

Полтавський державний медичний університет
кафедра гістології, цитології та ембріології

ЛЕКЦІЯ № 3

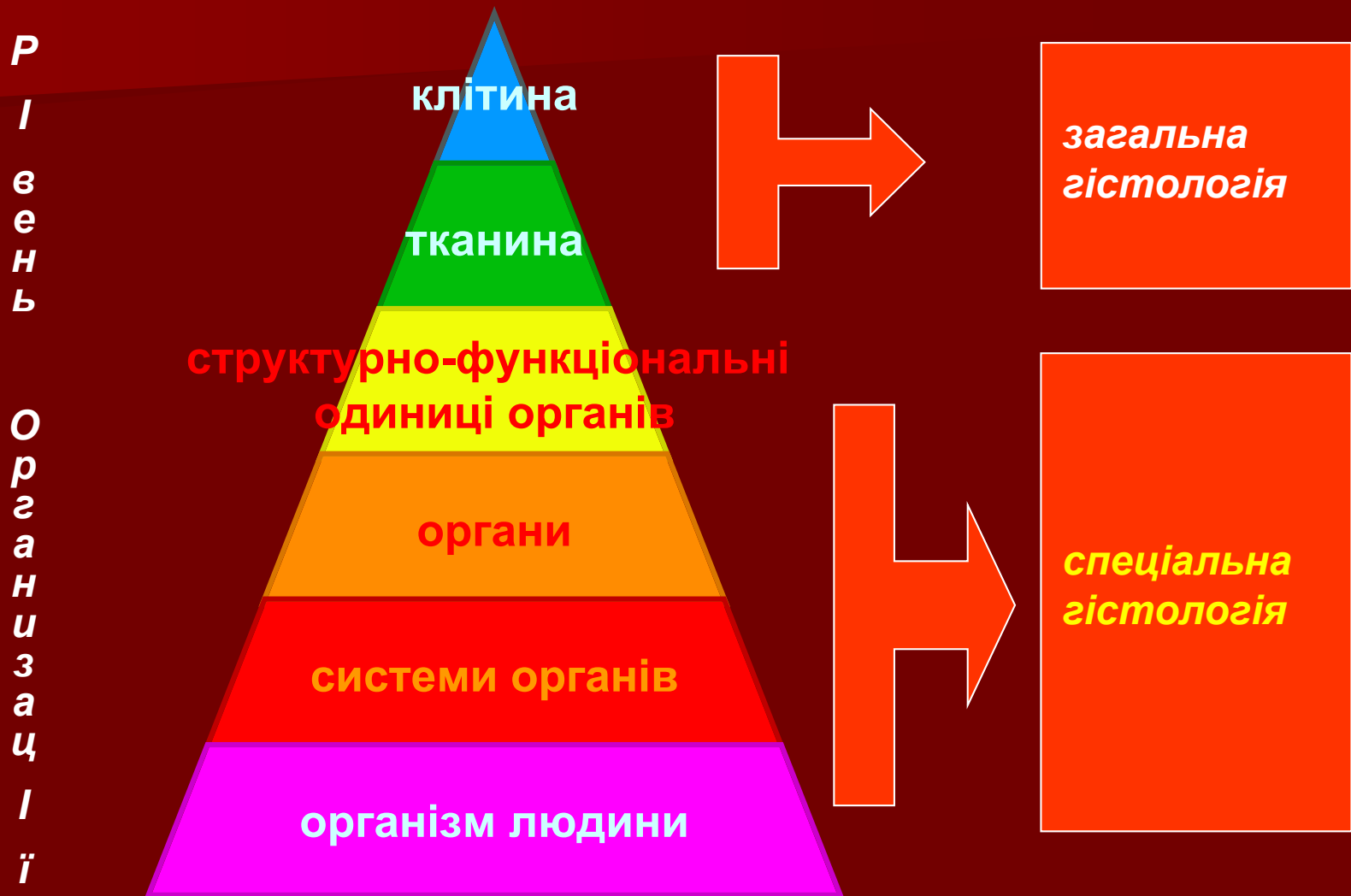
Кров та лімфа. Кровотворення

Завідувач кафедри,
Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки
доктор медичних наук, професор
ШЕПІТЬКО Володимир Іванович

план лекції:

- 1. Функції крові та плазми.
- 2. Еритроцити. Кількісний склад. Види еритроцитів.
- 3. Класифікація лейкоцитів. Функції. Гранулоцити та агранулоцити.
- 4. Тромбоцити. Кількість, функції.
- 5. Вікові зміни крові.

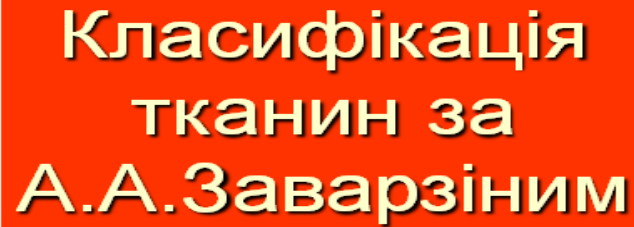
Організм людини – живая біологічна система



- **Тканина** – це сформована в процесі еволюції система гістологічних елементів (клітин і проміжної речовини), яка складається із одного або декількох диферонів клітин і їх похідних, поєднаних спільним походженням, будовою і виконує специфічні функції, внаслідок кооперативної діяльності всіх її ланок.

- **Диферон** – сукупність клітин, які утворюються поступово від одного типу стовбурових клітин до зрілої спеціалізованої клітини.

Класифікація тканин за А.А.Заварзіним



```
graph TD; A[Класифікація тканин за А.А.Заварзіним] --> B[Тканини загального характеру]; A --> C[Тканини спеціалізовані]; B --> D[Розмежувальні тканини]; B --> E[Тканини внутрішнього середовища]; C --> F[Тканини м'язевої систем]; C --> G[Тканини нервової системи];
```

Тканини
загального
характеру

Розмежувальні
тканини

Тканини
внутрішнього
середовища

Тканини
спеціалізовані

Тканини
м'язевої систем

Тканини
нервової
системи

тканини
внутрішнього
середовища

```
graph TD; A[тканини внутрішнього середовища] --> B[рідкі тканини]; A --> C[щільні або сполучні тканини];
```

**рідкі
тканини**

щільні
або сполучні
тканини

загальні закономірності для тканин внутрішнього середовища

- **Походження:** розвиток із мезенхіми і її похідних;
- **Загальні принципи будови:** наявність клітин і міжклітинної речовини (МР).
- Кількість МР більша, вона впливає на клітини модифікуючи їх якість і потенції;
- **Загальні функції:** трофічна, захисна, опорна (механічна). Функціональне значення конкретного виду тканини визначається фізико-хімічними особливостями міжклітинної речовини.

рідкі тканини

```
graph TD; A[рідкі тканини] --> B[кров]; A --> C[лімфа];
```

кров

лімфа

■ Кров (*sanguis*, *haema*) –
циркулююча по кровоносним
судинам рідка тканина.

Кров
(sanguis, haema)
5-9% від маси тіла або
5-5,5 л при вазі 70 кг

```
graph TD; A["Кров (sanguis, haema)  
5-9% від маси тіла або  
5-5,5 л при вазі 70 кг"] --> B["Плазма  
55-60%"]; A --> C["Формені елементи  
40-45%"];
```

Плазма
55-60%

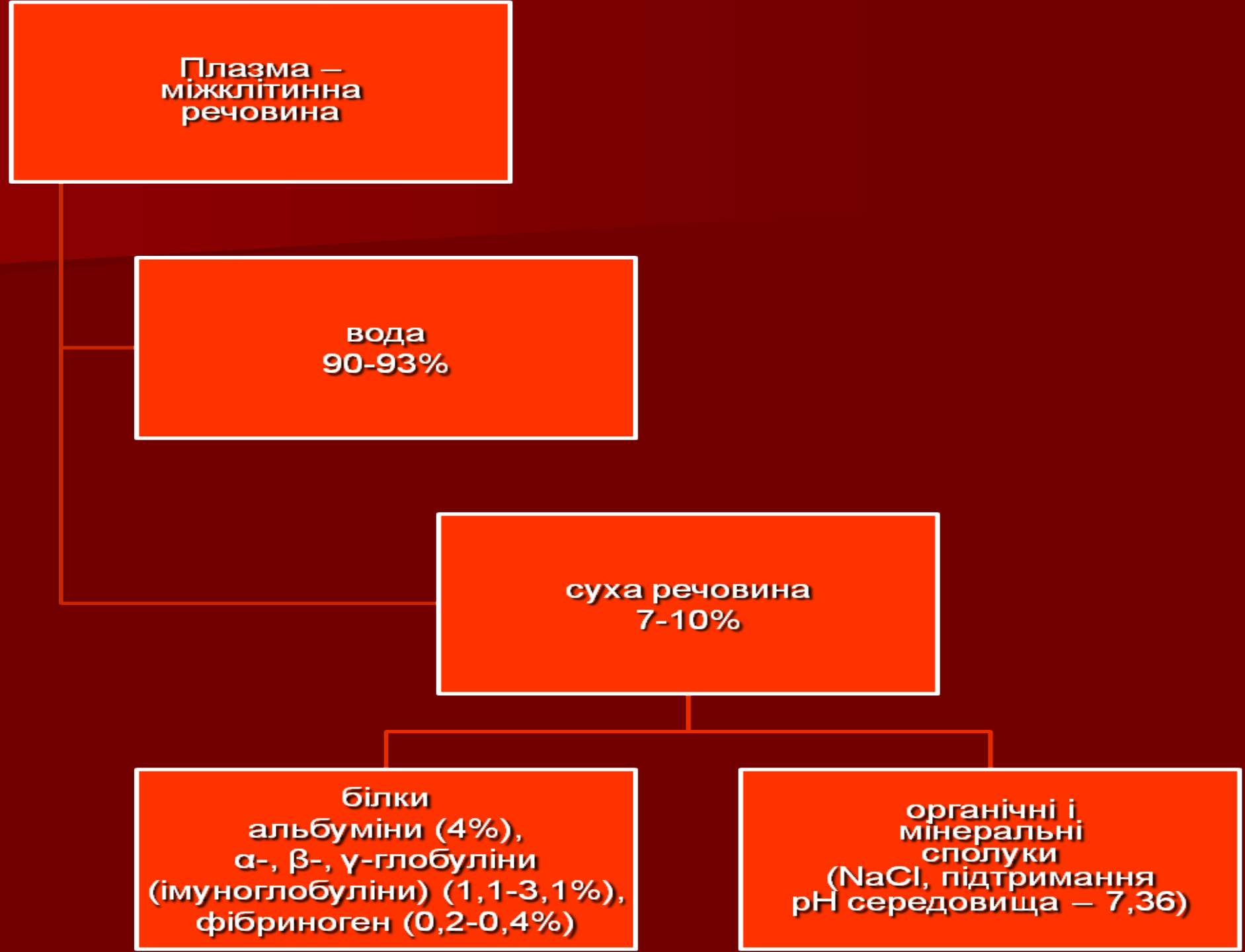
Формені
елементи
40-45%

ФУНКЦІЯ КРОВІ

**ТРАНСПОРТ – З МЕТОЮ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ГОМЕОСТАЗА**



**Плазма –
міжклітинна
речовина**



```
graph TD; A[Плазма – міжклітинна речовина] --> B[вода 90-93%]; A --> C[суха речовина 7-10%]; C --> D["білки<br>альбуміни (4%),<br>α-, β-, γ-глобуліни<br>(імуноглобуліни) (1,1-3,1%),<br>фібриноген (0,2-0,4%)"]; C --> E["органічні і<br>мінеральні<br>сполуки<br>(NaCl, підтримання<br>pH середовища – 7,36)"]
```

**вода
90-93%**

**суха речовина
7-10%**

**білки
альбуміни (4%),
α-, β-, γ-глобуліни
(імуноглобуліни) (1,1-3,1%),
фібриноген (0,2-0,4%)**

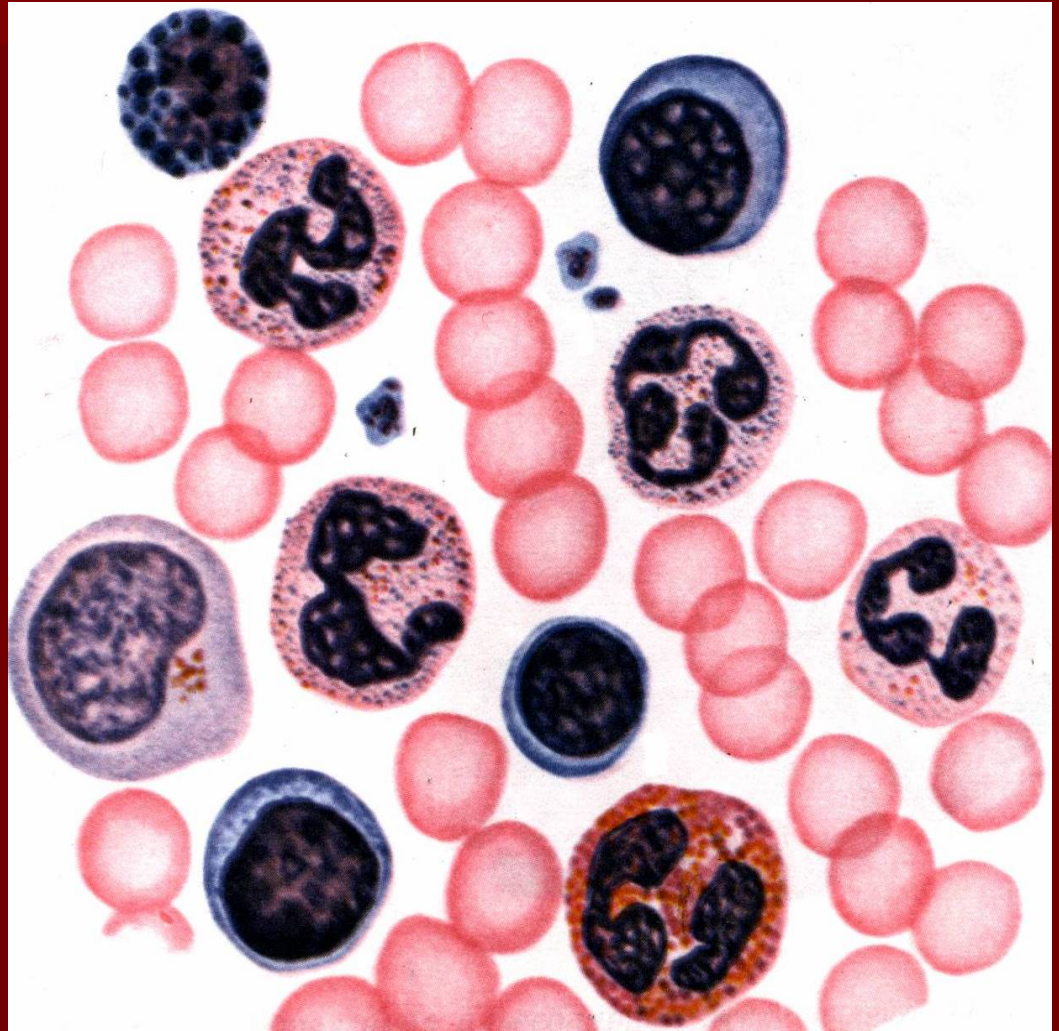
**органічні і
мінеральні
сполуки
(NaCl, підтримання
pH середовища – 7,36)**



- **Функції** еритроцитів і тромбоцитів реалізуються всередині судин, а функції лейкоцитів виконується за межами судин, тобто в тканинах.

Формені елементи крові

- Еритроцити
- Тромбоцити
- Лейкоцити



Еритроцити (від гр.
erythros - червоний) –
без'ядерні клітини (постклітинні
структури), нездатні до поділу.

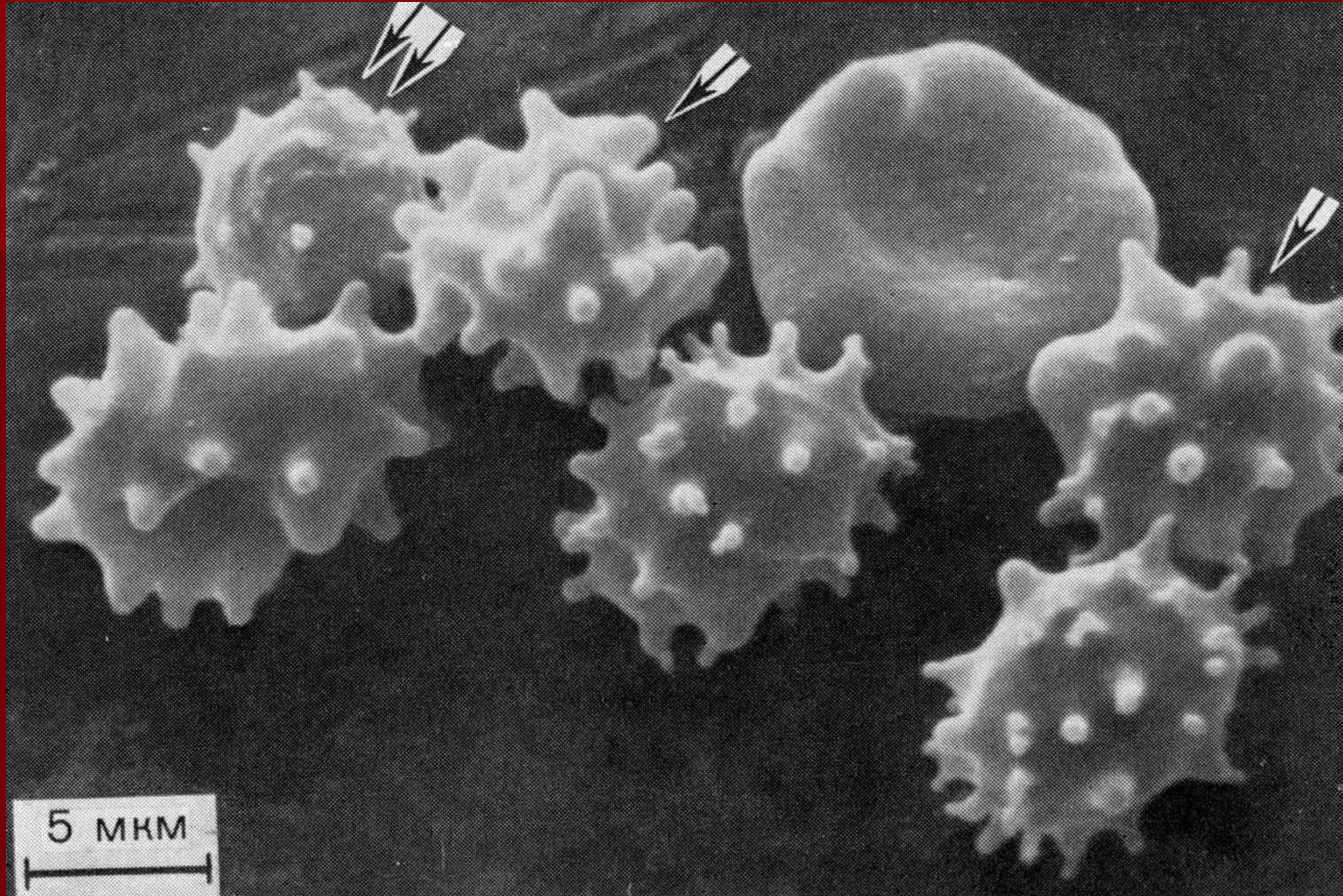
Утворюються у червоному
кістковому мозку.

Еритроцити (RBC)

Нормальний вміст у 1 л крові		Нормальні розміри (діаметр, мкм)	Тривалість життя
у жінок	у чоловіків		
3,7-4,5 $\times 10^{12}/\text{л}$	4,5-5,5 $\times 10^{12}/\text{л}$	7,1 (6-8) – нормоцит <i>патологічні</i> <i>(за розміром)</i> <i>еритроцити:</i> < 6 мкм – мікроцит ; > 8 мкм – макроцит	100-120 днів

еритропенія – зниження кількості еритроцитів

еритроцитоз – збільшення кількості еритроцитів



- Кількість еритроцитів у загальному об'ємі крові складає 25×10^{12} - об'єм дорівнює близько 5-5,5 л.

- Більша концентрація еритроцитів спостерігається у новонароджених дітей - $6,0-9,0 \times 10^{12}/\text{л}$, а у літніх людей навпаки, вона знижується - до $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$.
- Кількість еритроцитів у практично здорових людей може коливатись у залежності: від фізичного навантаження, перебування в умовах високогір'я, при дії деяких гормонів та інших факторів.

Функція:

- дихальна (транспорт O_2 і CO_2)
забезпечується – гемоглобіном
- транспорт на плазмолемі:
амінокислот, антитіл, токсинів і ряду
лікрських речовин.

