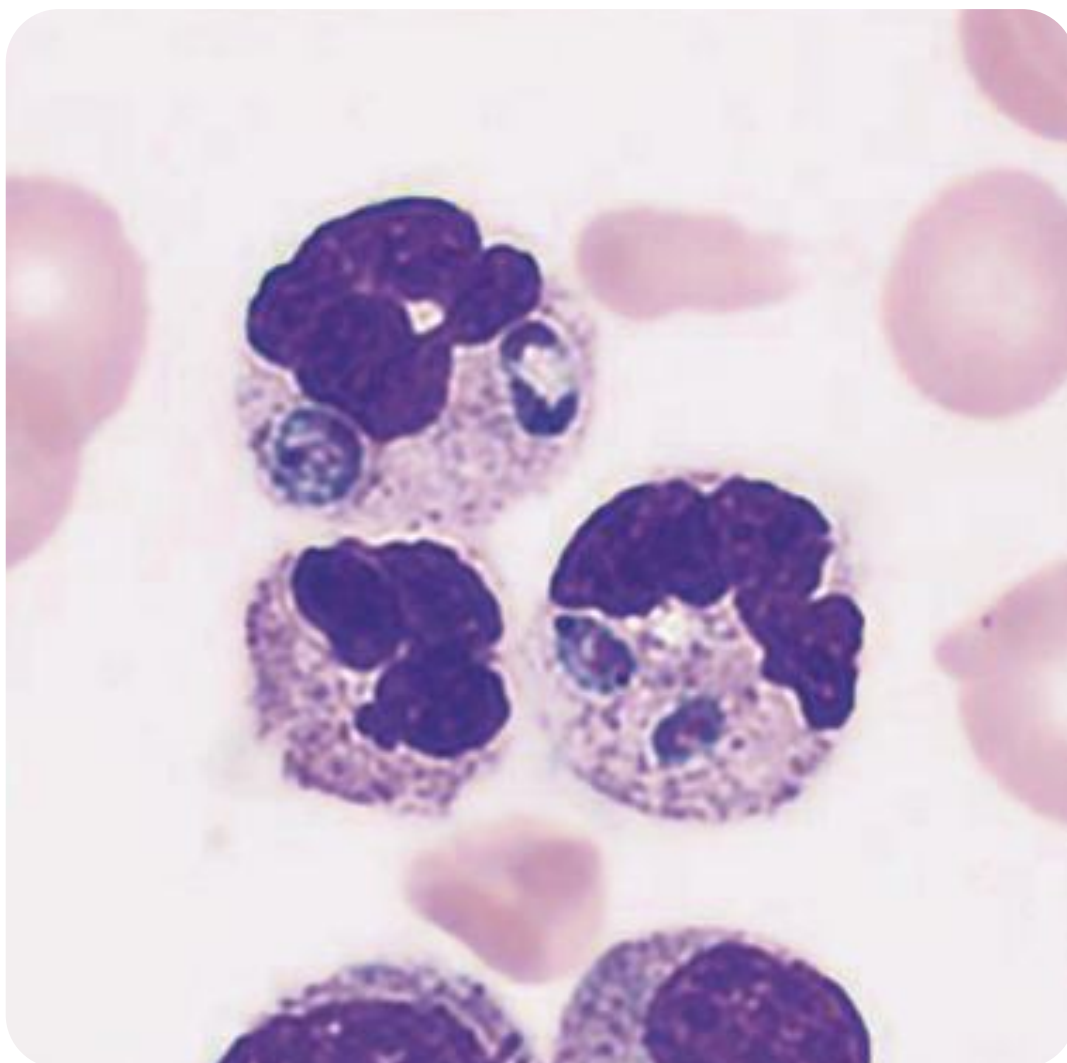




Методичка

# Гистология крови



Averno | Школа медицины

# Оглавление

## I Введение

|                    |   |
|--------------------|---|
| Функции            | 1 |
| Форменные элементы | 2 |
| Эритроциты         | 2 |
| Лейкоциты          | 2 |
| Тромбоциты         | 2 |
| Костный мозг       | 3 |
| Кроветворение      | 3 |
| Плазма             | 3 |

## II Плазма

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Белки плазмы              | 5 |
| Альбумин                  | 5 |
| Глобулины                 | 5 |
| Фибриноген                | 5 |
| Общие свойства            | 5 |
| Сыворотка крови           | 6 |
| Интерстициальная жидкость | 6 |

