

Методические рекомендации для контролируемой самостоятельной работы студентов по теме: КРОВЕТВОРЕНИЕ ИЛИ ГЕМОПОЭЗ.

I. Учебная программа по теме.

Гемоцитопоэз и иммуноцитопоэз. Развитие крови как ткани (эмбриональный гемопоэз). Постэмбриональный гемопоэз и иммунопоэз – физиологическая регенерация крови. Унитарная теория кроветворения. Классы гемопоэтических элементов. Стволовые и полустволовые клетки, их свойства и роль. Понятие о колониеобразующих единицах (КОЕ) клеток крови. Бластные, дифференцирующиеся и зрелые клетки. Характеристика миелоидной и лимфоидной тканей и роль микроокружения для развития гемопоэтических клеток. Регуляция гемопоэза и иммунопоэза.

II. Учебно-методическая литература.

1. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / С.М. Зиматкин [и др.]: под ред. С.М. Зиматкина. – Минск: Вышэйшая школа, 2018. – 476с.
2. Кузнецов, С.Л. Гистология, цитология и эмбриология: учебник для медицинских вузов / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. 640с.
3. Мяделец, О.Д. Гистология, цитология и эмбриология человека. Часть 2. Частная гистология: учебник. Витебск: ВГМУ, 2016. – 493с.

III. Краткий конспект.

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

Эмбриональный гемопоэз происходит с 3-й недели развития зародыша в мезенхиме желточного мешка (мезобластический этап), с 5-й недели – в печени (печеночный этап), с 8-й недели – в тимусе, с 4-5-го месяца – в селезенке и красном костном мозге (медуллярный этап).

1. Мезобластический этап. В стенке желточного мешка скопления мезенхимных клеток образуют кровяные островки. Периферические клетки островков соединяются между собой и дифференцируются в эндотелий будущих сосудов. Центральные клетки островков округляются и вступают в эритропоэз. Процесс образования эритроцитов происходит внутри сосуда и называется интраваскулярным. Поскольку образующиеся в результате эритроциты по размеру больше обычных эритроцитов, часто содержат ядра, его еще именуют мегалобластическим. Осуществляется он по схеме: первичные стволовые клетки → мегалобласты → мегалоциты (первичные эритроциты). Позже мегалобластический тип кроветворения в желточном мешке становится нормобластическим, т. е. приводит к образованию обычных

эритроцитов. Одновременно вне сосудов – экстраваascularно из blastов начинают образовываться первичные лейкоциты – гранулоциты.

2. Печеночный этап. Кроветворение в печени происходит только экстраваascularно, по ходу кровеносных капилляров, растающих внутрь печеночных долек вместе с мезенхимой. Причем образуются **все** форменные элементы крови, т. е. у эмбриона печень является **универсальным** кроветворным органом. Процесс кроветворения повторяет обычную схему и заканчивается образованием клеток нормальных размеров.

3. Медуллярный этап. Выселяющиеся из печени стволовые клетки оседают в закладках тимуса, лимфоузлов, селезенки и красного костного мозга. Кроветворение во всех этих органах происходит также экстраваascularно. В тимусе стволовые клетки дифференцируются в Т-лимфоциты, завершая свое антигеннезависимое созревание. В лимфоузлах и селезенке вначале образуются все виды форменных элементов крови (в лимфоузлах до 15-й недели развития, в селезенке – до рождения). Затем преобладает лимфоцитопоз – антигензависимое созревание В- и Т-лимфоцитов. Красный костный мозг тоже в начале образует все клетки крови, но потом его начинают покидать предшественники Т-лимфоцитов. У взрослого человека в костном мозге формируются все виды клеток крови, кроме Т-лимфоцитов. На протяжении всего последующего онтогенеза здесь сохраняются стволовые клетки.

Постэмбриональный гемопоэз осуществляется только в миелоидной ткани красного костного мозга – **миелопоэз** и лимфоидной ткани – **лимфопоэз**.