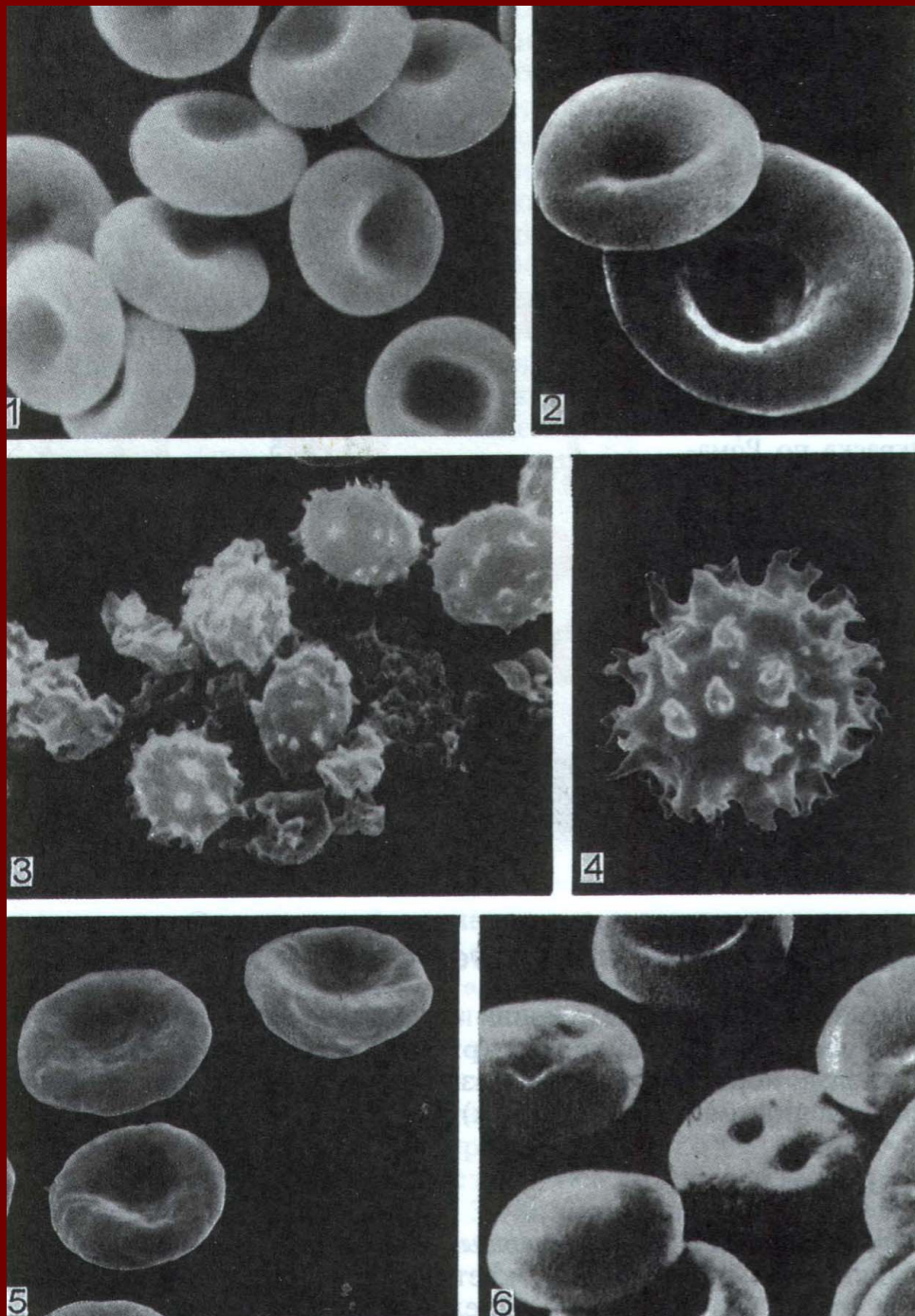
Форма:

- дискоцити — двояковігнуті (80-90%);
- планоцити (плоскі);
- ехіноцити (старіючі, шиповидні форми) (6%);
- шаровидні або сфероцити (стар.) (1%);
- стоматоцити — куполоподібні (1-3%);
- сідловидні — двоямочні.

Еритроцити

- 1 – дискоцити;
2 - дискоцит-макроцит;
3,4 – ехіноцити;
5 – стоматоцити;
6 – сфероцит.

СЕМ

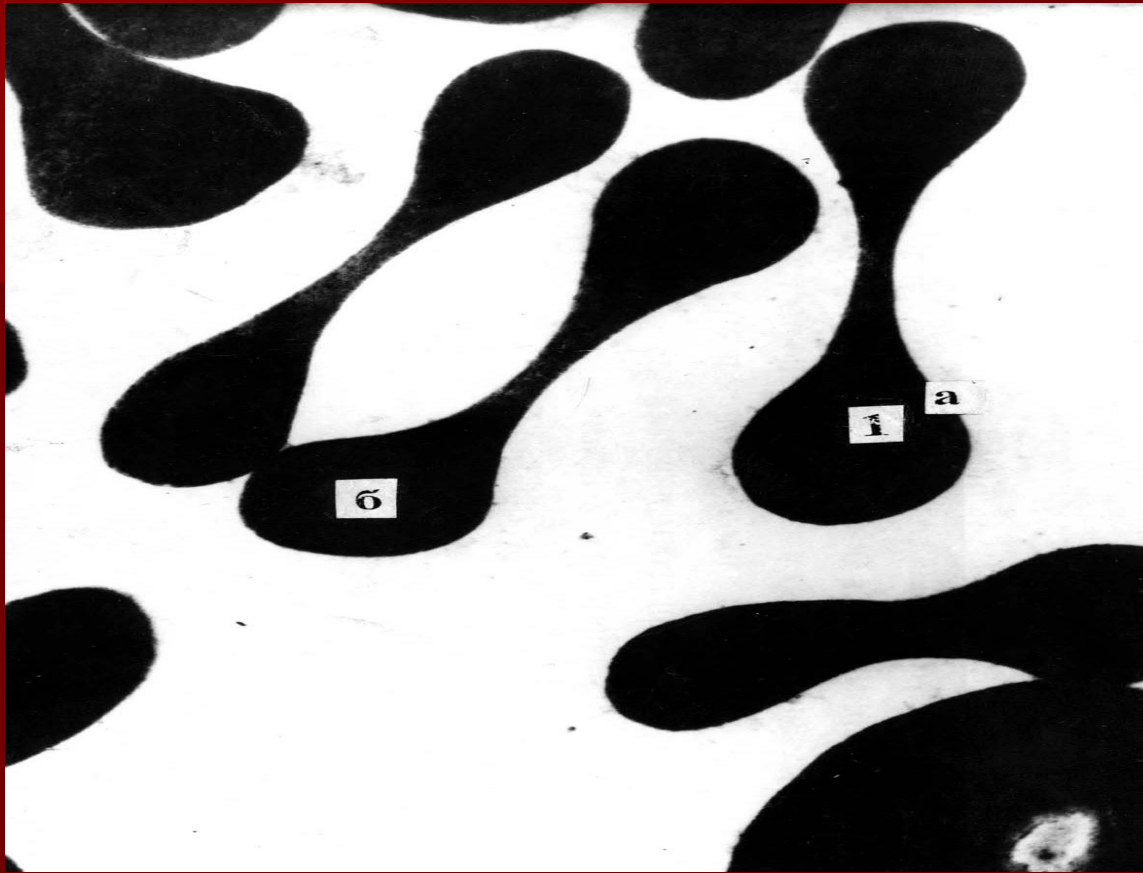


- Форму еритроцита підтримує:
- β -сіалоглікопротеїд - вбудований в еритроцитарну мембрану складний білок;
- спеціальний мембранний каркас, який побудований із білка **спектрина**, який всередині прилягає до плазмолеми, і зв'язаний з іншим білком **анкерином**.
- При старінні порушується каркас еритроцита.

- Різноманітність форм еритроцитів у фізіологічних умовах називається **фізіологічним поїкілоцитозом**.
- Кількість їх не повинна перевищувати 20%.
- Підвищення даного показника вважають патологією і визначають, як **патологічний поїкілоцитоз**.
- Заглибину в центрі еритроцита називають *фізіологічною екскавацією*.



- Двояковігнута поверхня забезпечує:
 1. Збільшення їх поверхні (загальна площа складає 3800 м², що в 2000 разів перевищує поверхню тіла).
 2. Зниження дифузної відстані в центрі на 30% створює оптимальні умови для газообміну.
 3. Можливість збільшення об'єму без пошкодження цитоплазми.
 4. Здатність до деформації при проходженні через капіляри.

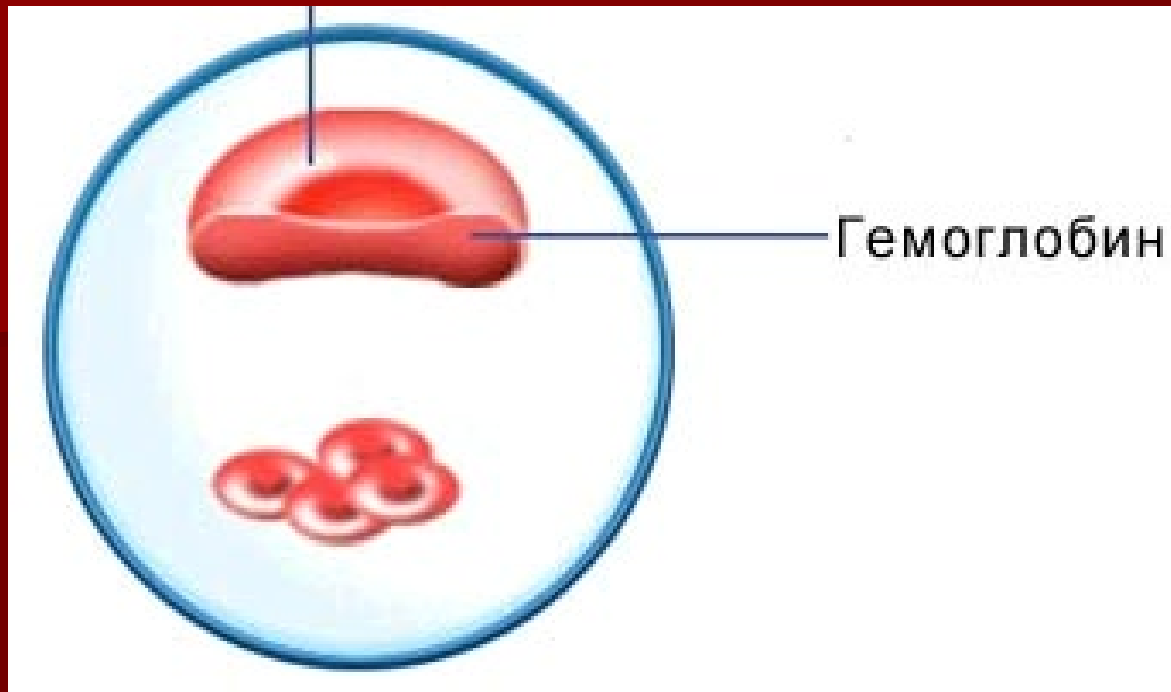


- діаметр еритроцитів у людини складає 7,1-7,9 мкм,
- товщина краю 2,0-2,5 мкм, в центрі 1 мкм.

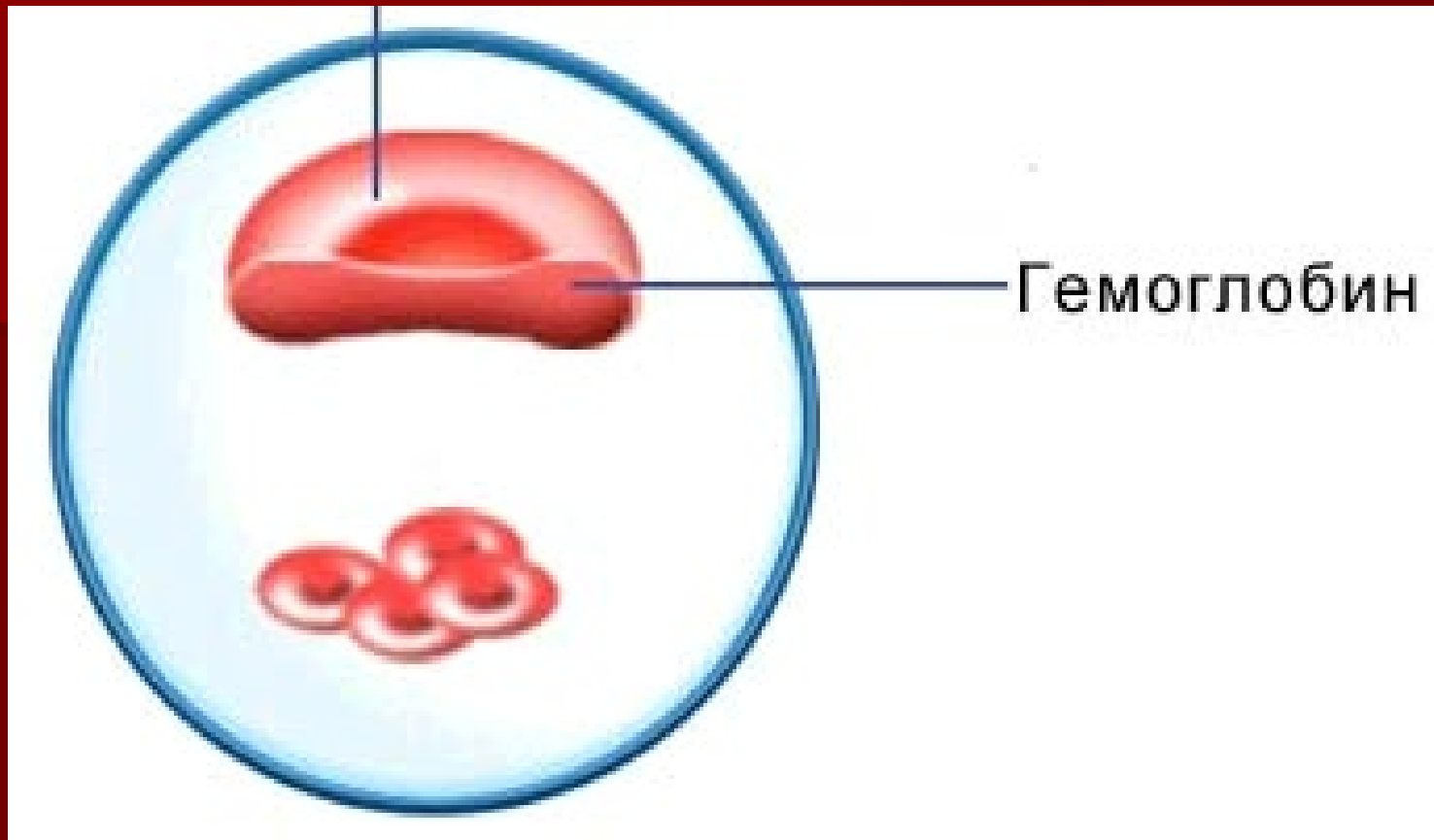
- У фізіологічних умовах вказані розміри мають 75% еритроцитів і називаються **нормоцитами**.
- Крім того, зустрічаються ще дві форми еритроцитів: **макроцити** і **мікроцити**.
- **Макроцити** - 12,5%.
- **Мікроцити** - 10,5%.
- Якщо кількість мікро- і макроцитів більша за 25%, то дане явище називається **анізоцитозом**.
- Загальна площа еритроцита дорівнює 125 мкм^2 .

Плазмолема (мембрана)

- Товщина близько 20 нм.
- На зовнішній поверхні розташовуються:
 - фосфоліпіди,
 - сіалова кислота,
 - антигенні олігосахариди,
 - адсорбовані протеїди.
- На внутрішній поверхні:
 - гліколітичні ферменти,
 - Na^+ K^+ , АТФ-ази,
 - глікопротеїди,
 - гемоглобін.
- Оболонка еритроцита напівпроникна і виконує активний перенос через мембрану іонів Na , K , O_2 і CO_2 та інших речовин.



- **Гіалоплазма** – містить значну кількість гранул гемоглобіну розміром 4-5 нм і складається на 60% із води та 40% сухого залишку.
- 95% сухого складає гемоглобін і 5% інші сполуки.



- **Гемоглобін** представляє собою складну сполуку, яка складається із:
 - білкової частини – глобіна;
 - залізовмісткої гемінової групи.

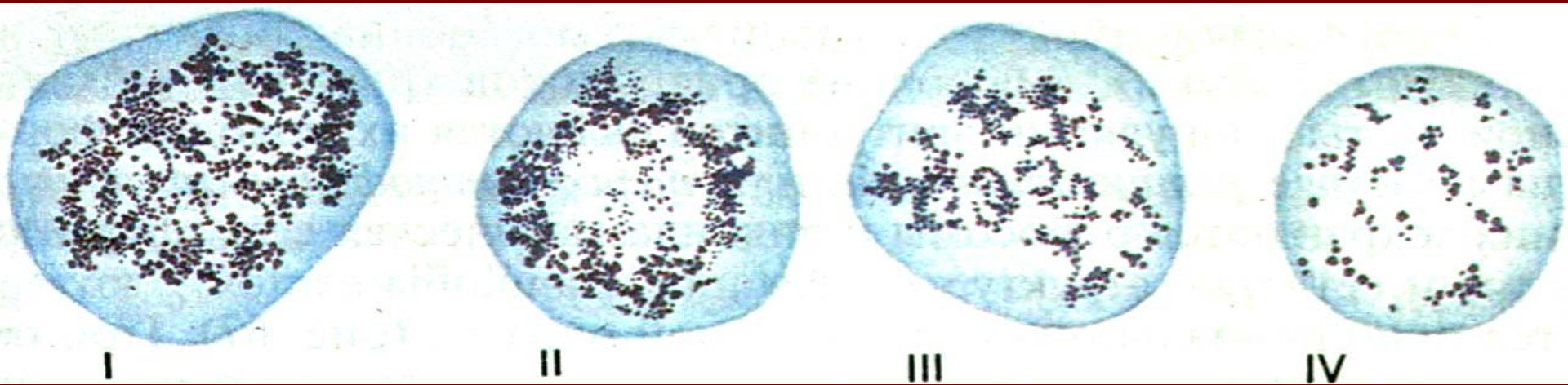


- Людина має два типи гемоглобіна:
- **НЬ А - характерний для дорослого:**
 1. НЬ А - складаєт 98%
 2. НЬ F - 2%;
- При патології (гемоглобінози або гемоглобінопатії) можуть виникати інші види гемоглобінів, які відрізняються один від одного наявністю амінокислоти.



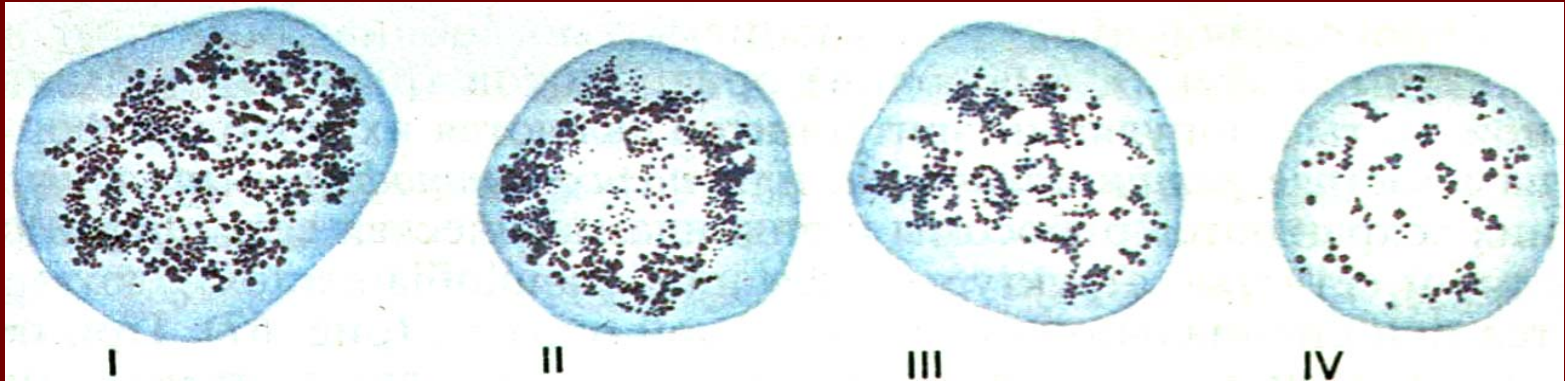
- **НвF- характерний для ембріона;**
- його здатність зв'язуватися з O_2 набагато вища ніж НвА, що дозволяє забезпечити тканини ембріона киснем в умовах живлення змішаною кров'ю.
- на момент народження:
 1. Нв F складає - 80%,
 2. Нв А - 20%.

- При фізіологічних умовах поряд із зрілими формами еритроцитів у крові є 1-5% молодих форм, бідних на гемоглобін - **ретикулоцитів**.



1 — клубок; 2, 3 — окремі нитки (роzetки); 4 — окремі зерна

■ Вони зафарбовуються і кислими і основними барвниками, такі як *поліхроматофільні*, у цитоплазмі при спеціальному забарвленні виявляються **зернисто-сітчасті структури** – це залишки органел, які містять рибосомальну РНК - ендоплазматичної сітки рибосом, а також мітохондрії. В ретикулоцитах у незначній мірі відбувається синтез білка (глобіна), гема, пуринів, пиридин нуклеотидів, фосфатидів і ліпідів.



1 – клубок; 2, 3 – окремі нити (роzetки); 4 – окремі зерна

- Процес старіння проходить двома шляхами:
 1. кренірування (утв. зубців на плазмолемі);
 2. інвагінації ділянок плазмолеми.