## III Форменные элементы

|                     |    |
|---------------------|----|
| Эритроциты          | 7  |
| Морфология          | 7  |
| Функции             | 7  |
| Микроскопия крови   | 8  |
| Мембрана эритроцита | 10 |
| Цитоплазма          | 10 |
| Группы крови АВ0    | 11 |
| Резус-фактор        | 13 |
| Лейкоциты           | 14 |
| Нейтрофилы          | 14 |
| Эозинофилы          | 19 |
| Базофилы            | 21 |
| Моноциты            | 27 |
| Тромбоциты          | 29 |

## IV Кроветворение

|                    |    |
|--------------------|----|
| Фазы кроветворения | 32 |
| Стволовые клетки   | 33 |
| Схема гемопоэза    | 34 |
| Костный мозг       | 36 |
| Эритропоэз         | 37 |
| Гранулоцитопоэз    | 37 |



### Анемия

Анемия — это состояние, когда концентрация эритроцитов ниже нормы. При меньшем количестве эритроцитов на миллилитр крови ткани не могут получать достаточное количество O<sub>2</sub>

Симптомы анемии включают вялость, одышку, усталость, бледность кожи и учащенное сердцебиение. Анемия может быть следствием недостаточной выработки эритроцитов, например, из-за дефицита железа, или потери крови при язве желудка или обильных менструациях

Повышенная концентрация эритроцитов в крови (эритроцитоз, или полицитемия) может быть физиологической адаптацией, например, у людей, живущих на большой высоте над уровнем моря, где концентрация кислорода низкая.

Повышенный гематокрит увеличивает вязкость крови, создавая нагрузку на сердце, а в тяжелых случаях может нарушить кровообращение в капиллярах.

### Костный мозг

- Костный мозг — васкуляризированная ткань в полостях костей, орган кроветворения
  - Состоит из **сосудистого и кроветворного отделов**
  - Происходит из **мезодермы**
  - Основной орган кроветворения у взрослых и детей
  - Составляет **4-5% от общего веса** организма
  - Общий вес костного мозга в среднем **1,6-3,7 кг**

### Кроветворение

- Кроветворение (Гемопоэз) – процесс **непрерывного обновления форменных элементов крови**
- Форменные элементы развиваются из плюрипотентной стволовой клетки (стволовая клетка крови – СКК)

- СКК в результате митоза даёт начало двум типам клеток: селезёночной колониеобразующей единице (КОЕ-с) и колониеобразующей единице лимфоцитов (КОЕ-лимф)
- Большая часть СКК и других гемопоэтических клеток находятся в красном костном мозге

### Плазма

- Жидкий компонент крови, составляет около **55% всего объема крови**
- При свертывании кровь подразделяется на свёрток (форменные элементы + белки свертывания крови) и сыворотку (бледно-жёлтую жидкость, идентичную по своему составу плазме крови)
  - Сыворотка крови не содержит фибриноген
- Электролиты
  - Калий, натрий хлор и т.д.
- Ионы
  - Ионы кальция, натрия бикарбонатный ион
- Крупные молекулы
  - Альбумин, глобулины, фибриноген
- Органические вещества
  - Аминокислоты, липиды, витамины, гормоны, кофакторы

| Компонент                                                                                                                                                                                               | %     | Функции                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------|
| Вода                                                                                                                                                                                                    | 91-92 | Растворитель, в котором находятся твердые вещества               |
| Белки (альбумин, глобулины, фибриноген)                                                                                                                                                                 | 7-8   | Все белки служат буфером при изменении pH                        |
| Электролиты (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Cl <sup>-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ) | <1    | Поддерживают мембранные потенциалы, баланс pH и регулируют осмос |
| Небелковые азотистые вещества (мочевина, мочевая кислота, креатин, креатинин, соли аммония)                                                                                                             | <1    | Продукты метаболизма не выполняют никакой функции                |
| Органические вещества (глюкоза, липиды, аминокислоты, гормоны, кофакторы, ферменты)                                                                                                                     | <1    | Источник энергии, синтез полимеров                               |
| Газы крови (кислород, углекислый газ, азот)                                                                                                                                                             | <1    | Дыхание                                                          |

