПІВСТОВБУРОВІ) КЛІТИНИ

Мультипотентні комітовані клітини дають початок форменим елементам крові декількох, але не всіх, видів.

<u>Цей клас представлений 2 типами клітин:</u>

- **родоначальною клітиною мієлопозу – КУО-ГЕММ: ця клітина дає початок гранулоцитам, еритроцитам, моноцитам і мегакаріоцитам.**
- **Родоначальною клітиною лімфопоезу: ця клітина дає початок В- і Т-лімфоцитам, натуральним кілерам і деяким дендритним клітинам.**

Клітини цього класу здатні до обмеженої самопідтримки.

- **Мітотична активність клітин цього класу як й раніше низька. Морфологічно ідентифікуються (малі лімфоцити на вигляд)**

Мультипотентні комітовані клітини, як і клітини наступного класу - також називають

КОЛОНІЄУТВОРЮЮЧИМИ ОДИНИЦЯМИ (КУО), оскільки в експериментах на летально опромінених мишах вони здатні утворювати колонії кровотворних клітинах в їх органах (селезінці).

Кожна колонія виникає як результат ділення однієї клітини, тому аналізуючи клітинний склад колонії, можна зробити висновок про потентністі клітини, що дала початок цієї колонії

КУО ГЕММ - значить, що ця клітина дає селезінкову колонію, що складається з гранулоцитів (Г), еритроцитів (Е), моноцитів (М) і мегакаріоцитів (М).

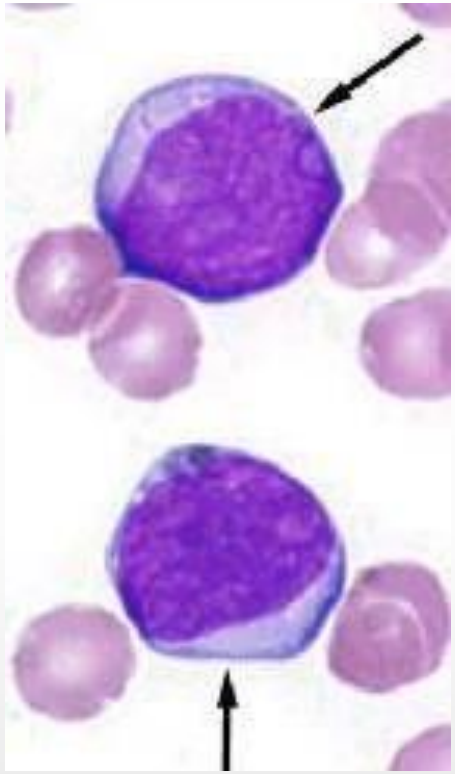
КЛАС III. УНІПОТЕНТНІ (КОМІТОВАНІ) РОДОНАЧАЛЬНІ КЛІТИНИ (ПРОГЕНІТОРНІ, PROGENITORS)

- **уніпотентні - детерміновані в напрямку розвитку тільки одного виду формених елементів (за винятком біпотентної КОУ ГМ) [детермінація - вибір напрямку розвитку];**
- **низький потенціал самопідтримки**
- **мітотична активність вище, ніж у клітин 2-го класу;**
- **Морфологічно не ідентифікуються (малий лімфоцит).**
- **утворюють «чисті» колонії (з одного виду формених елементів).**

IV. КЛІТИНИ- ПОПЕРЕДНИКИ (БЛАСТИ, PRECURSORS)

представляють окремі лінії розвитку формених елементів;

- проліферативна активність обмежена, але вище, ніж у 3-го класу;
- не володіють здатністю до самопідтримки;
- морфологічно розпізнаються (хоча всі клітини цього класу подібні між собою, їх можна ідентифікувати при використанні стандартних методів забарвлення, не вдаючись до виявлення іммуноцитохімічних маркерів); мають вигляд великих клітин з великим світлим овальним ядром, в якому добре визначаються ядерця, і базофильну цитоплазму.