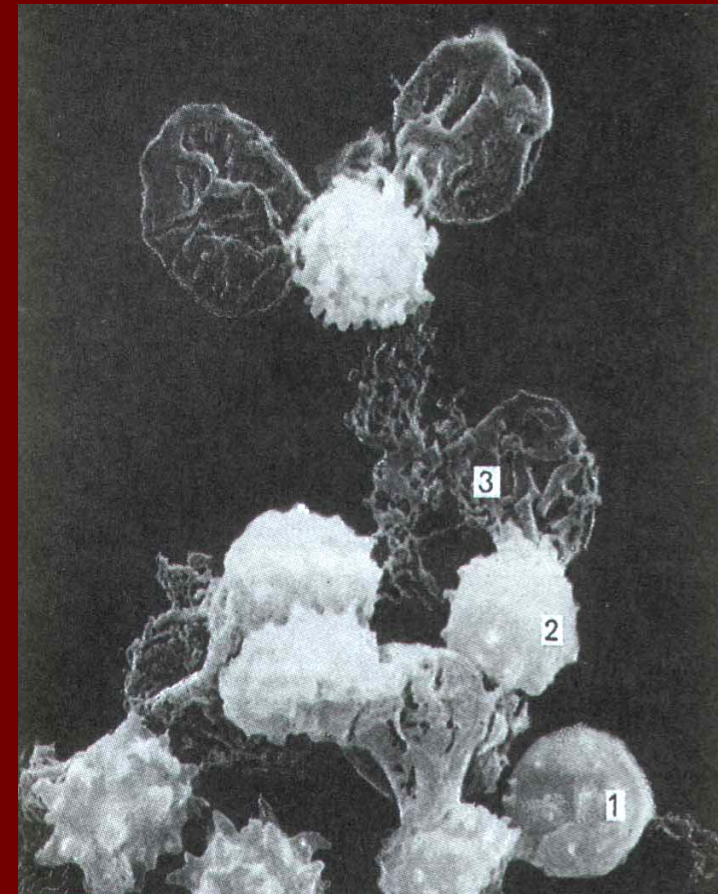
➤ Одним із проявів старіння є гемоліз, який супроводжується виходом гемоглобіна, при цьому в крові утворюються «тіні» еритроцитів

1 – дискоцит;

2 – ехіноцит;

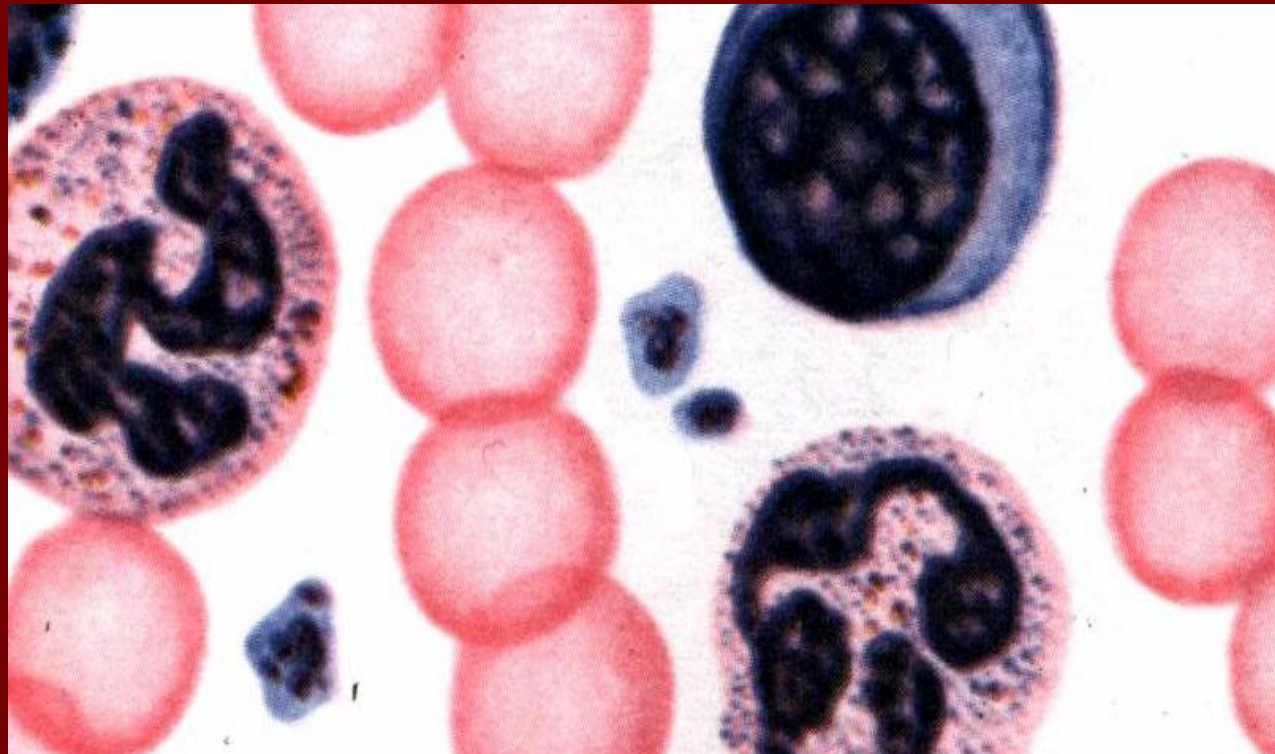
3 – «тіні» еритроцитів

SEM



- В організмі людини щоденно руйнується близько 200 млн. еритроцитів.
- Руйнування супроводжується розщепленням Hb на:
 1. білок глобін;
 2. залізовмістну гемінову групу.
- Залізо, що звільнилось використовується для синтезу гемоглобіна в нових еритроцитах. Глобін використовується печінкою для утворення жовчних кислот.

Тромбоцити (от греч. thrombos
- згусток) — дрібні дископодібні
двоояковипуклі без'ядерні постклітинні
структури, кров'яні пластинки.
Утворюються у червоному кістковому
мозку.



тромбоцити (PLT)

Нормальний вміст у 1 л крові		Нормальні розміри (діаметр, мкм)	Тривалість життя
у жінок	у чоловіків		
200-400 $\times 10^9/\text{л}$		2-4	5-8 днів

тромбоцитопенія – зниження кількості тромбоцитів
тромбоцитоз – збільшення кількості тромбоцитів

Функції:

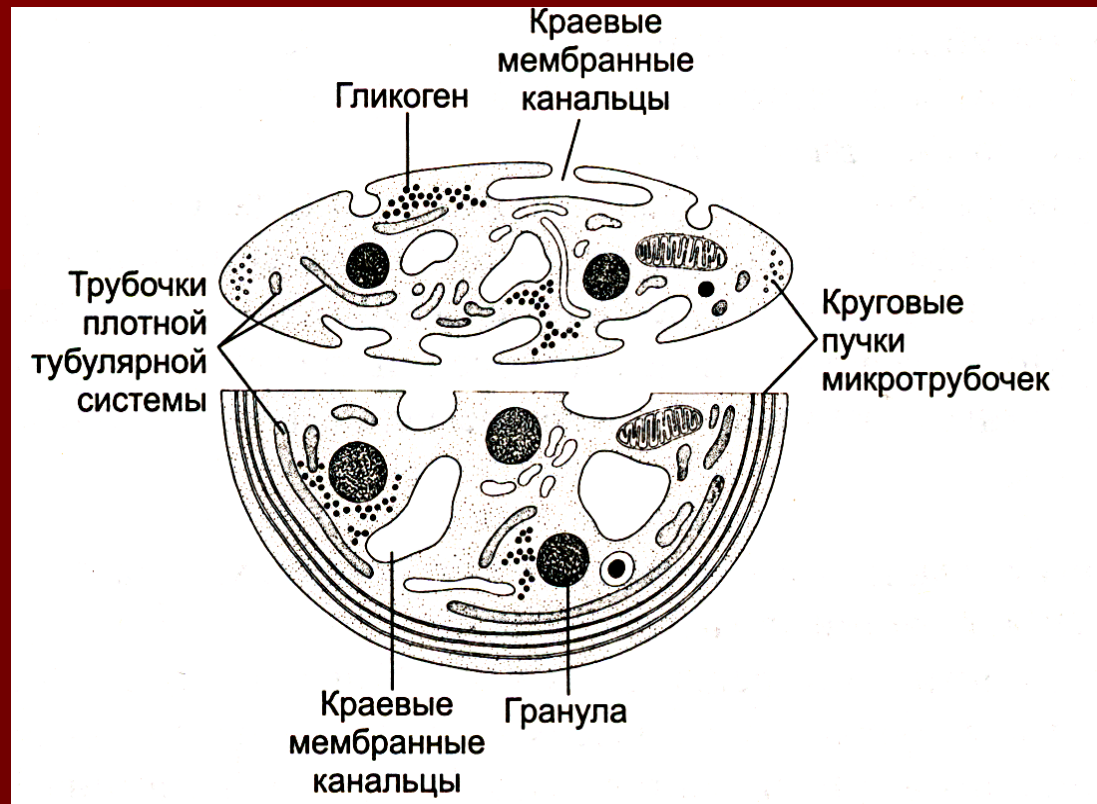
1. Зупинка кровотечі при пошкодженні стінки судини (первинний гемостаз).
2. Забезпечення згортання крові — гемокоагуляція (коагуляція від лат. coagulatio — згортання, згущення) — (вторинний гемостаз).
3. Приймає участь у реакціях загоювання ран і запалення.
4. Забезпечення нормальної функції судин (ангіотрофічна функція).

Форма:



Тромбоцити представляють собою дрібні дископодібні двояковипуклі без'ядерні фрагменти цитоплазми, постклітинні структури, кров'яні пластинки, які відділилися від мегакаріоцитів – гігантських клітин кісткового мозку.

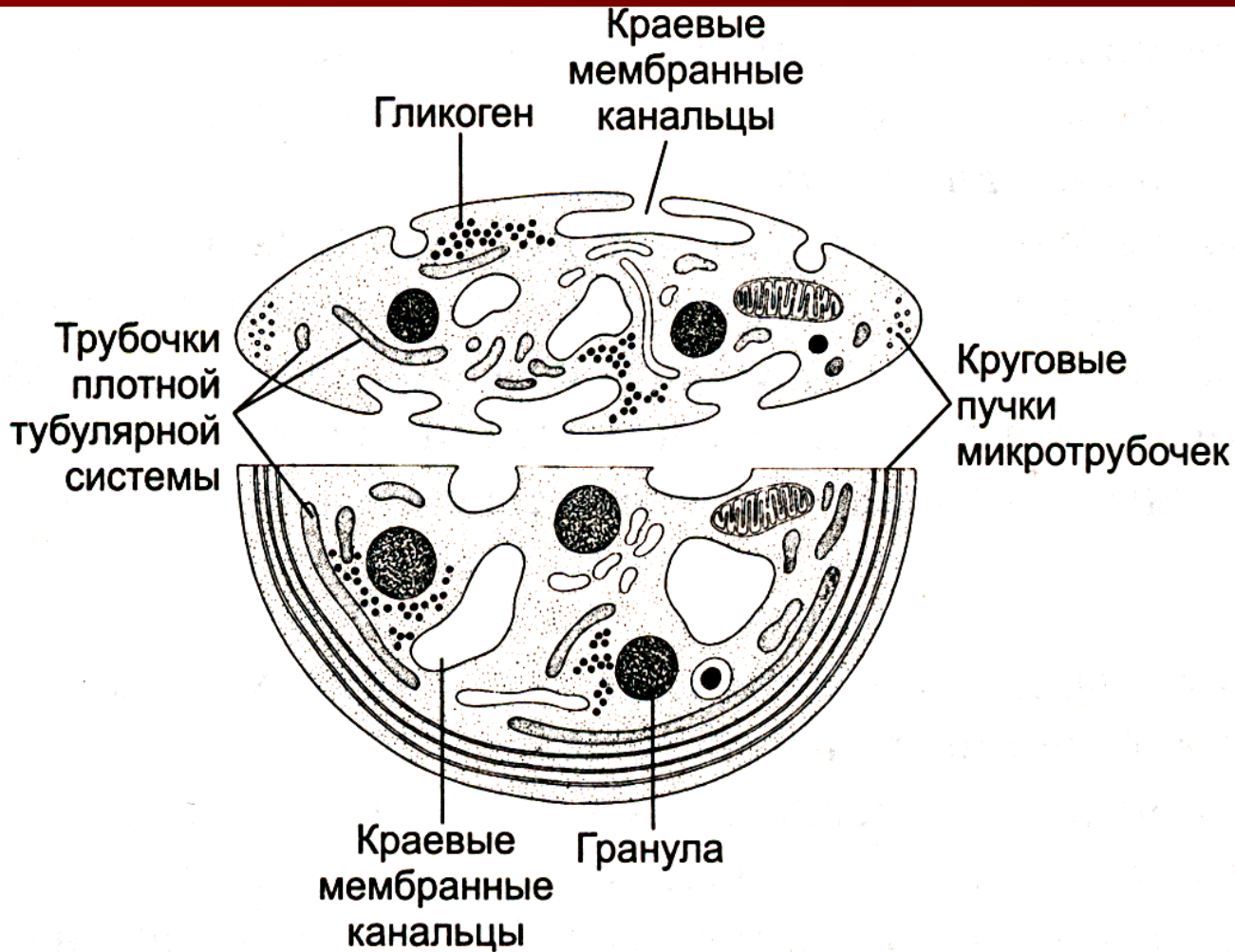
Будова



Тромбоцит складається із:

■ Гіаломера - основи тромбоцита, який містить:

1. циркулярно розташовані пучки, які мають 10-15 мікротрубочок, що підтримують форму тромбоцита,
2. актинові і міозинові мікрофіламенти.



- Грануломера - зерна, які утворюють скупчення в центрі або розміщені по периферії глікогена і мітохондрій.

- Існує два типи гранул:
 - 1. щільні, темні (α -гранули);
 - 2. серотонінові гранули.
- Тромбоцити утворюють велику кількість відростків різних за розміром і товщиною (вусики), які приймають участь в утворенні тромба.

■ Виділяють 5 видів тромбоцитів:

1. **юні з базофільним гіаломером** з поодинокими азурофільними гранулами;
2. **зрілі**, із слабооксифільним гіаломером і вираженою азурофільною зернистістю;
3. **старі** – темні, синьо-фіолетового відтінка з темно-фіолетовою зернистістю;
4. **дегенеративні** з сірувато-синюватим гіаломером, синьо-фіолетовою зернистістю;
5. **гігантські форми** (при подразненні), розмір яких в 2-3 рази перевищує нормальні розміри. Мають рожево-бузковий гіаломер з фіолетовою зернистістю.

Тромбоцити – провідні елементи в зупинці кровотечі

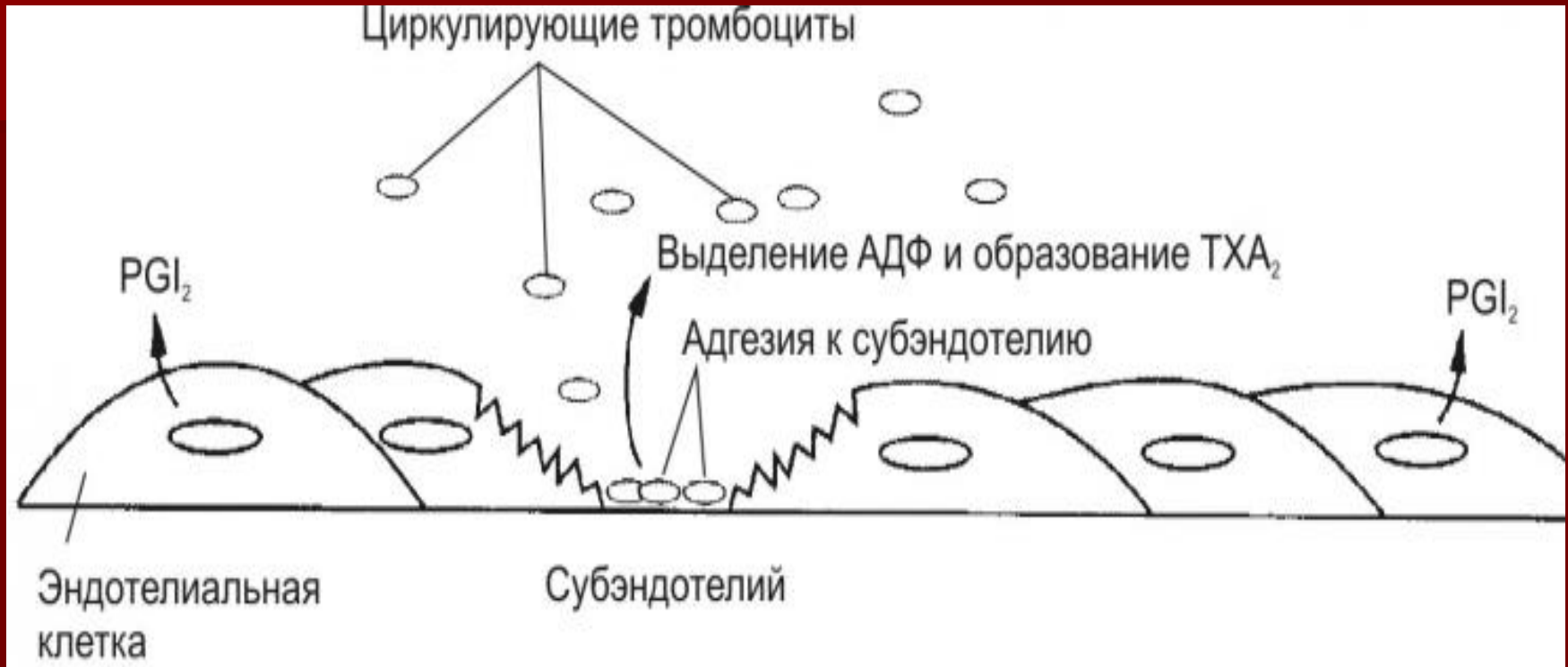
1. Адгезія тромбоцитів.
2. Агрегація тромбоцитів (формування білого, червоного або змішаного тромба). (агрегація – об'єднання елементів в одну систему)
3. Згортання крові (гемокоагуляція) з формуванням червоного тромба.
4. Ретракція тромба (зменшення об'єму).
5. Руйнування тромба (фібриноліз).

Утворення тромба



- Властивості інтактного ендотелія разом із ендотеліальними клітинами простацикліном PGI_2 запобігають адгезії тромбоцитів.

Утворення тромба



- А — утворення тромба починається з прикріплення тромбоцитів до макромолекул базальної мембрани або підендотеліальної сполучної тканини.



- Тромбоцити прикріпляються до колагену підендотеліальної сполучної тканини в місцях пошкодження стінки судини.
- Дана адгезія викликає активацію и агрегацію тромбоцитів з поступовим вивільненням АДФ і утворенням тромбоксана ТХА₂.



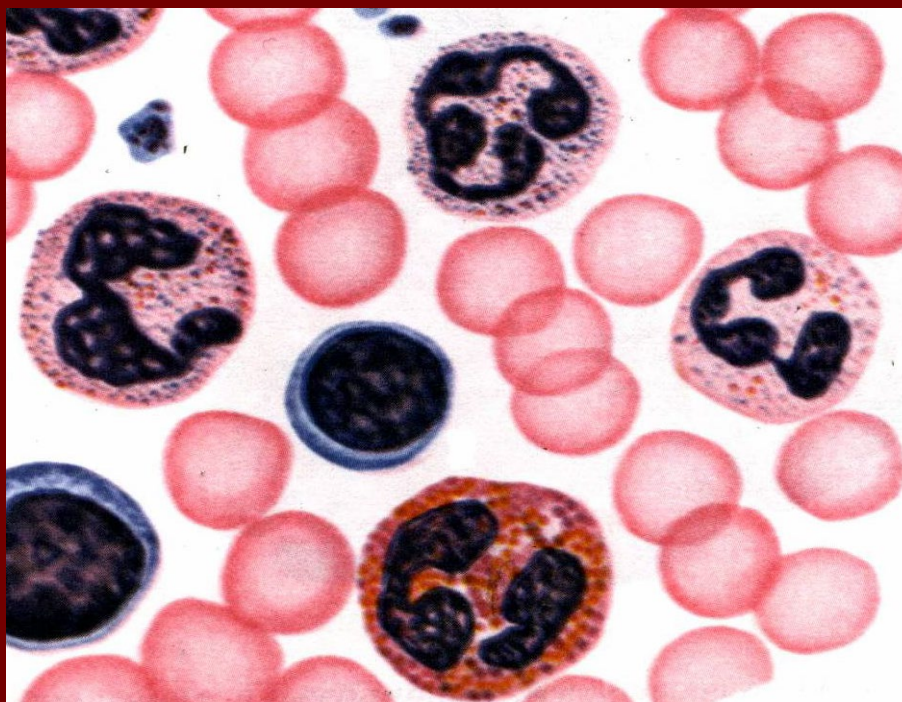
- Б – утворення тромбоксана ТХА₂ і наступне виділення АДФ стимулює додаткову агрегацію тромбоцитів у місцях пошкодження до тих пір, поки не утвориться тромбоцитарна пробка.
- вивільнення тканинного фактора і контактна активація також запускають процеси зовнішньої і внутрішньої коагуляції, в результаті яких утворюється тромбін.



- В — нитки фибрина, що формуються
вплітаються в тромб і стабілізують його.

Лейкоцити (від гр. leukos - білий)

— білі, кулеподібні, які містять ядро і всі цитоплазматичні органели клітини крові, мають властивість виходити за межі судин і активно пересуватися шляхом утворення псевдоподій.