таб. 1. Состав плазмы крови

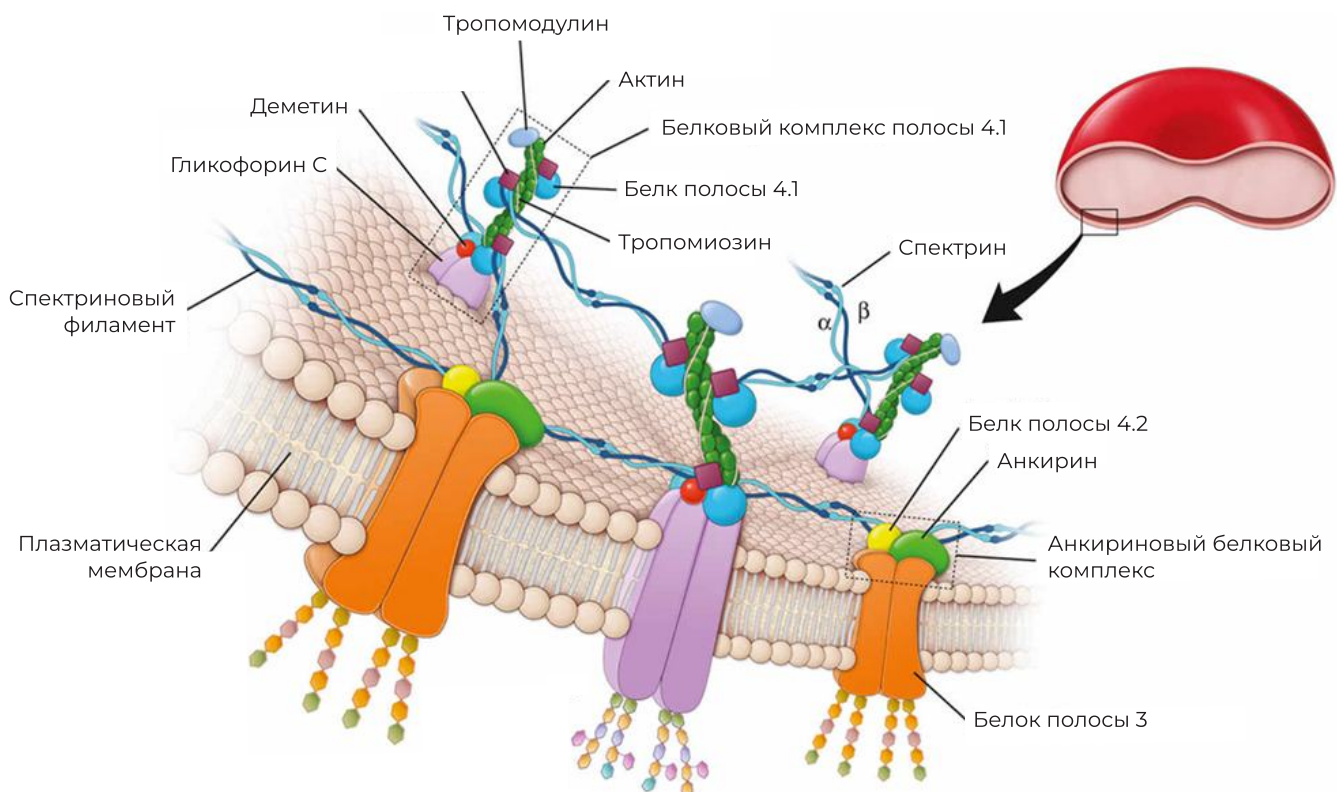
## Мембрана эритроцита

- Наиболее изученная мембрана среди всех клеток благодаря своей доступности
- Состав
  - 40% липидов
  - 10% углеводов
  - 50% белков
- Интегральные мембранные белки
  - Ионные каналы
  - Белок полосы 3 — анионный транспортер
  - Гликофорины
  - Гликозилированные внеклеточные домены формируют антигенные сайты системы **групп крови ABO**
- Периферические белки внутренней поверхности
  - Спектрин (димеры образуют решетку с актиновыми филаментами)
  - Анкирин (прикрепляет спектрин к гликофоринам и белкам полосы 3)
  - Субмембранная сеть стабилизирует мембрану и обеспечивает эластичность

**Белок полосы 3** эритроцитов (band 3) — гликопротеид. Это трансмембранный белок, образующий анионный канал, по которому эритроциты освобождаются от  $\text{CO}_2$ , заменяя бикарбонат на хлорид. Через цитоплазматический домен белок полосы 3 связан с белком мембранного цитоскелета анкирином, также с белками Rh и поверхностным гликопротеином CD47

## Цитоплазма

- Лишена всех органелл
- Плотно заполнена гемоглобином
  - Тетрамёрный  $\text{O}_2$ -переносящий белок
  - Обуславливает **равномерную ацидофилию клеток**
  - Образует оксигемоглобин при соединении с  $\text{O}_2$
  - Образует карбаминогемоглобин ( $\text{CO}_2\text{Hb}$ ) при соединении с  $\text{CO}_2$



**рис. 7.** Мембрана эритроцитов. Интегральный мембранный белок гликофорин С связывается с комплексом периферического мембранного белка полосы 4.1. Аналогично, интегральный мембранный белок полосы 3 связывается с белковым комплексом анкирина. Эти периферические комплексы взаимодействуют со спектрин, образуя гексагональную решетку, непосредственно прилегающую к цитоплазматической поверхности плазматической мембраны. Спектриновая решетка с комплексами периферических мембранных белков закрепляется на плазматической мембране с помощью белков гликофорина С и полосы 3, которые на внеклеточной поверхности гликозилированы и поддерживают большинство углеводно-определяемых антигенов групп крови.