Согласно унитарной теории процесс кроветворения начинается со стволовой кроветворной клетки. **Миелопоэз** включает: образование эритроцитов, моноцитов, тромбоцитов, базофильных, оксифильных и нейтрофильных гранулоцитов крови. **Лимфопоэз** – образование Т- и В-лимфоцитов.

По общепринятой схеме гемопоэза различают шесть классов дифференцировки. К первому классу относят *стволовую кроветворную клетку (СКК)*; ко второму – *полустволовую клетку (ПСК)*; к третьему – *унипотентные клетки (УПК)*; к четвертому – *бласты*; к пятому – *созревающие или дифференцирующиеся клетки*; к шестому – *зрелые клетки крови*. Клетки I-III классов похожи на малые лимфоциты, друг от друга морфологически не отличимые, а определяются по поверхностным антигенам, так как на данных стадиях гемопоэза дифференцировка идет лишь на уровне генома. **СКК** делятся относительно редко. Благодаря тому, что при делении не менее 50% дочерних клеток полностью идентичны материнским СКК, способны к самоподдержанию популяции. Полипотентны, т. е. могут давать начало всем форменным элементам крови. **ПСК** – являются частично детерминированными, т. е. способность у них к дифференцировке сужается. Также ограничивается и способность к самоподдержанию. Именно эти клетки приобретают чувствительность к регуляторам гемопоэза, которые определяют направление дифференцировки из олигопотентных ПСК в унипотентные – **УПК**. Эритропоэтин стимулирует

образование КоЕ-ГнЭ колониеобразующих единиц нейтрофильных гранулоцитов и эритроцитов, лейкопоэтин – образование КоЕ - ГМ (колониеобразующих единиц нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и моноцитов), тромбопоэтин – КоЕ-МГЦЭ (колониеобразующих единиц тромбоцитов). **УПК** – каждая из них дает развитие только одному типу клеток крови. **Бласты** – молодые клетки, в отличие от первых трех классов имеют большие размеры, большое светлое ядро и светлую цитоплазму. **Созревающие клетки** – многочисленные дифференцирующиеся клетки, последовательно переходящие друг в друга, морфологически хорошо различимые. **Зрелые клетки** – дифференцированные форменные элементы крови. Дифференцировка клеток пятого класса в процессе миелопоэза выражается появлением ряда морфологических особенностей и для конкретных видов клеток состоит в следующем.

При *эритропоэзе* в связи с необходимостью синтеза гемоглобина увеличивается количество РНК и рибосом, поэтому цитоплазма бластов приобретает резко базофильную окраску и клетки называются – **базофильные эритробласты**. Они способны к делению. В дальнейшем количество синтезируемого гемоглобина в цитоплазме увеличивается и наряду с базофильными, она приобретает оксифильные свойства. Клетки по прежнему способны к делению и получили название **полихроматофильные эритробласты**. По мере дальнейшей дифференцировки количество рибосом еще больше снижается, цитоплазма накапливает гемоглобин и в **оксифильных эритробластах** окрашивается только оксифильно. Эти клетки уже не делятся. Уменьшаются их размеры, ядро сначала уменьшается, уплотняется, а затем выталкивается из клетки. Оксифильные эритробласты превращаются в **ретикулоциты** – клетки шестого класса (зрелые клетки). Они не имеют ядра, но часть цитоплазмы занята рудиментами органелл (эндоплазматической сети, митохондрий), поэтому содержит меньше гемоглобина. Способны выходить из костного мозга в кровь и составляют 2-8% от общего количества эритроцитов. Освобождаясь от всех органелл, ретикулоциты превращаются в **эритроциты**.

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

делениям. Размеры зрелых клеток уменьшаются.

При **моноцитопозе** в классе дифференцирующихся клеток (пятом) различают только **промоноциты** – крупные клетки с круглым, большим ядром. Цитоплазма лишена гранул. Затем они превращаются в зрелые клетки. В **зрелом моноците** ядро обычно бобовидной формы, а в цитоплазме появляется азурофильная зернистость.