лейкоцити (WBC)

Нормальний вміст у 1 л крові		Нормальні розміри (діаметр, мкм)	Тривалість життя
у жінок	у чоловіків		
3,8-9,0 x10⁹/л лейкопенія — зниження кількості лейкоцитів лейкоцитоз — збільшення кількості лейкоцитів	Нейтрофіли (2,0-5,5x10 ⁹ /л, 48-78%)		
	10-12		6-8 днів
	Еозинофіли (0,02-0,3x10 ⁹ /л, 0,5-5%)		
	12-14		до 2 днів
	Базофіли (0-0,06x10 ⁹ /л, 0-1%)		
	10-12		до 2 днів
	Лимфоцити (1,0-4,0x10 ⁹ /л, 20-35%)		
	малі — 6-7, середні — 7-9, великі — 9-16		від декількох годин до десятків років
	Моноцити (6-8%)		
	16-20		від декількох годин до десятків років

лейкоцити

гранулоцити
(зернисті)

агранулоцити
(незернисті)

нейтрофільні

еозинофільні
(ацидофільні)

базофільні

лімфоцити

МОНОЦИТИ

юні

палочкоядерні

сегментоядерні

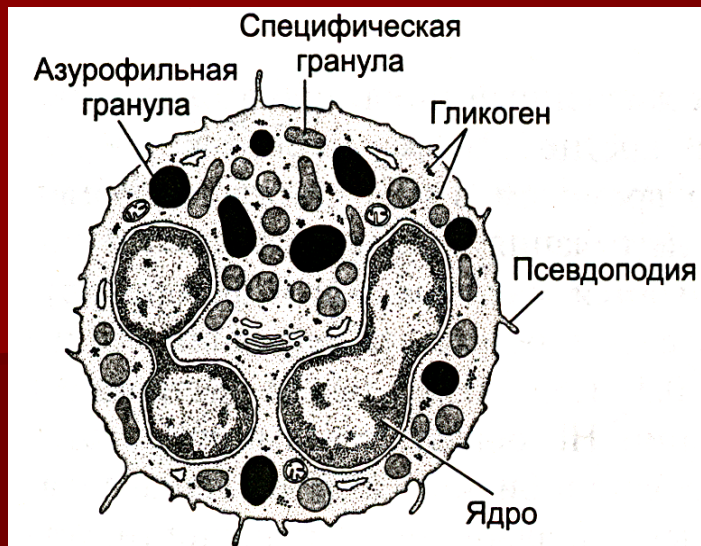


Нейтрофільні гранулоцити.

Нейтрофіли

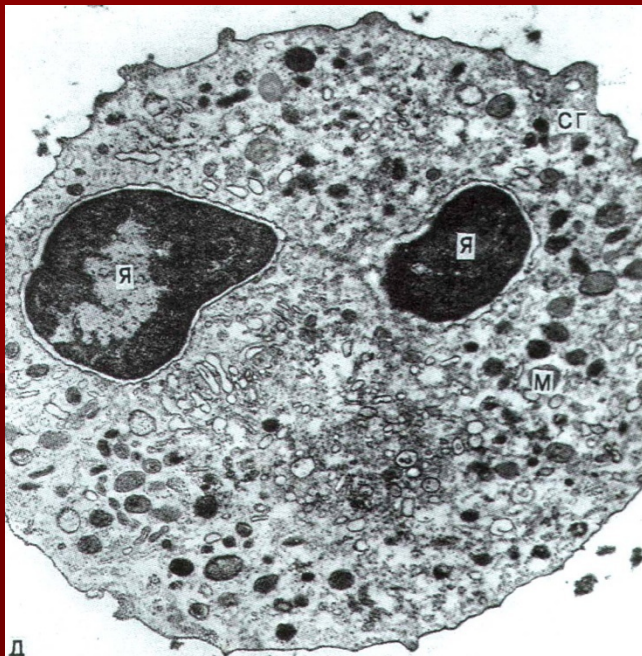
- Кількість 65-70% від загальної кількості лейкоцитів; діаметр у свіжій крові 7-9 мкм, в мазку 10-12 мкм.
- Цитоплазма нейтрофілів містить дрібну зернистість. Кількість гранул в кожній клітині може бути від 50 до 200.

- Зернистість займає середину цитоплазми.
- Поверхневий шар у вигляді вузької облямівки гомогенний і містить тонкі філаменти. Даний шар відіграє головну роль при амебоподібному рухові клітини, приймає участь в утворенні псевдоподій.
- В залежності від будови і хімічного складу розрізняють два основних типи гранул:
 - азурофільні - неспецифічні;
 - нейтрофільні – специфічні.



■ Азурофільні гранули

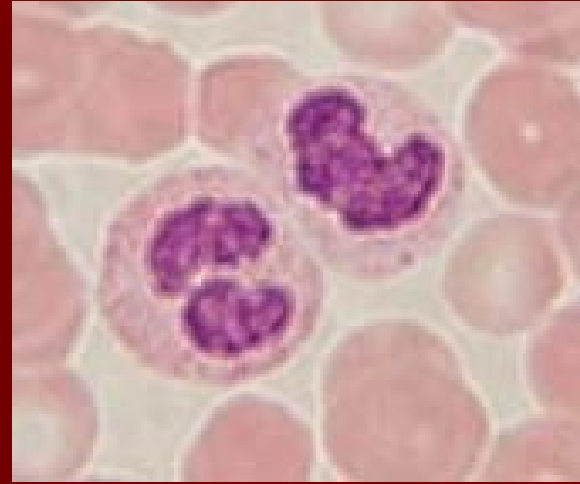
- Представляють різновид лізосом, про що свідчить наявність в них типових для лізосом гідролітичних ферментів.
- В зрілих клітинах їх кількість складає 10-20%. Розміри від 0,4 до 0,8 мкм.
- Мають круглу або овальну форму.
- З'являються в процесі розвитку нейтрофіла раніше і тому їх називають первинними.
- В малоспеціалізованих клітинах їх більше і в процесі спеціалізації (диференціації) їх кількість зменшується.



■ **Нейтрофільні гранули**

- Вони містять лужну фосфатазу, основні катіонні білки, фагоцитини, лактоферин, лізоцим, амінопептидази.
- У зрілому нейтрофілі вони складають 80-90%, діаметр 0,1-0,4 мкм.
- Мають округлу або овальну форми.
- З'являються в процесі розвитку нейтрофіла, їх називають вторними.
- Кількість збільшується в процесі спеціалізації клітини.

Юні нейтрофільні гранулоцити



- Зустрічаються в — 0-0,5%, з бобовидними ядрами.

Палочкоядерні нейтрофільні гранулоцити



- Кількість - 3-5%,
- ядра цих клітин мають вигляд літери S або підкови.

Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити



- Кількість - 60-65%,
- зрілі мають сегментовані ядра, які складаються із 2-3 і більше часточок, пов'язаних дуже тонкими, іноді непомітними, перетинками.

- Ядра нейтрофільних лейкоцитів містять щільний хроматин, особливо по периферії, в якому важко розрізнити ядере. Форма ядер неоднакова, тому їх називають також поліморфоядерними.
- Нейтрофільні гранулоцити – рухливі клітини, вони можуть мігрувати із кровоносних судин і переміщуватися до джерела подразнення і мають високу здатність до фагоцитозу.
- Тривалість життя приблизно 8 діб, у кров'яному руслі вони знаходяться 8-12 годин, і далі виходять в сполучну тканину, де проявляється їх максимальна функціональна активність.

Нейтрофіли

- відповідають за запалення,
- боротьбу з інфекцією (окрім вірусних),
- неспецифічний захист (імунітет),
- видалення власних клітин, що загинули (фагоцитоз).
- Діагностичне значення при запаленні має саме відносне підвищення числа палочкоядерних нейтрофілів (палочкоядерний зсув).
- Норма - 60-75% від загальної кількості лейкоцитів, палочкоядерних - до 6%.

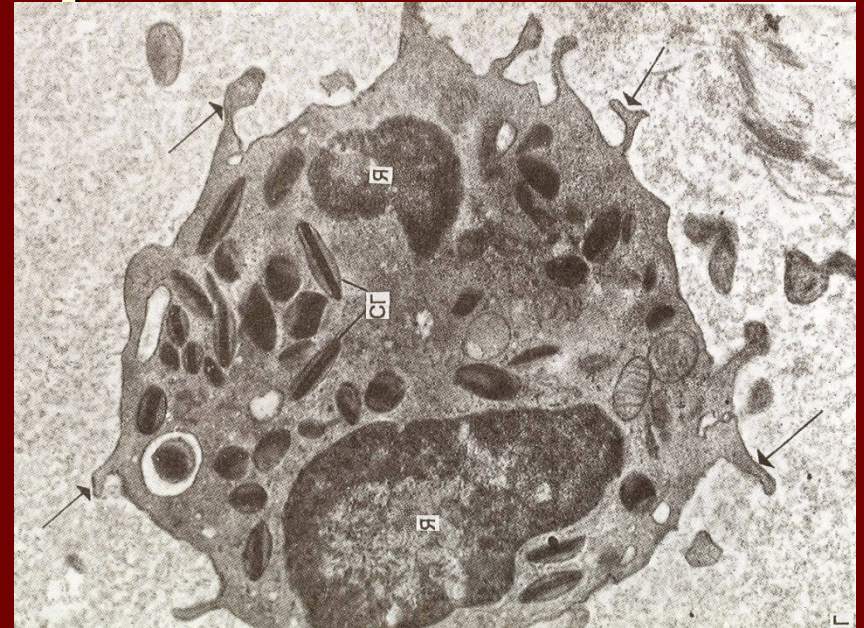
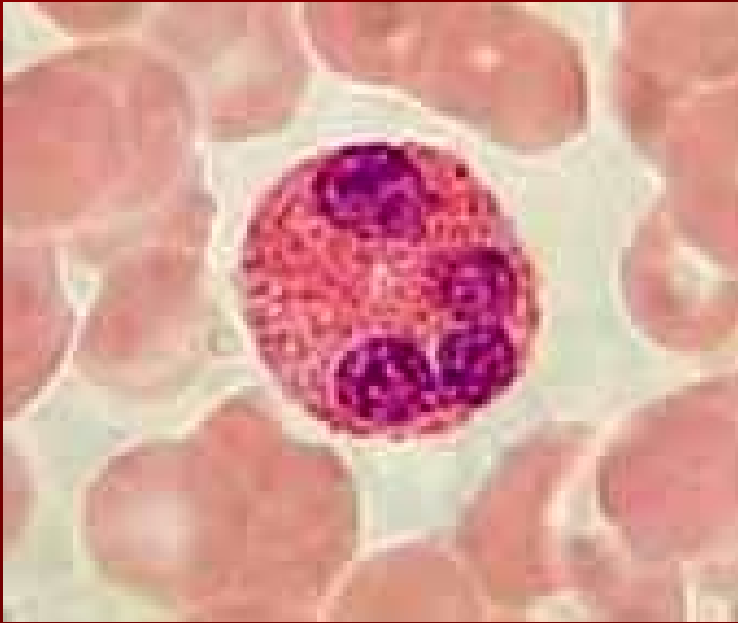
■ Підвищення:

- інфекції (бактеріальні, грибкові, в меншій мірі – паразитарні);
- запальний процес (ревматизм, пошкодження тканин, куріння, панкреатит і т.д.);
- інтоксикації (ниркова, печінкова недостатність);
- психоемоційне збудження;
- злоякісні пухлини.

■ Зниження:

- деякі інфекції (вірусні, хронічні, важкі, особливо у літніх людей);
- апластична анемія, патологія кісткового мозку;
- генетичне порушення імунітету.

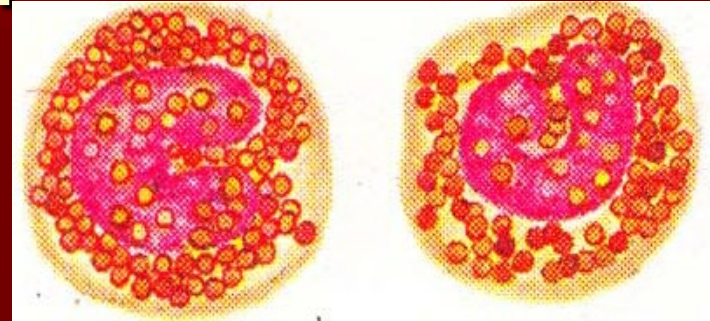
Еозинофільні (ацидофільні, оксифільні) гранулоцити. Еозинофіли



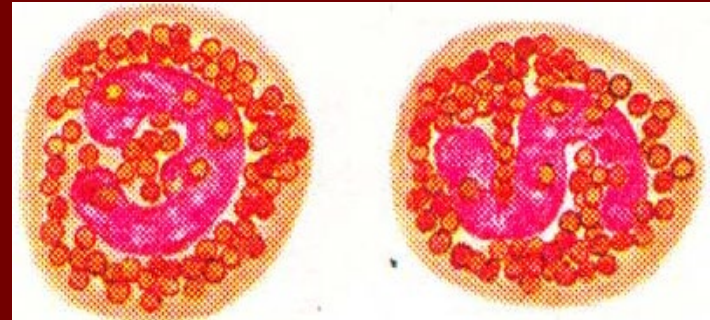
- Діаметр їх у каплі свіжої крові від 9 до 1 мкм, а в мазку - 12-14 мкм. Кількість - 1-5% від загальної кількості лейкоцитів.

Виділяють три різновиди еозинофілів:

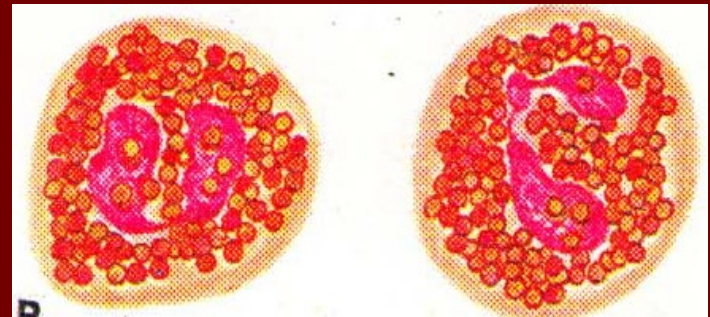
■ юні



■ палочкоядерні



■ сегментоядерні



- Ядро сегментоядерних еозинофілів, як правило, складається із двох сегментів, які сполучені між собою тонкими перетинками.
- Цитоплазма багата глікогеном та має скупчення рибосом, ЕПС та мітохондрії.
- Еозинофіли мають мембранні рецептори Fc-IgG, IgM и IgE.



- В цитоплазмі еозинофілів є великі та дрібні специфічні гранули (ацидофільні) розміром 0,5–1,5 мкм овоїдної форми які містять кристалоїд.
- Кристалоїд має структуру кубічної решітки і складається із антипаразитарного агента — головного лужного білка.
- В гранулах також присутній нейротоксин (білок X), пероксидаза еозинофіла, гістаміназа, фосфоліпаза D, гідролітичні ферменти, кисла фосфатаза, колагеназа, цинк, катепсин.

Еозинофіли

- Приймає участь у боротьбі з паразитарними інвазіями (гельмінтози);
- Імунорегуляторна – приймає участь в захисних реакціях організму на чужерідний білок, в алергічних (здатні фагоцитувати і інактивувати гістамін за допомогою фермента гістамінази) і анафілактичних реакціях.
- Норма - 1-5% від загальної кількості лейкоцитів.

■ Підвищення:

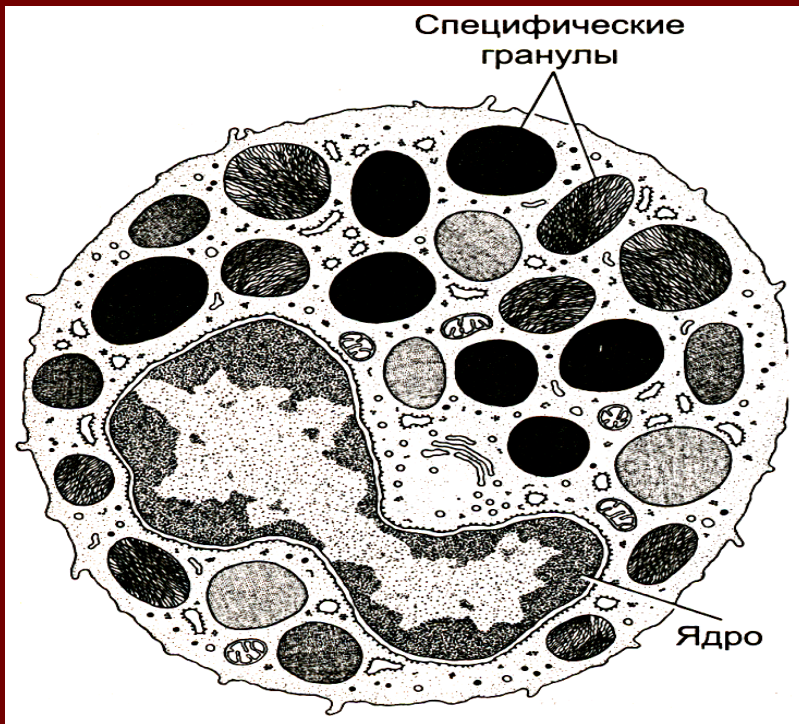
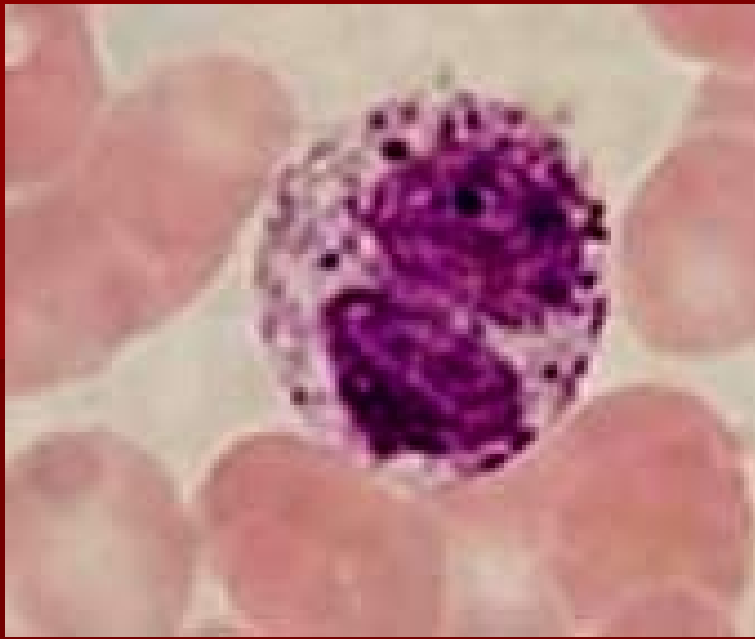
- алергічні стани
- паразитарні інвазії
- злоякісні пухлини
- мієлолейкоз

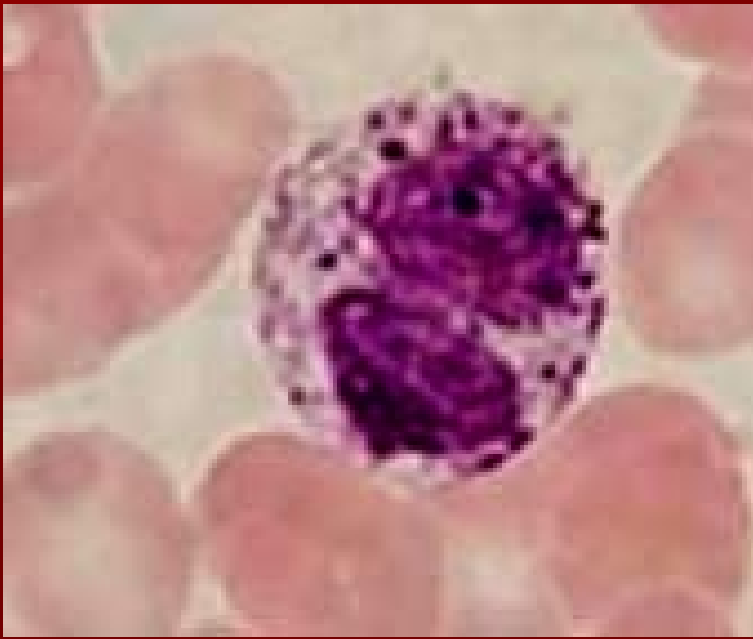
■ Зниження:

- гнійні інфекції
- пологи
- оперативне втручання
- шок

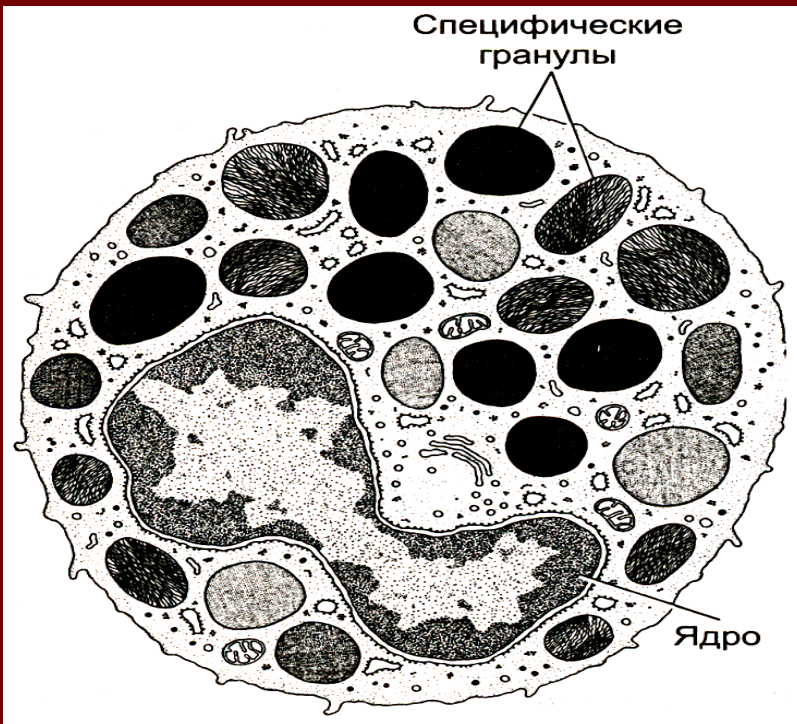
Базофільні гранулоцити. Базофіли

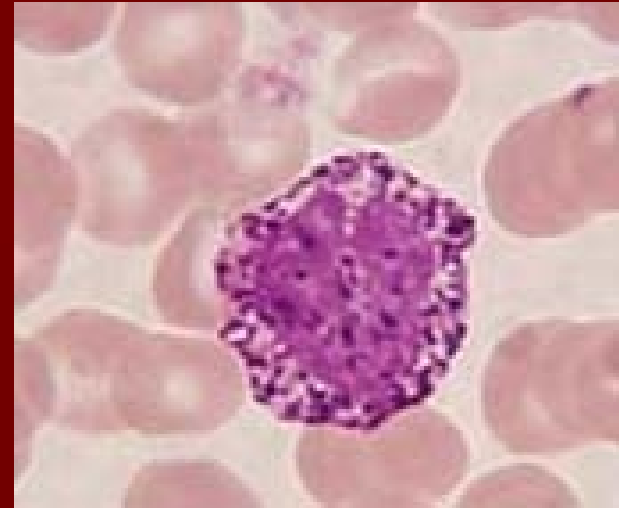
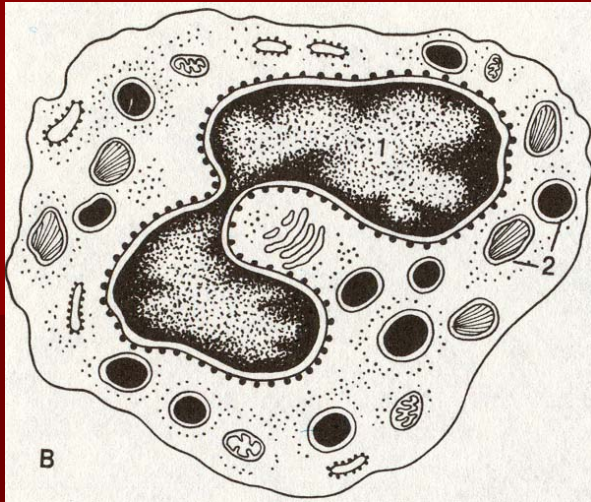
- Мають діаметр близько 9 мкм в каплі свіжої крові і близько 11-12 мкм в мазку.
- У крові людини вони складають 0,5-1% от загальної кількості лейкоцитів.