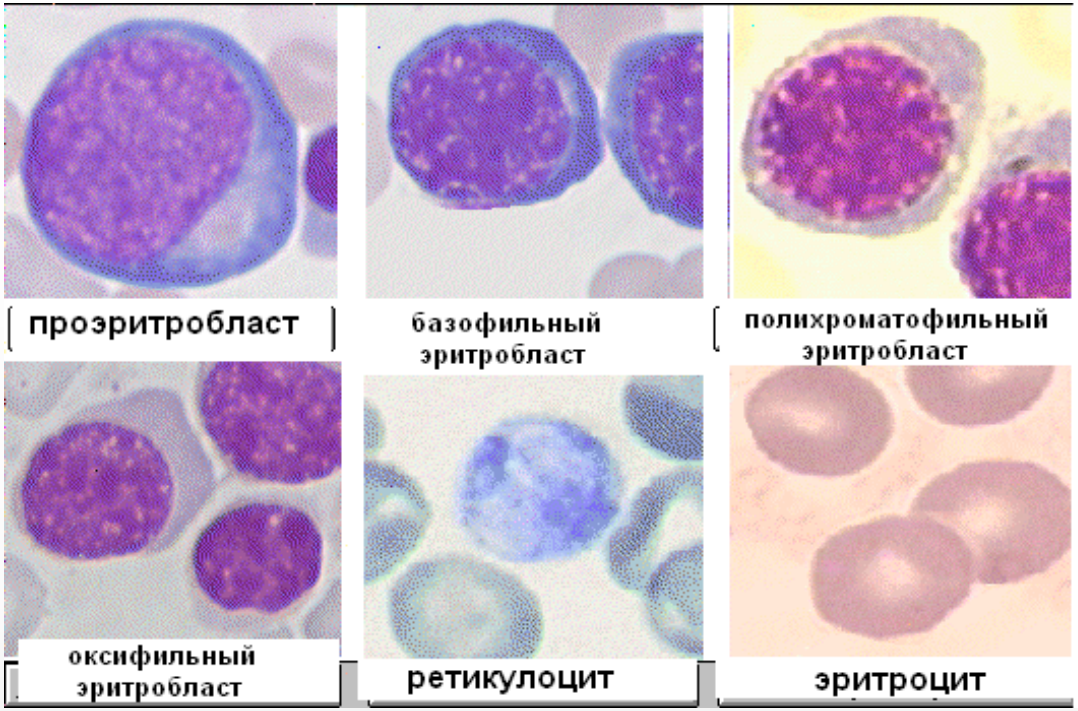


V. Дозріваючі клітини

- Піддаються структурному і функціональному диференціюванню, в ході якого втрачають здатність до поділу (за винятком лімфоцитів і моноцитів).
- ідентифікуються морфологічно.

- **ДИФЕРОН - сукупність всіх клітин, які утворюють ту чи іншу лінію диференціювання від стовбурових (найменш диференційованих) клітин до термінально (найбільш зрілих) диференційованих.**
- **Багато тканин містять кілька різних диферонів, які взаємодіють один з одним.**

ЕРИТРОЦИТОПОЗ



ДИФЕРОН ЕРИТРОЦИТАРНОГО РЯДУ

СКК → КОЕ-ГЭММ → БОЕ-Э → КОУ-Е →

→ ПРОЕРИТРОБЛАСТ → БАЗОФИЛЬНИЙ ЕРИТРОБЛАСТ →

→ ПОЛІХРОМАТОФІЛЬНИЙ ЕРИТРОБЛАСТ→

→ ОКСИФІЛЬНИЙ ЕРИТРОБЛАСТ → РЕТИКУЛОЦИТ →

→ ЕРИТРОЦИТ

Гранулоцитопоез

СКК → КУО-ГЕММ → КУО-ГнМ → КУО-Гн → МІЄЛОБЛАСТ → ПРОМІЄЛОЦИТ → МІЄЛОЦИТ →

→ МЕТАМІЄЛОЦИТ→ ПАЛИЧКОЯДЕРНИЙ НЕЙТРОФІЛ → СЕГМЕНТОЯДЕРНИЙ НЕЙТРОФІЛ

Тромбоцитопоез - процес утворення та дозрівання тромбоцитів відбувається в мієлоїдній тканині. Тромбоцити (кров'яні пластинки) утворюються в результаті часткової фрагментації цитоплазми мегакароіцитів.

Послідовність диференціювання можна уявити наступним рядом клітин:

СКК → КУО ГЕММ → КУО МГЦ → МЕГАКАРІОБЛАСТИ → ПРОМЕГАКАРІОЦИТ → МЕГАКАРІОЦИТ → ТРОМБОЦИТИ (КРОВ'ЯНІ ПЛАСТИНКИ).