При **тромбоцитозе** особенности дифференцировки связаны с необходимостью накопления в бластах массы цитоплазмы, т. к. в дальнейшем тромбоциты образуются путем ее отщепления. Появившиеся мегакариобласты при дальнейшем развитии теряют способность к митозу и делятся путем эндомитоза. В результате образуются два вида клеток пятого класса - **промегакариоциты и мегакариоциты**. Они обладают большим объемом цитоплазмы и ядра. Причем ядра имеют полиплоидный набор хромосом и глубокие впячивания. В цитоплазме накапливаются азурофильные гранулы. На стадиях образования тромбоцитов (шестой класс) в цитоплазме мегакариоцита появляется демаркационная мембранная система, разделяющая ее на фрагменты. Наружные фрагменты цитоплазмы проникают в щели капилляров красного костного мозга и отделяются, образуя **тромбоциты**.

Лимфоцитопоз также осуществляется по схеме: СКК → полустволовая клетка → предшественница лимфопоэза → КоЕЛ унипотентные предшественники В- и Т-лимфоцитов → В- и Т-лимфобласты → В- и Т- пролимфоциты → В- и Т-лимфоциты. Подразделение лимфопоэтических клеток на шесть классов несколько условно. Их развитие происходит гораздо сложнее, чем других элементов крови. Лимфопоэз включает два этапа: анти- геннезависимую и антигензависимую дифференцировку и созревание В- и Т-лимфоцитов. Антигензависимая пролиферация и дифференцировка генетически запрограммированы на образование клеток, способных давать специфический тип иммунного ответа при встрече с конкретным антигеном, благодаря появлению на плазмолемме лимфоцитов особых «рецепторов». Она совершается в центральных органах кроветворения и иммуногенеза (тимус, костный мозг) под влиянием специфических факторов, вырабатываемых клетками микроокружения. Антигеннезависимая пролиферация и дифференцировка Т- и В- лимфоцитов происходят при встрече с антигенами в периферических лимфоидных органах, образующих эффекторные клетки и клетки памяти (сохраняющие информацию о действовавшем антигене). Особенностью лимфоцитопоза является способность дифференцированных клеток (Т- и В - лимфоцитов) дедифференцироваться в бластные формы. При этом из Т- иммунобласта формируются эффекторные лимфоциты – **Т-киллеры, Т-хелперы и Т-супрессоры**, а из В-иммунобласта (плазмобласта) – **проплазмоциты и плазмоциты** (зрелые клетки).

IV. Инструкции для выполнения практических заданий.

1. Практикум по гистологии, цитологии и эмбриологии. – Минск: Новое знание, 2020. – С. 22-27, 81-86.
2. Звуковая мультимедийная презентация препаратов (компьютерный зал

университета, компьютеры кафедры).

V. Вопросы для самоконтроля.

1. Этапы эмбрионального гемопоэза.
2. Постэмбриональный гемопоэз. Характеристика классов.
3. Последовательные стадии:
 - а) эритроцитопоэза;
 - б) гранулоцитопоэза;
 - в) моноцитопоэза;
 - г) тромбоцитопоэза;
 - д) лимфоцитопоэза.

VI. Темы рефератов для учебно-исследовательской работы студентов.

1. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение.
2. Особенности эмбрионального гемопоэза.
3. Влияние внутренних и внешних факторов на эритропоэз.

VII. Дополнительная литература.

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. – Т 3. – 448 с.
2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицина. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2017. – 783 с.
3. Руководство по гистологии / под ред. Р.К. Данилова. – 2-е изд. – Спб: СпецЛит, 2010. – 831с.

VIII. Тесты для самопроверки и экзаменационные вопросы.

Компьютерные тесты и экзаменационные вопросы по гистологии, цитологии и эмбриологии: учебное пособие / С.М. Зиматкин [и др.]; под общей ред. С.М. Зиматкина. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 22-25, 66-72.

IX. Формы контроля.

Компьютерное тестирование, итоговое занятие, УИРС.

Доцент кафедры гистологии,
цитологии и эмбриологии

Можейко Л.А.