- Цитоплазма містить крупні, округлі або полігональні форми, базофільні гранули, діаметр яких варіюють від 0,5 до 1,2 мкм.
- Також містяться гранули гістаміна.





- Гранули неоднородні за щільністю, що відображає різний ступінь їх зрілості і функціонального стану. Окрім, специфічних базофільних гранул, в базофілах містяться і азурофільні неспецифічні гранули, які представляють собою лізосоми. В цитоплазмі є всі види органел.

Базофіли

- Виходять в тканини, перетворюються в тучні клітини, які відповідають за виділення гістаміна - реакцію гіперчутливості на їжу, ліки;
 - гепарин (приймає участь у регуляції процесів згортання крові і проникності судини).
- Норма - 0-1% від загальної кількості лейкоцитів.

Гістамін, має здатність:

- розширювати судини,
- підвищувати проникність судинної стінки і міжклітинної речовини,
- подразнювати нервові закінчення.

Викликає:

1. Комплекс симптомів алергічної реакції (гіперемію, набряк, свербіж і т.д.).
2. Спазм гладком'язових клітин бронхів, приймає участь в патогенезі бронхіальної астми.

Одночасно з гістаміном базофили виділяють фактор на який реагують еозинофіли. Останні приймають участь в інактивації гістаміна, тим самим пригнічуючи алергічні прояви.

3. **Фагоцитарна** активність базофілів незначна.

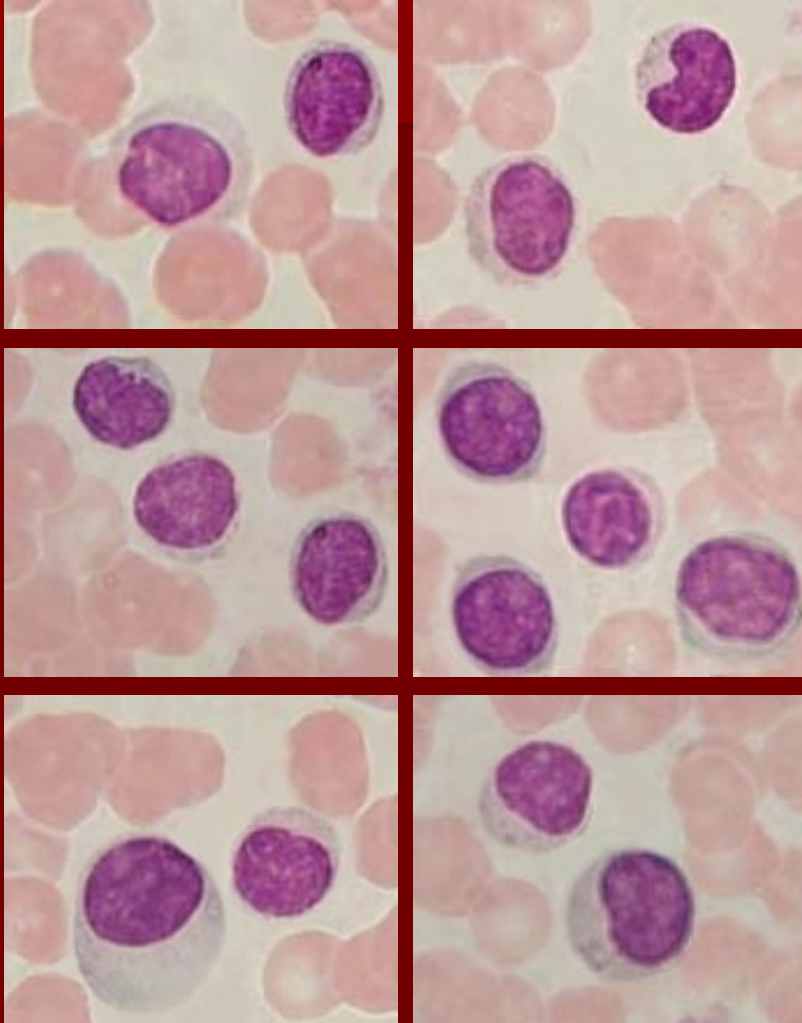
■ Підвищення:

- реакції гіперчутливості
- вітряна віспа
- гіпотиреоз
- хронічні синусити

■ Зниження:

- гіпертіреоз
- вагітність
- овуляція
- стрес
- гострі інфекції

Лімфоцити



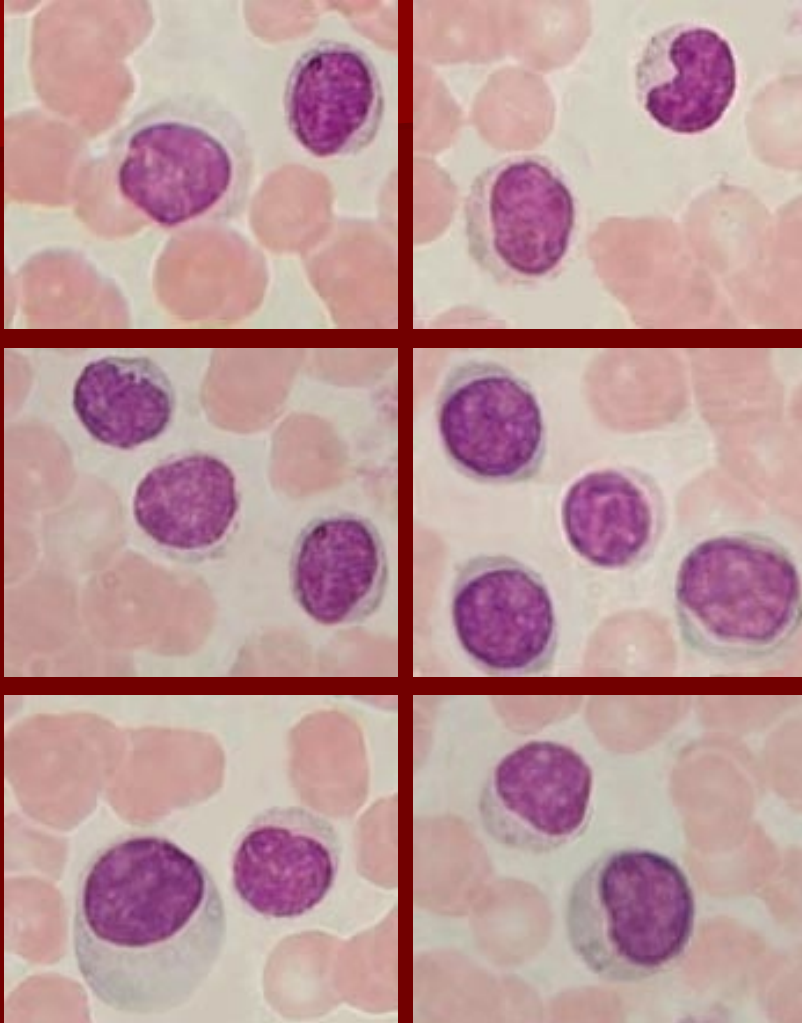
■ розміри значно варіюють від 4,5 до 10 мкм, розрізняють:

а) малі - діаметром 4,5-6,0 мкм;

б) середні - діаметром 7-10 мкм;

в) великі - діаметром 10 мкм і більше.

Лімфоцити



- Лімфоцити мають інтенсивно забарвлене ядро округлої або бобоподібної форми і відносно незначний ободок базофільної цитоплазми.
- Цитоплазма деяких лімфоцитів має невелику кількість азурофільних гранул (лізосом).

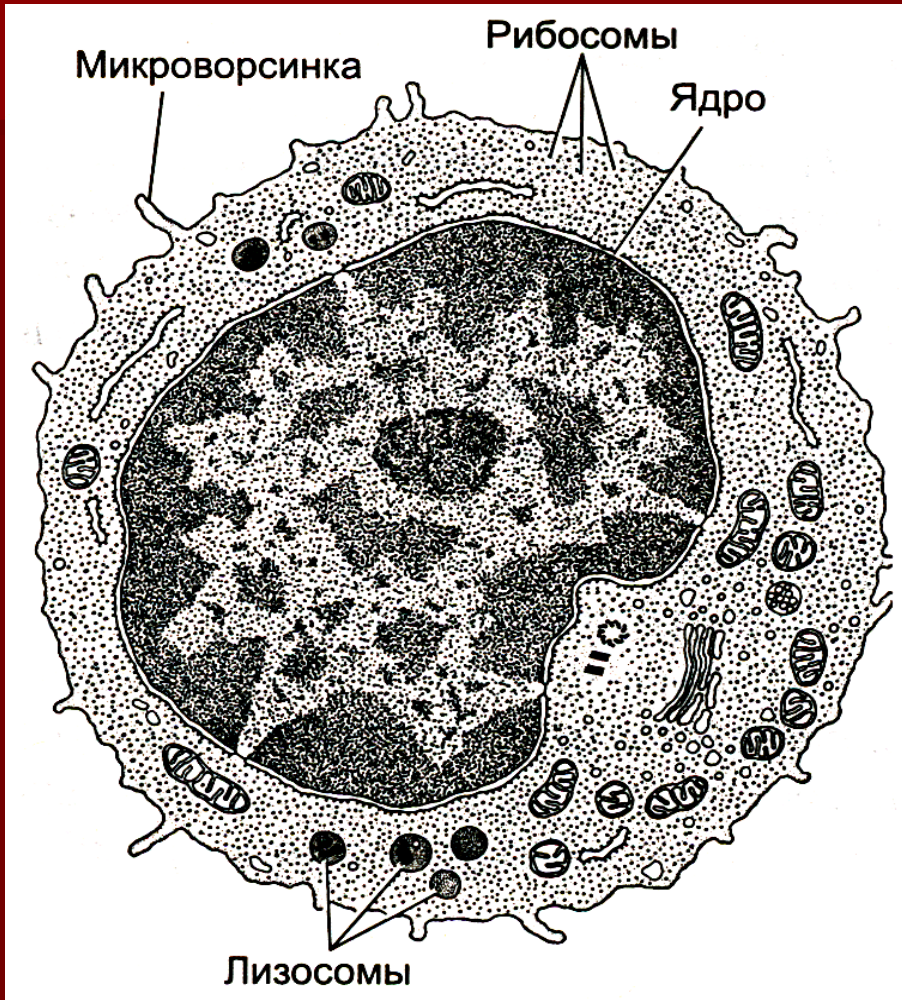
- Електронно-мікроскопічно у дорослих людей виявлено 4 типи клітин:
 1. малі світлі;
 2. малі темні;
 3. середні;
 4. плазмоцити (лімфоплазмоцити).

- **Малі світлі лімфоцити** - ядерно-цитоплазматична рівновага зсунута в бік ядра. Ядро округлої форми, хроматин конденсований по периферії.
- Цитоплазма містить незначну кількість рибосом і полісом, слабо виражені елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, центросоми, комплекс Гольджі, мітохондрії, багато вакуолей і мультивезикулярних тілець, зустрічаються лізосоми.
- Органели розташовуються біля ядра.
- **Кількість цих лімфоцитів - 70-75% від загальної кількості кількості.**

- **Малі темні лімфоцити** - ядерно-цитоплазматичне співвідношення ще більше зсуното на користь ядра. Хроматин щільний, ядереце велике.
- Цитоплазма оточує ядро вузьким обідком, має високу щільність (темна), містить велику кількість рибосом, небагато мітохондрій і їх світлий матрикс виділяється на темному фоні цитоплазми. Інші органели зустрічаються не часто.
- **Кількість - близько 12-13% від загальної кількості лімфоцитів.**

- **Середні лімфоцити** - ядро - бобовидної форми або округле, часто видно пальцеподібні впинання ядерної оболонки. Хроматин в ядрі більш пухкий, ділянки конденсованого хроматину помітні біля ядерної оболонки, ядерце добре виражене.
- Цитоплазма містить подовжені канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, вільні рибосоми і полісоми. Центросома і комплекс Гольджі розташовані поруч з ділянкою інвагінації ядерної мембрани, мітохондрій менше. Лізосоми зустрічаються в незначній кількості.
- **Кількість - 10-12% від загальної кількості лімфоцитів.**

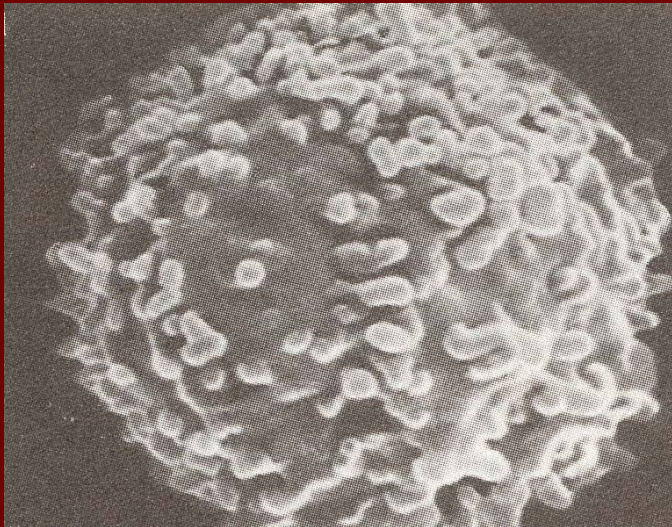
Плазмоцити (лімфоплазмоцити).



- Характерною ознакою цих клітин є концентрично розташовані біля ядра канальці гранулярної ендоплазматичної сітки. **Кількість їх 1-2%.**

■ Серед лімфоцитів на шляху розвитку і диференціювання, їх ролі в захисних реакціях виділені два основні види:

- 1. Т-лімфоцити;
- 2. В-лімфоцити.



Т-лімфоцити (тимус залежні)

- Утворюються із стовбурових клітин кісткового мозку, в тимусі і забезпечують реакції клітинного імунітету і регуляцію гуморального імунітету.
- Даний вид лімфоцитів може жити декілька (навіть декілька десятків) років. Вони в периферійній крові складають 80% від загальної кількості лімфоцитів. В популяції Т-лімфоцитів виділяють:
 1. Цитотоксичні Т-лімфоцити (кілери), які виявляють регулюючу дію на В-лімфоцити;
 2. Т-хелпери,
 3. Т-супресори.

В-лімфоцити

- утворюються у дорослої людини із стовбурових клітин кісткового мозку, в ембріональний період у печінці (у птахів – в фабрицієвій сумці (bursa Fabricius)).

Функції

1. Забезпечення реакцій імунітету (продукція антитіл – гуморальний імунітет, дія клітин-ефекторів імунної системи – клітинний імунітет).
2. Регуляція діяльності клітин (продукція цитокінів).

■ Підвищення:

- вірусні інфекції
- лімфолейкоз

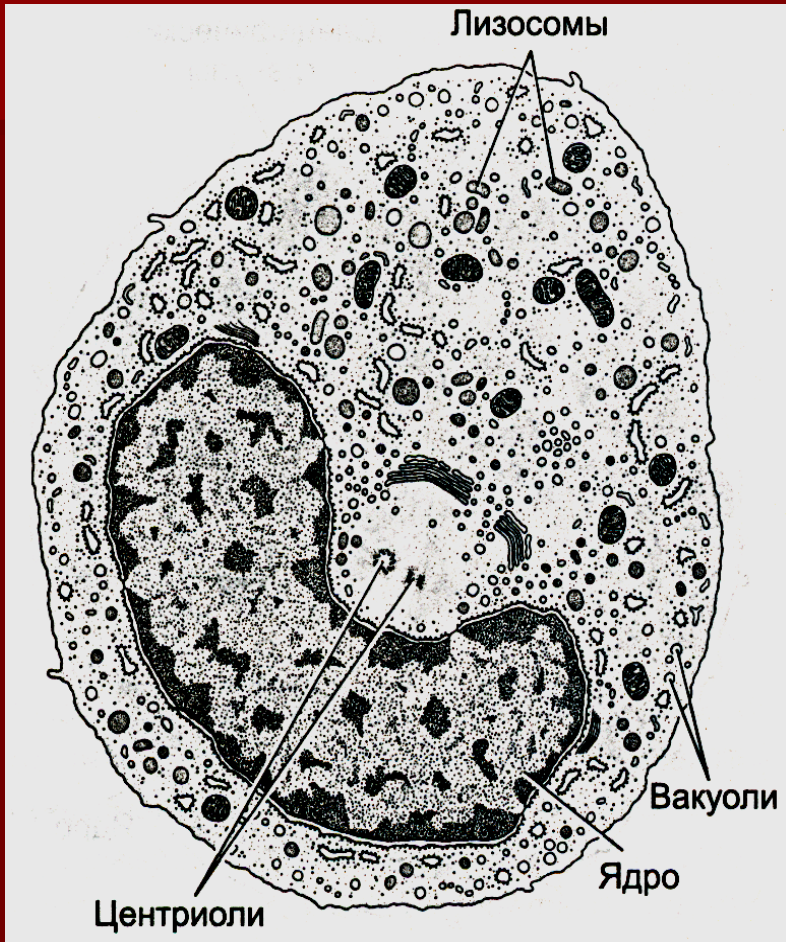
■ Зниження:

- гострі інфекції (невірусні) і захворювання
- апластична анемія
- системна червона вілчанка
- імунодефіцитні стани
- втрата лімфи

Моноцити

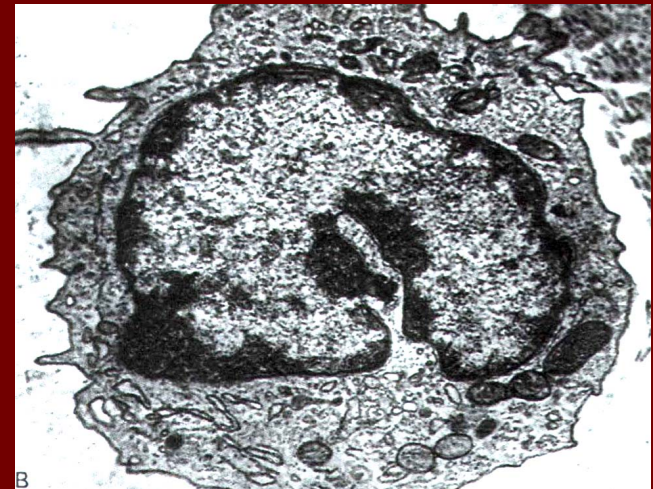
- В краплі свіжої крові, розмір моноцитів дорівнює 9-12 мкм, в мазку крові 18-20 мкм.
- Цитоплазма менш базофільна, ніж цитоплазма лімфоцитів. При забарвленні за Романовським-Гімзе має блідо-блакитний колір, по периферії фарбується трохи темніше, ніж біля ядра, містить різну кількість дуже дрібних азурофільних зерен (лізосом).

- Моноцити відносять до макрофагічної системи організму, до так названої мононуклеарної фагоцитарної системи, клітини якої, походять із промоноцитів кісткового мозку і в циркулюючій крові представляють собою пул відносно незрілих клітин, які знаходяться на шляху із кісткового мозку в тканину.
- Час перебування в крові від 36 до 104 годин.



- мають пальцеподібні вирости, фагоцитарні вакуолі, багаточисельні піноцитозні везикули, короткі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, а також невеликі за розміром мітохондрії.

- Кількість моноцитів у крові коливається у межах 6-8%.
- **Функція.** Виходячи із судинного русла в тканину, моноцит диференціюється в макрофаг і виконує специфічні функції.



Моноцити

- найбільші лейкоцити,
- більшу частину життя проводять в тканинах - тканинні макрофаги.
- знешкоджують чужорідні клітини і білки, вогнища запалення, зруйновані тканини.
- найважливіші клітини імунної системи, перші зустрічають антиген, і представляють його лімфоцитам для розвитку повноцінної імунної відповіді.
- Норма - 6-8% від загальної кількості лейкоцитів.

■ Підвищення:

- Інфекції: вірусні, грибкові, протозойні;
- туберкульоз, саркоїдоз, сифіліс;
- лейкози;
- системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системна червона вівчанка, вузликовий периартеріїт).

■ Зниження:

- апластична анемія;
- плоскоклітинний лейкоз.

Лімфа (лат. limpha- влага)

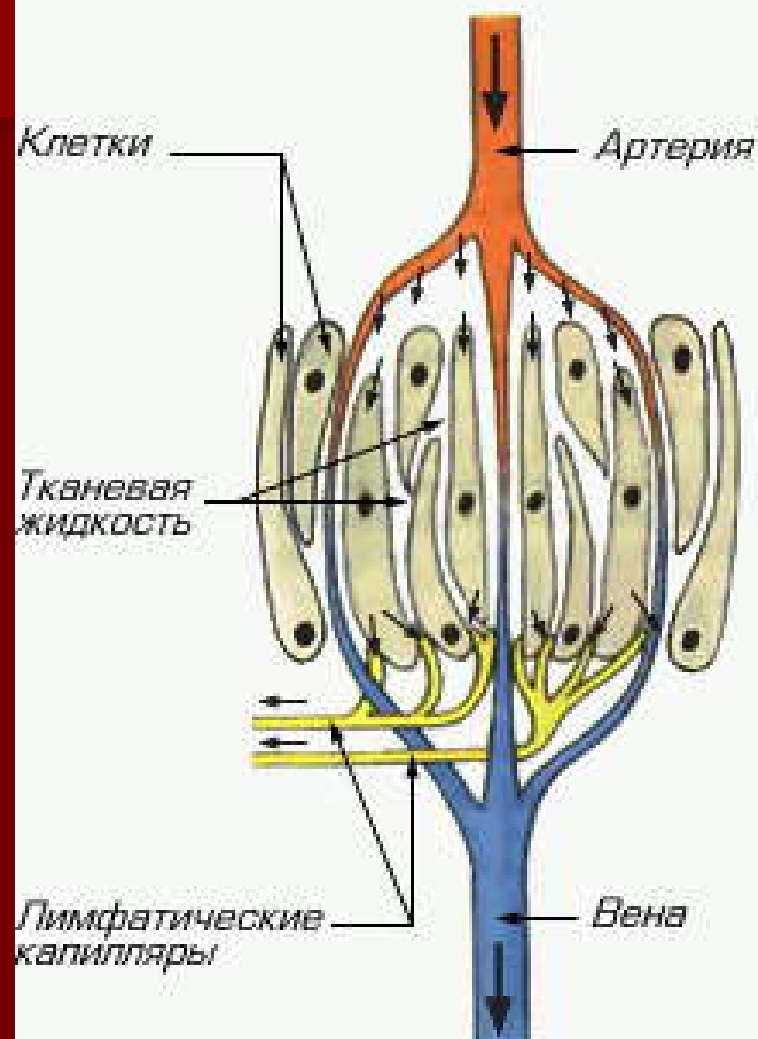
- Жовтувата рідина, білкового походження, яка тече в лімфатичних судинах.
- Складається із:
 - лімфоплазми,
 - формених елементів.
- **Лімфоплазма** за своїм складом подібна до плазми крові, але містить менше білка.
- Кількість альбумінів більша, ніж глобулінів.

- Частина білка це ферменти: діастаза, ліпаза і гліколітичні ферменти.
- Містять нейтральні жири, прості цукри, NaCl , Na_2CO_3 , а також сполуки, до складу яких входять кальцій, магній, залізо.
- Формені елементи - це головним чином лімфоцити (98%), а також моноцити.

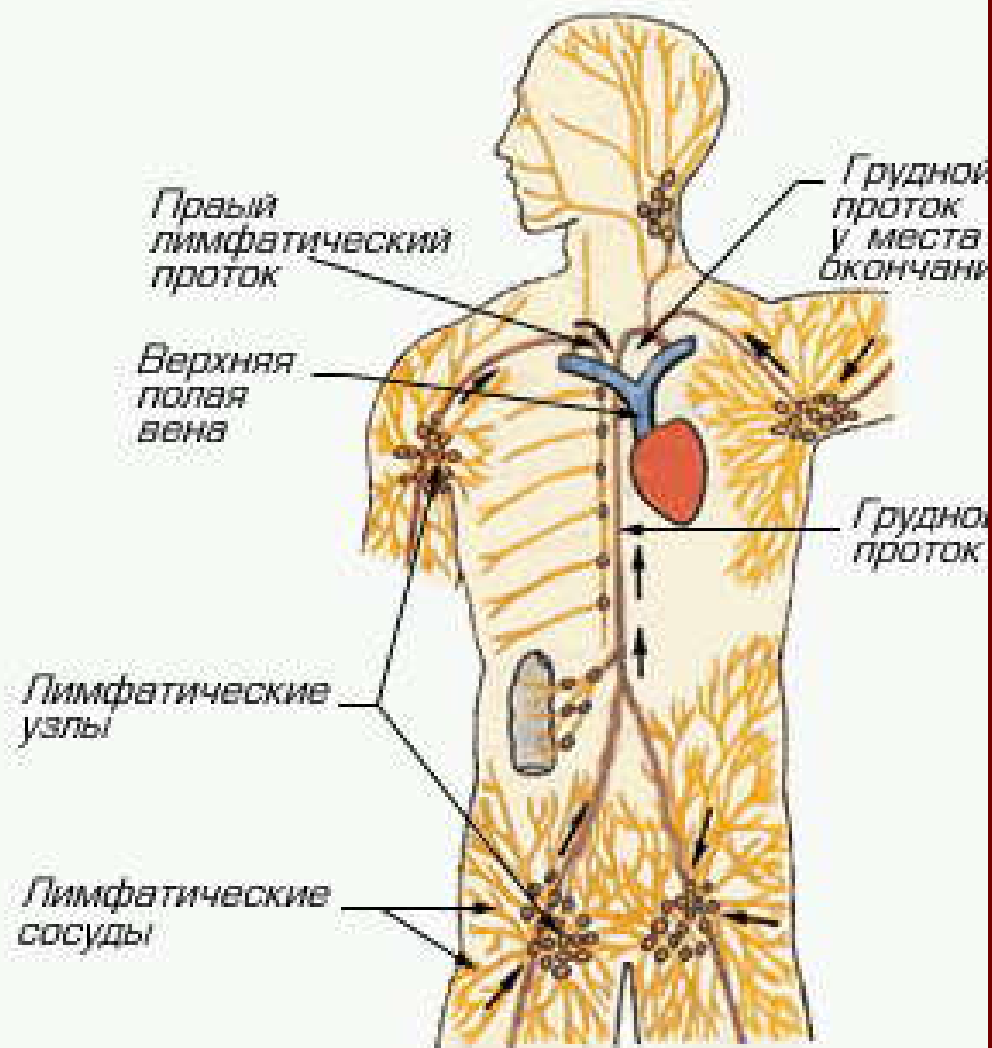
Розрізняють:

1. Периферійну лімфу - тканин до лімфатичних вузлів;
 2. Проміжну - після проходження лімфатичних вузлів;
 3. **Центральну - лімфа грудної і правої лімфатичної протоки**
- Лімфа утворюється в лімфатичних капілярах тканин та органів, куди під дією різних факторів, а саме осмотичного і гідростатичного тиску, із тканин постійно потрапляють різні компоненти лімфоплазми.

Корни лимфатической системы



Основные лимфатические стволы и протоки



ГЕМОГРАМА

- Еритроцити (RBC) – $4,5 \pm 1,5 \times 10^{12}/\text{л}$
- Гемоглобін (HGB) – ж. 130-140 г/л, ч. 140-150 г/л
- КП – 0,86-1,05
- Гематокрит (HCT, Ht) – ж. $42 \pm 5\%$, ч. $47 \pm 7\%$
- ШОЕ (ESR) – ж. 3-15, ч. 1-10 мм/час
- Тромбоцити (PLT) – $150-450 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоцити (WBC) – $7,5 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$
- Гранулоцити:
 - 1) Базофільні – 0-1% (до $0,06 \times 10^9/\text{л}$)
 - 2) Нейтрофільні:
 - юні – 0-1%
 - паличкоядерні – 1-5%
 - сегментоядерні – 40-70% ($2,2-4,2 \times 10^9/\text{л}$)
 - 3) Ацидофільні – 0-5% ($0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$)
- Лімфоцити – 20-35% ($1,5-2,8 \times 10^9/\text{л}$)
- Моноцити – 8-10% ($0,2-0,55 \times 10^9/\text{л}$)

ОСНОВНІ ЗМІНИ ГЕМОГРАМИ

- ГЕМАТОКРИТ – співвідношення між клітинами і плазмою крові.
- КП – співвідношення кількості гемоглобіна до числа еритроцитів.
- - ЦИТОЗ – збільшення кількості клітин
- - ПЕНІЯ – зменшення кількості клітин
- ЗСУВ ЛФ ВЛІВО – збільшення кількості молодих форм лейкоцитів
- АНІЗОЦИТОЗ – поява мікро- и макроцитів (більше 20%)
- ПОЙКІЛОЦИТОЗ – поява неправильних форм еритроцитів (більше 20%) – ехіноцити, пойкилоцити, дакроцити, планоцити, сфероцити.
- підвищення ШОЕ

Перелік питань до дискусії

- 1. На препараті мазка крові видно клітину з базофільною зернистістю, через яку пробивається слабо сегментоване ядро. Назвіть цю клітину.
- 2. На препараті мазка крові бачимо велику круглу клітину, цитоплазма забарвлена слабо базофільно, без зернистості. Ядро світле бобовидної форми. Назвіть цю клітину.
- 3. При гетеротрансплантації органів виявлено відторгнення трансплантата. Які клітини забезпечують цей процес?
- 4. В організмі в результаті трансформації виникла популяція ракових клітин. Які клітини крові їх виявлять і почнуть атакувати? Як називається це явище?
- 5. У хворого взяли кров для аналізу. Дані першого аналізу показують абсолютну кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів в 1 л, дані другого аналізу - відсоткове співвідношення лейкоцитів в крові. Як називаються перша і друга формули?

Список літератури

1. Гістологія, цитологія. ембріологія. / За ред. О.Д. Луцика, Ю.Б.Чайковського // Підручник. Вінниця «Нова книга», - 2018. – 591 с.
2. Афанасьев Ю.И. Гистология / Под ред. Ю.И.Афанасьева, Н.А.Юриной // -М.:Медицина, - 1983,1989,1999, 2012.
3. Быков В.Л. Цитология и общая гистология / В.Л. Быков // - Санкт-Петербург, - 1999.
4. Барінов Е. Ф. Цитологія і загальна ембріологія. / Під ред. Е.Ф.Барінова, Ю.Б.Чайковського // Навчальний посібник. Київ, ВСВ «Медицина», - 2010.- 216 с.
5. Волков К. С. Ультраструктура клітин і тканин / К.С. Волков, Н.В. Пасечко // Атлас. Тернопіль. Укрмедкнига, -1997.- 93 с.
6. Луцик О. Д. Гістологія людини // О.Д. Луцик, А.Й. Іванова, К.С. Кабак, Ю.Б. Чайковський // Підручник. Київ „Книга-плюс”, - 2010. – 582 с.
7. Чайковський Ю.Б. Гістологія, цитологія та ембріологія / Ю.Б. Чайковський, Л.М. Сокурєнко // Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк, - 2006.- 152 с.

Контакти

- ШЕПІТЬКО Володимир Іванович
 - 0505923182
 - svi.umsa@gmail.com
-
- Борута Наталія Володимирівна
 - 0509582691
 - boruta.nata@ukr.net

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

**Полтавський державний медичний університет
Кафедра гістології, цитології та ембріології**

Лекція. Кровотворення

Завідувач кафедри
Лауреат Державної премії України в галузі науки і
техніки
доктор медичних наук, професор
Шепітько В.І.

План лекції

- 1. Загальна характеристика органів кровотворення.
- 2. Ембріональний гемопоез.
- 3. Постембріональний гемопоез.
- 4. Сучасна теорія кровотворення.
- 5. Особливості стовбурових клітин.
- 6. Характеристика клітин усіх класів кровотворення.

ГЕМОГРАМА

- Еритроцити (RBC) – $4,5 \pm 1,5 \times 10^{12}/\text{л}$
- Гемоглобін (HGB) – ж. 130-140 г/л, ч. 140-150 г/л
- КП – 0,86-1,05
- Гематокрит (HCT, Ht) – ж. $42 \pm 5\%$, ч. $47 \pm 7\%$
- ШОЕ (ESR) – ж. 3-15, ч. 1-10 мм/час
- Тромбоцити (PLT) – $150-450 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоцити (WBC) – $7,5 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$
- Гранулоцити:
 - 1) Базофільні – 0-1% (до $0,06 \times 10^9/\text{л}$)
 - 2) Нейтрофільні:
 - юні – 0-1%
 - паличкоядерні – 1-5%
 - сегментоядерні – 40-70% ($2,2-4,2 \times 10^9/\text{л}$)
 - 3) Ацидофільні – 0-5% ($0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$)
- Лімфоцити – 20-35% ($1,5-2,8 \times 10^9/\text{л}$)
- Моноцити – 8-10% ($0,2-0,55 \times 10^9/\text{л}$)

ОСНОВНІ ЗМІНИ ГЕМОГРАМИ

- ГЕМАТОКРИТ – співвідношення між клітинами і плазмою крові.
- КП – співвідношення кількості гемоглобіна до числа еритроцитів.
- - ЦИТОЗ – збільшення кількості клітин
- - ПЕНІЯ – зменшення кількості клітин
- ЗСУВ ЛФ ВЛІВО – збільшення кількості молодих форм лейкоцитів
- АНІЗОЦИТОЗ – поява мікро- и макроцитів (більше 20%)
- ПОЙКІЛОЦИТОЗ – поява неправильних форм еритроцитів (більше 20%) – ехіноцити, пойкилоцити, дакроцити, планоцити, сфероцити.
- підвищення ШОЕ

- Гемопоез — утворення клітин крові (кровотворення), яке відбувається в кровотворних органах.

Термінологія:

- Рестрикція (лат. restrictio -обмеження) – ступеневе обмеження;
- Комітування (*англ. commit, -доручати*) - програмування окремого напрямку диферінціювання або програмування на синтез одного окремого продукту, т.б. потенцій клітин.
- Компартмент - (compartment) - буквально означає відділ, відсік, відділення.
- Дивергéнтний - від лат. divergere – розходитися;
- Конвергентний - від лат. Convergere - сходитися;

Термінологія:

- Тотипотентні СК – (totus - весь) стовбурові клітини утворюються при злитті яйцеклітини та сперматозоїда і в результаті декількох перших ділень заплідненої яйцеклетки. Ці клітини можуть диференціюватися в ембріональні та екстраембріональні (наприклад трофобласт – клітини плаценти та ін.) типи клітин;
- Плюрипотентні СК -походять від тотипотентних клітин і можуть диференціюватися в будь-який із трьох зародкових листків (ендодерма, мезодерма, ектодерма) ;
- Поліпотентні або мультипотенті СК дають початок клітинам різних тканин, але ця здатність обмежена межами одного зародкового листка. Наприклад: ектодерма дає початок нервовій системі, органам чуття, передньому та задньому відділам кишкової трубки, шкірному епітелію. Із мезодерми формується хрящова тканина і кістковий скелет, кровоносні судини, нирки і м'язи` і т.д.

Термінологія:

- Олігопотентні СК - диференціюються тільки в близькі по властивостям типи клітин, наприклад: гемопоетичні стовбурові клітини диференціюються тільки в червоні клітини крові, білі клітини крові, тромбоцити і т.д;
- Уніпотентні СК - (клітини-попередники, бласти) — незрілі клітини, які уже не являються стовбуровими, так як можуть утворювати лише один тип клітин. Вони здатні до багаточисельного самовідтворення, що дає їм змогу бути чисельним джерелом клітин одного конкретного типу і відрізняє їх від не стовбурових. Однак їх здатність до самовідтворення обмежена окремою чисельністю ділень, що також відрізняє їх від істинно стовбурових клітин. До клітин-попередників відносяться, наприклад, деякі із міосателітоцитів, які беруть участь в утворенні скелетної та м'язової тканини.

Гемопоез

- Згідно унітарної теорії кровотворення родоначальниця всіх формених елементів крові — стовбурава кровотворна клітина (СКК).
- Вона повільно і регулярно розмножується; її нащадки (поліпотентні стовбурові клітини) також пролиферують і дають початок декільком різним типам уніпотентних комітованих клітин.
- Комітовані клітини інтенсивно діляться, в результаті чого утворюються клітини—попередники зрілих клітинних типів.
- Проліферативну активність стовбурових клітин модулюють колонієстимулюючі фактори та інтерлейкіни.

Олександр Олександрович Максимов (1874-1928)



- Він постулював існування стовбурової кровотворної клітини (на засіданні Товариства Гематологів в Берліні 1 червня 1909 року він ввів поняття «**Stammzelle**»).
- активне впровадження методу тканинних культур в Росії,
- розробка гіпотези про існування «полібластів»,
- експериментально-наукове обґрунтування унітарної теорії кровотворення,
- введення в науку поняття про стовбурові клітини— це лише незначна частина заслуг А.А. Максимова, на основі яких розробляється сучасна клітинна біологія і регенеративна медицина не тільки в Росії, але і в усьому світі.

Принципово важливим для наступного вивчення кровотворення виявилось відкриття О. О. Максимовим 4-х груп клітин в кровотворних тканинах:

- 1.клітинні покоління з необмеженою потенцією розвитку,
2. клітинні покоління з частково обмеженою потенцією розвитку,
- 3.клітинні покоління з чітко обмеженою потенцією,
- 4.повністю диференційовані клітини, які завершують суїцидальний круг розвитку.



Образцов Василь Парменович (1849-1920) - терапевт

- новатор в області методів діагностики захворювань сецево-судинної і травної систем.
- В 1880 році захистив дисертацію «До морфології утворення крові в кістковому мозку у ссавців».
- З 1888 — завідуючий відділенням Олександрівської лікарні в Києві,
- з 1891 доцент, з 1893 професор Київського університету.
- В 1904-1918 очолював терапевтичну клініку медичного факультету Київського університету (буд. № 17 по бульвару Шевченко), яка пізніше, уже як міська лікарня №22, була названа його іменем.



- У вченні унітаристів слід визнати вагоме положення про те, що як сам поліморфізм родоначальних клітин, так і те, що той або інший напрямок їх спеціального розвитку залежить від умов, в які вони потрапляють.
- У випадку виселення родоначальних клітин (лімфоцитів) із судинного русла в район запального вогнища утворюються сполучнотканинні клітини (фіброцити); великий лімфоцит, знаходячись в лімфоїдній тканині, дає малий лімфоцит, а в мієлоїдній тканині в екстраваскулярних умовах — гранулоцит, в умовах інтраваскулярних — нормобласт.

Зава́рзін Олексій Олексійович (1886-1945) - гістолог, академік АН СРСР (1943) і АМН СРСР (1944), генерал-майор медичної служби (1944)

- Основні напрямки досліджень:
- порівняльна гістологія нервової системи, крові, сполучної тканини
- розвиток сполучної тканини в умовах експериментального асептичного запалення у червів, членистоногих, молюсків, хордових.
- Створив теорію паралелізмів (тканини, які виконують у тварин різних типів однакові функції, виявляють подібні риси будови і паралельні напрямки еволюції).
- Один із засновників еволюційної гістології.



- О.О. Заварзін – видатний учений і пристрасний патріот, закінчив в 1942 р. монографію, в якій узагальнені результати 20-річного вивчення гістології сполучної тканини і крові, він зробив в ній присвячення: «Великій перемозі над варварством і мракобіссям, святій пам`яті загиблих в боротьбі за цю світлу справу, своїй великій, чудесній Батьківщині цю книгу присвячує автор».
- Заварзін вічно був войовничим, завжди молодим. Натура кипляча, імпульсивна. Його моральна особистість не допускала ні найменшої угоди зі своїми переконаннями. Наукова діяльність його яскрава і самобутня.

Хлопін Микола Григорович (1897-1961)

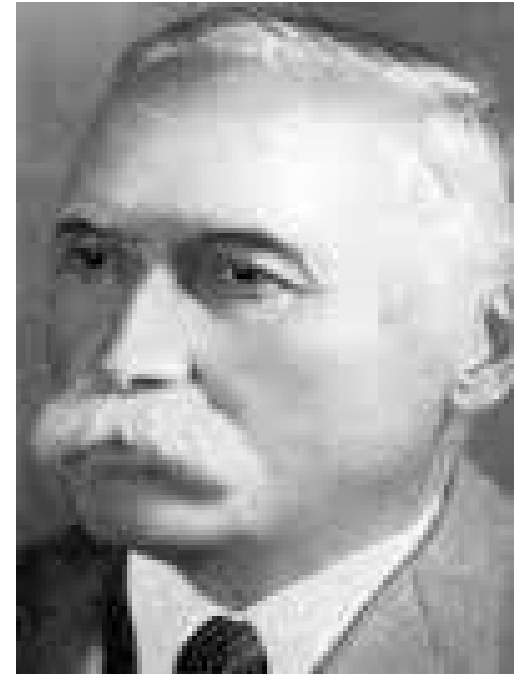
— гістолог, дійсний член АМН СРСР

- Теорія дивергентного розвитку тканин — еволюція тканин відбувається на основі тих же закономірностей, що і еволюція організмів, тобто насамперед дивергентно. (**Дивергéнтний** (від лат. *divergere* – розходитися; **Конвергентний** (від лат. *convergere* – сходиться))
- Класифікація епітеліальних тканин (епідермальні, ентеродермальні, нефродермальні і целодермальні) розроблена в 1934 році.
- Метод культури тканин — модифікований для цілей вивчення проблем диференціювання, детермінації і класифікації тканин, широко застосований в гістологічних дослідженнях.



Крюков Олександр Миколайович (1878-1952)

- Один із основоположників сучасної *гематології*;
- створив помірно унітарну теорію кровотворення,
- вияснив роль авітамінозу в розвитку перніціозної анемії.



Богомолець Олександр Олександрович(1881-1946)

патофізіолог і громадський діяч, 7-й президент АН України, академік і віце-президент АН СРСР і АМН СРСР. Лауреат Сталінської премії першого ступеня

- довів, що сполучна тканина виконує важливі захисні функції.
- В ній утворюються антитіла проти патогенних мікробів, її клітинні елементи беруть участь у фагоцитозі.
- Саме в сполучній тканині розігрується найважливіша захисна реакція організму – запалення.



Періоди гемопоезу

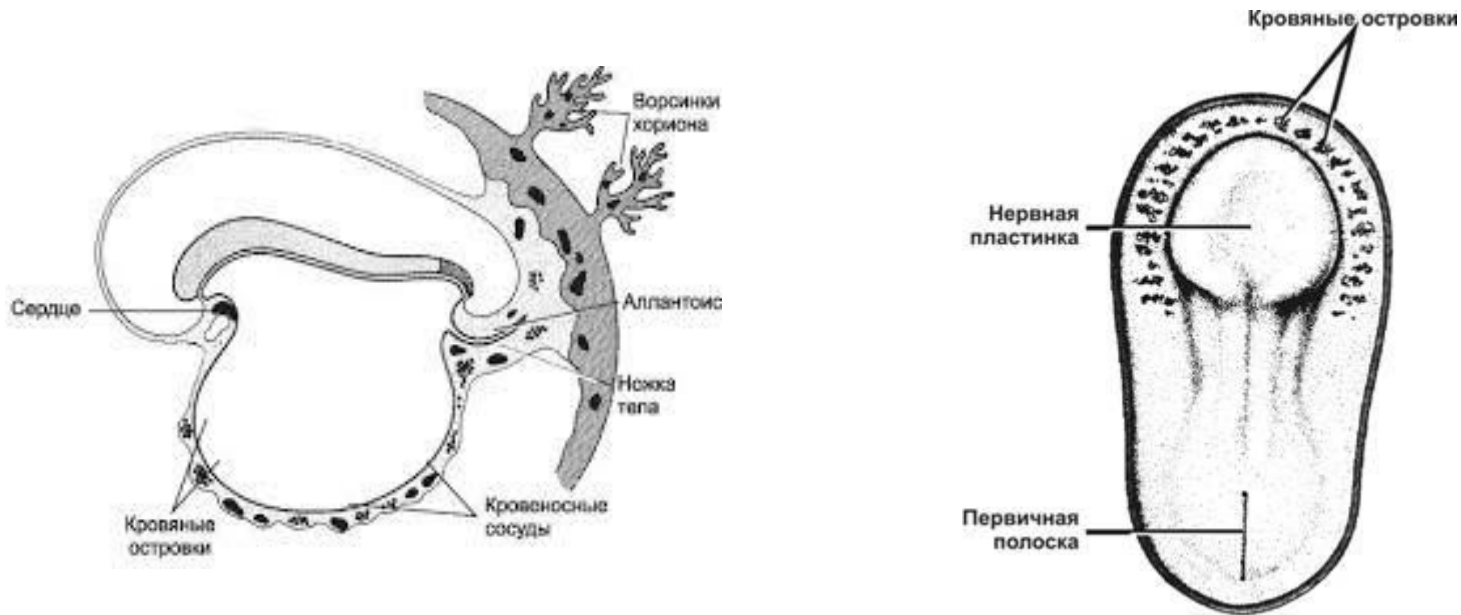
- *Пренатальний* (внутрішньоутробний) - починається на ранніх стадіях розвитку зародка та призводить до утворення системи крові.
- *Постнатальний* (після народження) – забезпечує життєдіяльність організму за рахунок функціонування клітин крові, їх загибелі і утворення нових клітин.

ПРЕНАТАЛЬНИЙ ГЕМОПОЕЗ

- У ембріона і плода послідовно та з частковим перекриванням по часу виникнення і загасання виділяють стадії:
 1. мегалобластичну,
 2. гепатоспленотимічну,
 3. медулярну (кістковомозкове кровотворення).

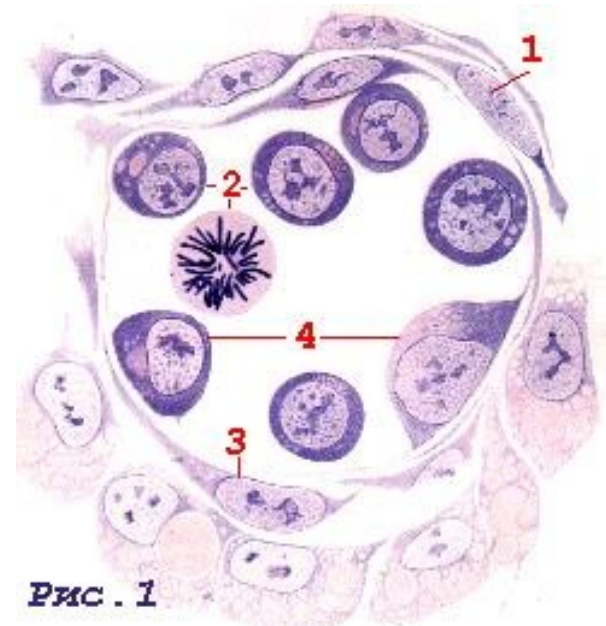
1.МЕГАЛОБЛАСТИЧНА СТАДІЯ

- У позазародковій мезодермі жовткового мішка на протязі 3-го тижня формуються скупчення мезенхімних клітин — кров'яні островці.



- Клітини, розміщені по периферії островця, диференціюються в ендотеліальні клітини первинних кровоносних судин (3).

- В центральній частині островця утворюються первинні клітини крові (2, 4) - первинні еритробласти - великі клітини, які мають ядро і ембріональний Hb.

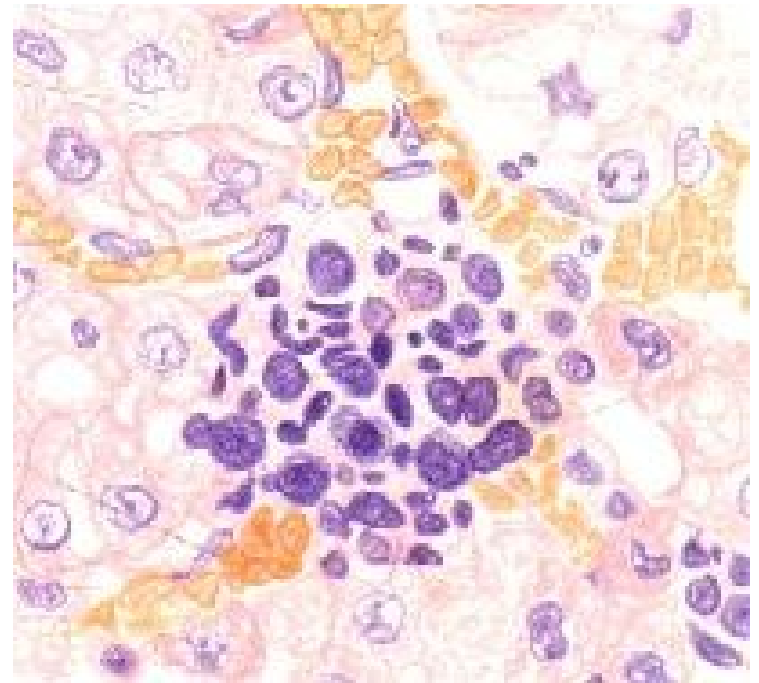


- Лейкоцитів і тромбоцитів на цій стадії немає.
- На 12-му тижні кровотворення в жовтковому мішку закінчується.

2. ГЕПАТОСПЛЕНОТИМІЧНА СТАДІЯ

Гепатоспленотимічна стадія починається на 2 місяці розвитку, коли стовбурові кровотворні клітини заселяють печінку, селезінку і тимус.

- **Печінка.** В печінці кровотворення починається на 5–6 тижні розвитку. Тут утворюються еритроцити, гранулоцити і тромбоцити. До кінця 5-го місяця інтенсивність гемопоезу в печенці зменшуться, але в невеликій мірі продовжується ще декілька тижнів після народження.



- **Селезінка.** Гемопоез в селезінці найбільш проявляється з 4 по 8 місяць внутрішньоутробного розвитку. Тут утворюються еритроцити і невелика кількість гранулоцитів та тромбоцитів. Безпосередньо перед народженням важливою функцією селезінки стає утворення лімфоцитів.
- **Тимус.** В виличковій залозі перші лімфоцити з`являються на 7–8 тижні.

3. КІСТКОВОМОЗКОВЕ КРОТВОРЕННЯ

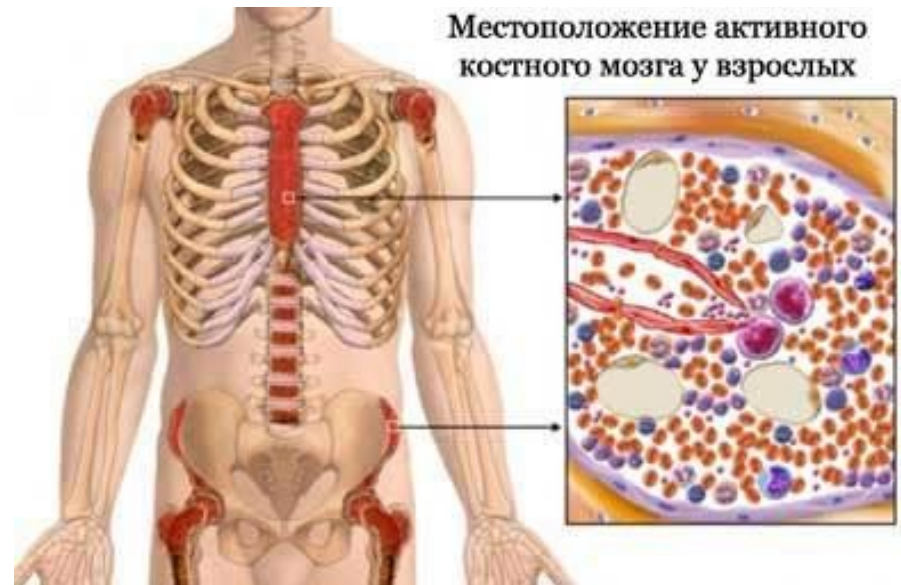
- На протязі 5-го місяця розвитку гемопоєз починається в кістковому мозку, а до 7-го місяця кістковий мозок стає головним органом гемопоєзу.
- Після народження і до статевої зрілості кількість осередків кровотворення в кістковому мозку зменшується, хоча кістковий мозок повністю зберігає гемопоетичний потенціал.

ПОСТНАТАЛЬНИЙ ГЕМОПОЕЗ

- У дорослої людини кровотворення обмежується кістковим мозком і лімфоїдною тканиною.
- Коли кістковий мозок не в змозі задовольнити підвищений і тривалий запит на утворення клітин крові, гемопоетична активність печінки, селезінки і лімфатичних вузлів може відновитися(екстрамедулярний гемопоез).

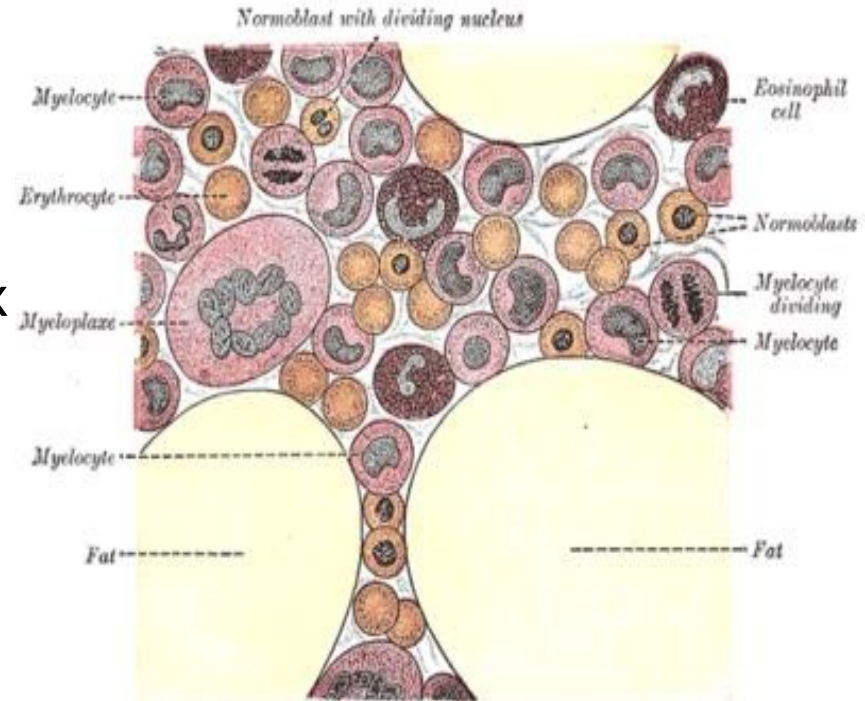
- У дорослої людини гемопоез відбувається в кістковому мозку кісток:

1. черепа,
2. ребер,
3. грудини,
4. хребців,
5. кісток тазу,
6. епіфізів довгих кісток,
7. в лімфоїдній тканині.

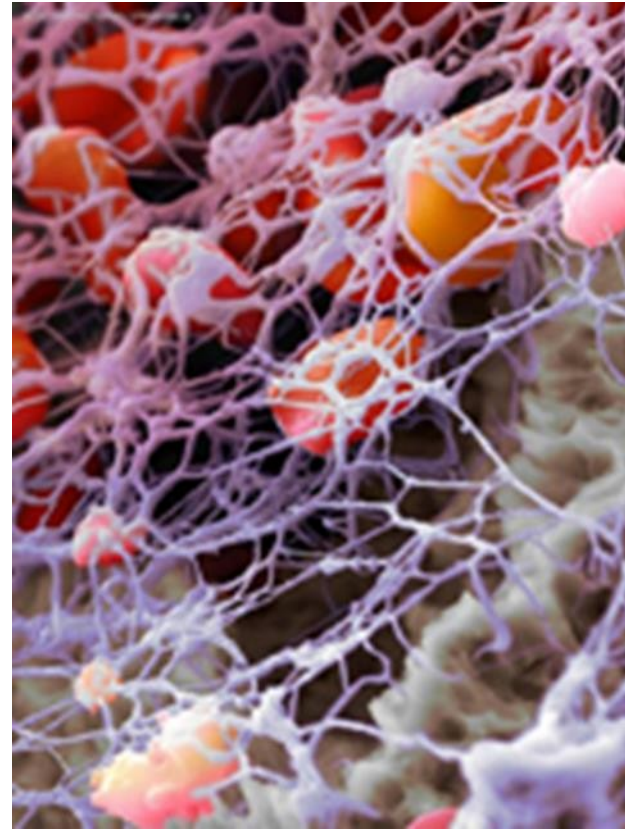


Червоний кістковий мозок

- Містить у великій кількості дозріваючі еритроцити, що надає кістковомозковим осередкам гемопоезу червоний колір.
- Строма складається з ретикулярних клітин з довгими відростками, ретикулярних волокон, синусоїдних капілярів і адипоцитів, які складають майже половину об'єму кісткового мозку.
- Кістковий мозок також містить стовбурові мезенхімні клітини (СМК) і так звані стромальні клітини.



Ретикулярні волокна
разом з відростками
ретикулярних клітин
формують
тривимірну сітку і
утворюють
порожнини,
заповнені
острівцями
гемопоетичних
клітин.



- Зрілі клітини крові виходять в кровоток через щілини в стінці синусоїдних капілярів.
- Кістковий мозок містить велику кількість макрофагів, розміщених поряд з синусоїдами.
- Матрикс кісткового мозку складається із I–VI типів колагену, ламініну, фібронектину, тенасцину, протеогліканів.
- Ламінін і фібронектин зв'язують гемопоетичні клітини з елементами стромы. Протеоглікани можуть зв'язувати фактори росту та інші модулятори гемопоезу.
- Крім кровотворення, в кістковому мозку, як і селезінці і печінці, відбувається видалення із кровотоку старих і дефектних клітин крові.
- Кістковий мозок відіграє центральну роль в імунному захисті, оскільки в ньому утворюються В–лимфоцити, а також наявна велика кількість плазматичних клітин, синтезуючих АТ.

ЖОВТИЙ КІСТКОВИЙ МОЗОК

- У дорослих велика частина жовтого кісткового мозку стає неактивною; в ній переважають жирові клітини.
- Жовтий кістковий мозок може і відновити свою активність, якщо необхідно посилити гемопоез (наприклад, при хроничній гіпоксії або виражених кровотечах).



ТЕРМІНОЛОГІЯ

Стовбу́рова кро́вотворна клі́тина морфологічно подібна з малим лімфоцитом, здатна до диференціювання в усі клітини крові.

- Така клітина була названа CFU-blast (CFU — Colony Forming Unit, колонієутворююча одиниця).
- Стовбу́рова кро́вотворна клі́тина може виходити в кровотік; постійно, але рідко ділитися, причому з відносно незмінною частою (т.б. нечутлива до запиту).
- Відносний спокій — визначальна характеристика стовбу́рової кро́вотворної клі́тини, тоді коли її нащадки мають високу проліферативну активність.

- Вступ стовбурової кровотворної клітини в клітинний цикл регулюється молекулярним «перемикачем» — інгібітором циклін-залежної кінази p21^{cip1/waf1} (p21).
- При діленні стовбурової кровотворної клітини дочірні клітини обирають симетричне або асиметричне ділення, т.б. або залишаються стовбуровими кровотворними клітинами, або диференціюються в поліпотентні нащадки з їх наступним диференціюванням в клітини крові, або піддаються апоптозу.
- Утворені при діленні клітини диференціюються в проліферуючі поліпотентні клітини—попередники (колонієутворюючі одиниці) лімфоцитопоезу (CFU-Ly) і мієлопоезу (CFU-GEMM).
- В результаті ділення CFU-Ly і CFU-GEMM їх нащадки залишаються поліпотентними або диференціюються в один із декількох типів комітованих уніпотентних клітин (колонієутворюючих одиниць), також активно проліферуючих, але дифенціюючих тільки в одному напрямку.

Участь остеобластів в формуванні ніші стовбурової кровотворної клітини.

- Давно помічено, що нові центри кровотворення виникають в безпосередній близькості від кістки.
- Остеобласти в області ендоста впливають на процес кровотворення.
- Остеобласт взаємодіє з стовбуровою кровотворною клітиною і разом зі стромальною клітиною кісткового мозку бере участь в утворенні ніші стовбурової кровотворної клітини.
- Остеобласти продукують багаточисельні фактори, контролюючи виживання, проліферацію і дозрівання стовбурової кровотворної клітини.

Цитокіни

- Остеобласти продукують і виділяють цитокіни, котрі впливають на стовбурову кровотворну клітину.
- Среди них:
 1. колонієстимулюючий фактор гранулоцитів (G-CSF),
 2. колонієстимулюючий фактор моноцитів (M-CSF),
 3. колонієстимулюючий фактор гранулоцитів і моноцитів (GM-CSF),
 4. ІЛ1, ІЛ6, ІЛ7,
 5. лейкоз-інгібіруючий фактор (LIF),
 6. остеопротегерин, остеопротегерин ліганд (RANKL),
 7. стромальний фактор (SDF-1), TNF α , VEGF.

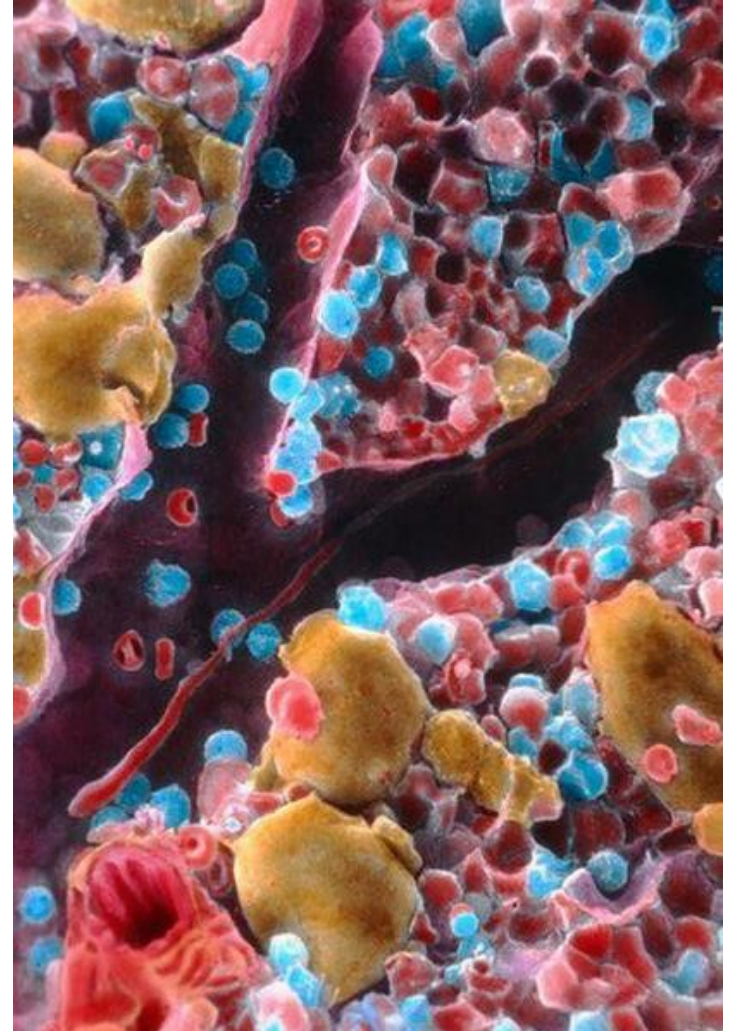
Трансплантація стовбурових кровотворних клітин

проводиться при лікуванні ряду вроджених захворювань крові:

- апластична анемія,
- β -таласемія,
- серповидноклітинна анемія,
- лімфопроліферативний синдром, пов'язаний з X-хромосомою,
- гемобластоз (лімфом і лейкемії),
- при хіміотерапії раку для підтримання пулу поліпотентних кровотворних клітин червоного кісткового мозку.

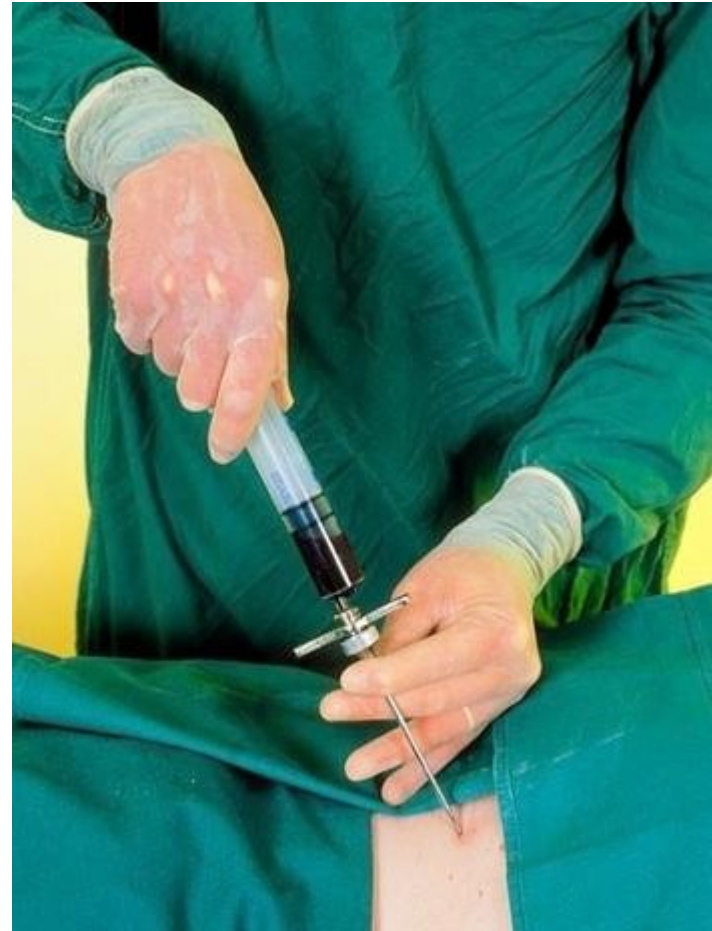
Отримання стовбурових клітин

- Пуповинна кров і плацента.
- Можливо отримати декілька мільйонів стовбурових клітин, що недостатньо для трансплантації дорослій людині (потрібно 7–10 мільйонів клітин на 1 кг маси тіла), але може бути достанім для трансплантації дітям.



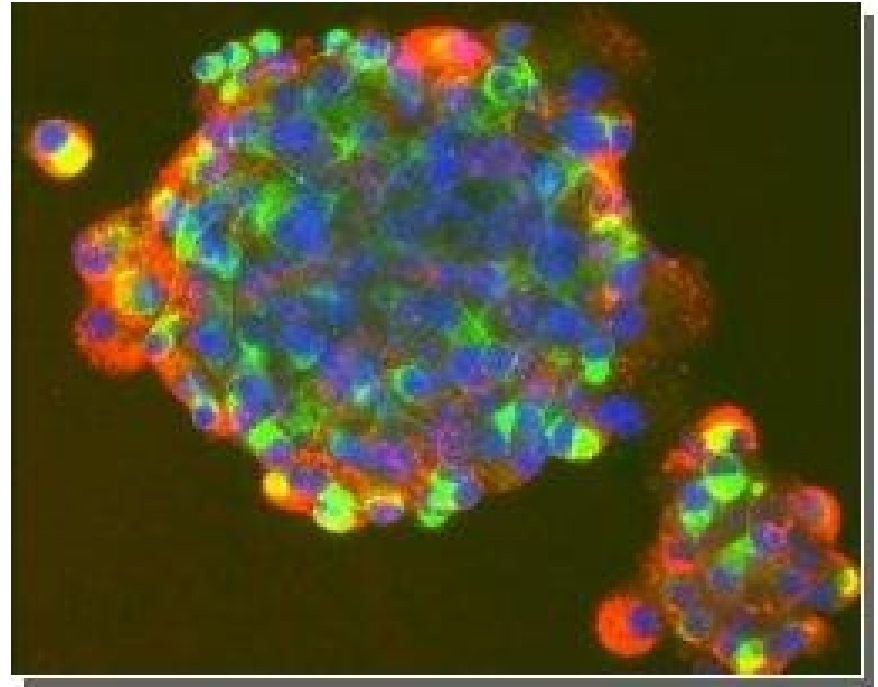
Отримання стовбурових клітин

- Червоний кістковий мозок.
- В середньому вдається виділити одну стовбурову кровотворну клітину на кожні 100 000 отриманих аспірацією клітин.

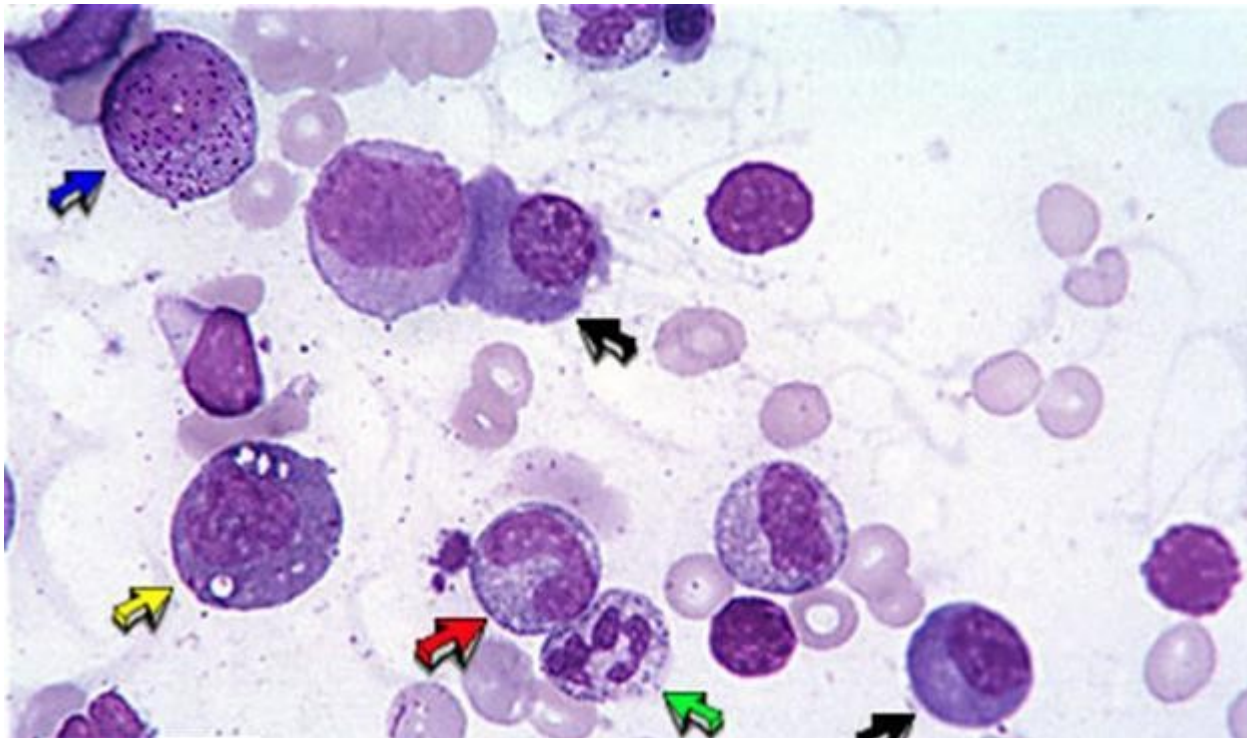


Отримання стовбурових клітин

- Периферійна кров.
- Ін'єкція G-CSF за декілька днів до забору крові стимулює вихід стовбурових кровотворних клітин з червоного кісткового мозку в кров.
- Менструальна кров — цінне джерело стовбурових клітин.



Поліпотентні
(плюрипотентні і мультипотентні), олігоп
отентні і уніпотентні клітини
морфологічно не розрізняються

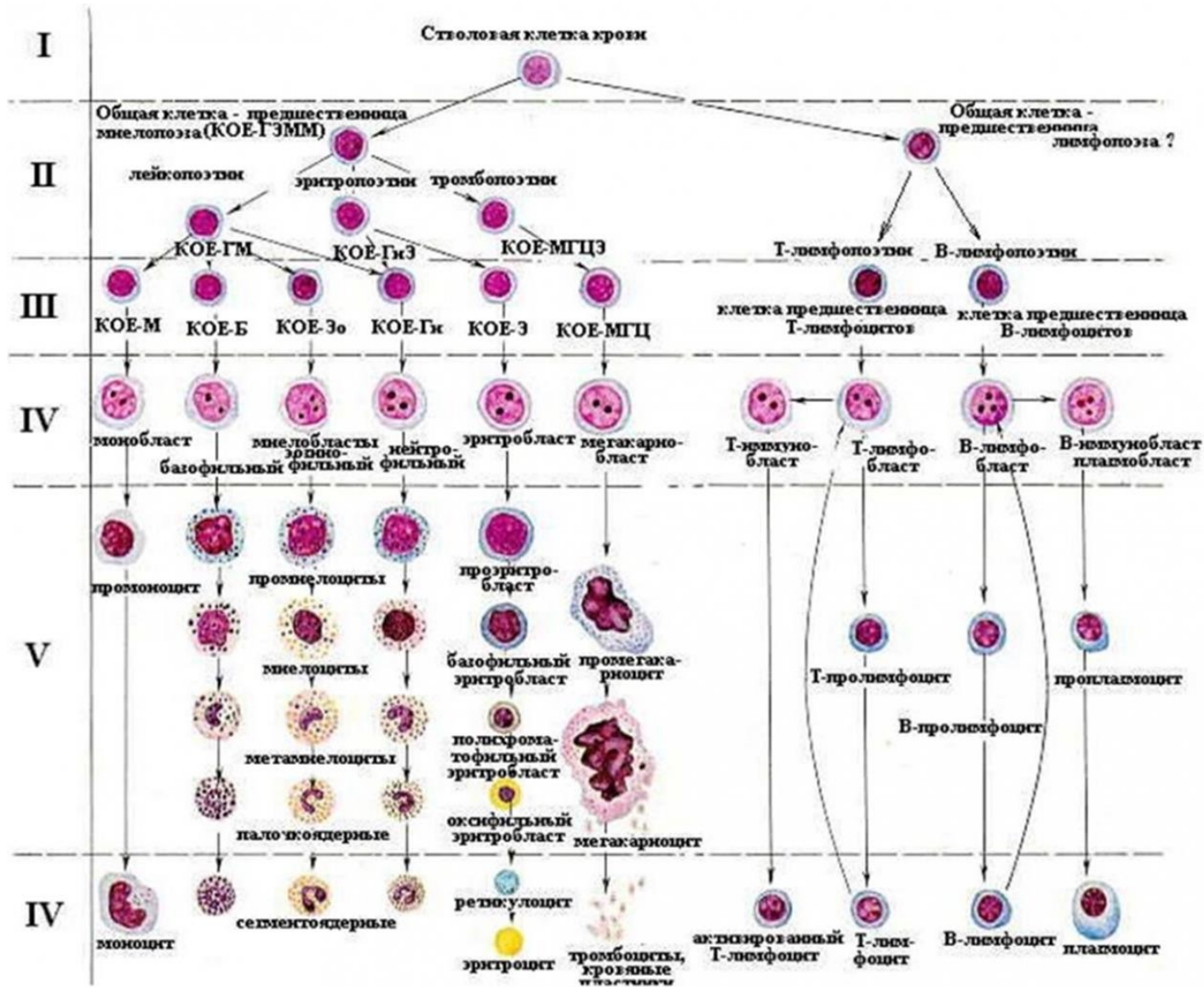


- **Уніпотентні комітовані клітини** - здатні до диференціювання в один клітинний тип, проліферують і в присутності факторів росту диференціюються в клітини–попередники.
- Уніпотентні клітини морфологічно не відрізняються від стовбурових клітин. Програмування клітини на певний шлях диференціювання (комітування), очевидно відбувається випадковим чином.

Клітини–попередники

- клітини одної лінії,
- відрізняються морфологічно,
- утворюються послідовно в кожній лінії, починаючи з комітованої уніпотентної клітини,
- завершується формуванням зрілої клітини крові.

Постембріональний гемопоез



Сучасна теорія кровотворення

Нормальне кровотворення **поліклональне**, т. б. здійснюється одночасно багатьма клонами.

Розмір індивідуального клона - **0,5-1 млн** зрілих клітин

Тривалість життя клона - не перевищує 1 місяць, близько 10% клонів існують до півроку.

Клональний склад кровотворної тканини повністю змінюється протягом 1-4 місяців.

Постійна заміна клонів пояснюється виснаженням проліферативного потенціалу стовбурової кровотворної клітини, тому зникнувші клони ніколи не з'являються знову.

Різні гемопоетичні органи заселені різними клонами і тільки деякі з них досягають такої величини, що охоплюють більше чим одну кровотворну територію.

Диференціювання клітин гемопоезу

Клітини гемопоезу умовно розділені на **5-6 відділів**, кордони між якими дещо нечіткі, а між відділами міститься багато перехідних, проміжних форм.

В процесі диференціювання відбувається поступове зниження проліферативної активності клітин і здатності розвиватися з початку у всі кровотворні лінії, а потім у все більше обмежену кількість ліній.

Диференціювання клітин гемопоезу

- **I відділ – тотипотентна** (плюрипотентна) ембріональна стовбура клітина (ЕСК), знаходиться на самому верху ієрархічних сходів.
- **II відділ** - пул **полі** - або **мультипотентних** стовбурових кровотворних клітин (СКК).
- **III відділ** - По мірі зниження проліферативного потенціалу СКК диференціюється в **поліолігопотентні комітовані клітини-попередники**, які мають обмежену потентність, так як комітовані (commit - прийняття на себе обов'язків) до диференціювання в напрямку 2-5 гемопоетичних клітинних ліній.

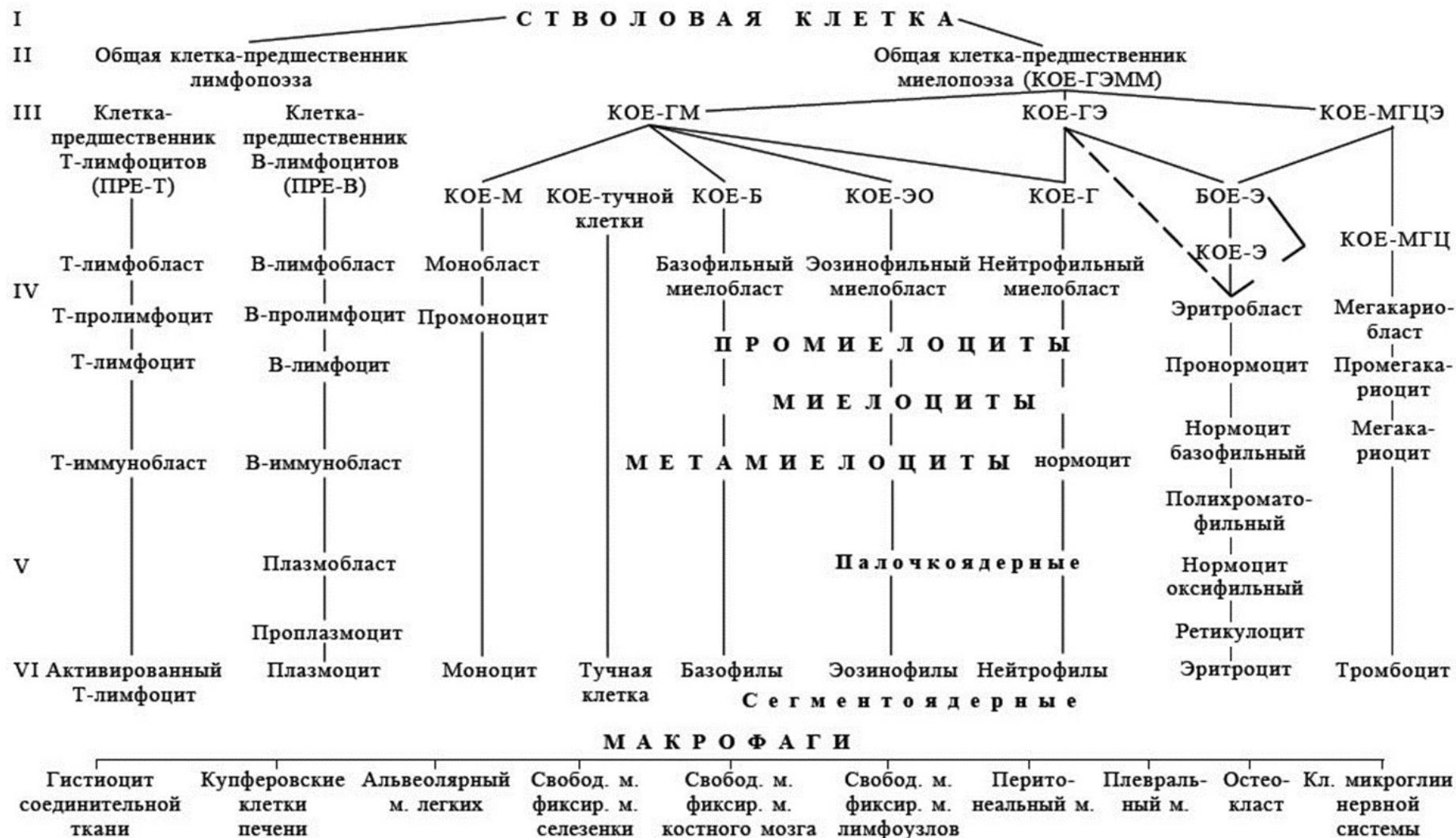
Клітини IV відділу – уніпотентні (**монопотентні**) **комітовані попередники** є родоначальними для одного ростка гемопоєзу:

- КУО-Г для гранулоцитарного,
- КУО-М - для моноцитарно-макрофагального,
- КУО-Е і БУО-У (бурстоутворююча одиниця) - попередники еритроїдних клітин,
- КУО-Мгкц - попередники мегакаріоцитів

Всі комітовані клітини-попередники мають обмежений життєвий цикл і не здатні до повернення в стан клітинного спокою.

Монопотентні комітовані попередники експресують маркери відповідної клітинної лінії диференціювання.

- СКК і клітини-попередники мають здатність до міграції - виходу в кров і повернення в кістковий мозок, що отримало назву “**homing-effect**” (інстинкт будинку). Саме ця їх здатність забезпечує обмін кровотворних клітин між розмежованими кровотворними територіями, дозволяє використання їх для трансплантації в практиці.



Регуляція гемопоезу

Кровотворна тканина - динамічна, постійно здатна до оновлення клітинна система організму.

В хвилину в кровотворних органах утворюється більше 30 млн клітин. На протязі життя людини - близько 7 тонн.

По мірі дозрівання, утворенні в кістковому мозку клітини, рівномірно поступають в кровоносне русло.

Еритроцити циркулюють в крові - 110-130 діб, тромбоцити - около 10 діб, нейтрофіли - менше 10 г.

Щоденно втрачаються 1×10^{11} клітин крові, що доповнюється «клітинною фабрикою» - кістковим мозком. При збільшенні попиту на зрілі клітини (крововтрата, гострий гемоліз, запалення), виробництво може бути збільшено в ході декількох годин в 10-12 разів.

Збільшення клітинної продукції забезпечується гемопоетичними факторами росту.

Перелік питань для дискусії

1. В умовному експерименті в стінці жовткового мішка, на ранньому етапі ембріогенезу експериментальним шляхом зруйнована мезенхіма. Які наслідки даного експерименту?
2. Методом ауторадіографії в червоному кістковому мозку помітили ядра поліпотентних клітин гемопоетичного ряду. В якому наступному класі клітин буде виявлена мітка?
3. Методом ауторадіографії в червоному кістковому мозку помітили ядра частково детермінованих клітин попередників. В якому наступному класі клітин буде виявлена мітка?
4. Методом ауторадіографії позначили ядра морфологічно різних проліферуючих клітин еритропоетичного ряду. В яких клітинах буде виявлена мітка?
5. Методом ауторадіографії позначили ядра морфологічно різних проліферуючих клітин нейтрофілоцитопоезу. В яких клітинах виявиться мітка?

Список літератури:

1. Гістологія, цитологія, ембріологія / За ред. О.Д. Луцика, Ю.Б. Чайковського // Підручник. Вінниця «Нова книга» -2018. – 591 с.
2. Афанасьев Ю.И. Гистология / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной //-М.: Медицина, -1983, 1989, 1999, 2012.
3. Быков В.Л. Цитология и общая гистология / В. Л. Быков //- Санкт-Петербург-1999.
4. Волков К.С. Ультраструктура клітин і тканин / К.С. Волков, Н.В. Пасечко // Атлас. Тернопіль. Укр мед книга - 1997. 93 с.
5. Луцик О.Д. Гістологія людини // О.Д. Луцик, А.Й. Іванова, К.С. Кабак, Ю.Б. Чайковський // Підручник. Київ «Книга-плюс», -2010. – 582 с.
6. Чайковський Ю.Б. Гістологія, цитологія та ембріологія / Ю.Б. Чайковський, Л.М. Сокурєнко // Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк, -2006.-152 с.

Контакти

ШЕПІТЬКО Володимир Іванович

0505923182

svi.umsa@gmail.com

•Борута Наталія Володимирівна

•0509582691

•boruta.nata@ukr.net

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!