**рис. 8.** Пример определения группы крови в лабораторных условиях. На планшете наблюдается агглютинация с Анти-B и Анти-AB, что указывает на III (B) группу крови

## Резус-фактор

- Основана на антигене Rhesus (Rh)
- Представлена у людей
  - Трансмембранным полипептидом Rh30
  - Имеет общие антигенные сайты с эритроцитами обезьян резус
  - Является компонентом более крупного интегрального мембранного белкового комплекса
- Антигенные сайты
  - Полипептид Rh30 экспрессирует множество антигенных сайтов
  - Клиническое значение имеют только пять: антигены D, C, c, E и e
  - Для их экспрессии необходимы взаимодействия между молекулами Rh30 и Rh50
- Определение Rh-статуса
  - Только антиген D определяет Rh-статус
  - Rh-положительный (Rh+): наличие антигена D
  - Rh-отрицательный (Rh-): отсутствие экспрессии антигена D
  - Все антигены стимулируют выработку анти-Rh антител у людей без таких антигенов

## Гемоглобин

- Эритроциты транспортируют кислород и углекислый газ, **связанные с белком гемоглобином**
- Гемоглобин связывается с  $O_2$  в легких (из-за их высокого сродства) и выгружает его в тканях (низкое сродство)
- Мономер гемоглобина схож с миоглобином, кислород-связывающим белком поперечнополосатых мышц

## Структура и функции

- Дискообразная форма эритроцита **облегчает газообмен**

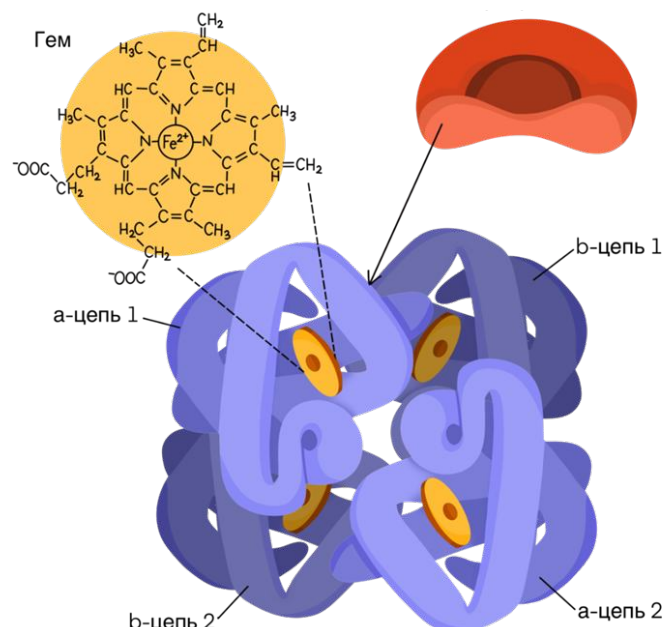
- Высокая концентрация гемоглобина обуславливает **равномерное окрашивание эозином**

## Состав гемоглобина

- Состоит из четырех полипептидных цепей глобина:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  и  $\gamma$
- Каждая полипептидная цепь связана с железосодержащей гемовой группой
- Каждая из четырех гемовых групп может обратимо связывать одну молекулу кислорода

## Типы гемоглобина

- HbA
  - Основной тип у взрослых (96% от общего гемоглобина)
  - Состоит из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\beta$ -цепей ( $\alpha_2\beta_2$ )
- HbA<sub>2</sub>
  - Составляет 1,5%–3% от общего Hgb у взрослых
  - Состоит из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\delta$ -цепей ( $\alpha_2\delta_2$ )
- HbF
  - Составляет менее 1% от общего Hgb у взрослых
  - Содержит две  $\alpha$ -цепи и две  $\gamma$ -цепи ( $\alpha_2\gamma_2$ )
  - Вырабатывается с восьмой недели эмбрионального развития и до рождения



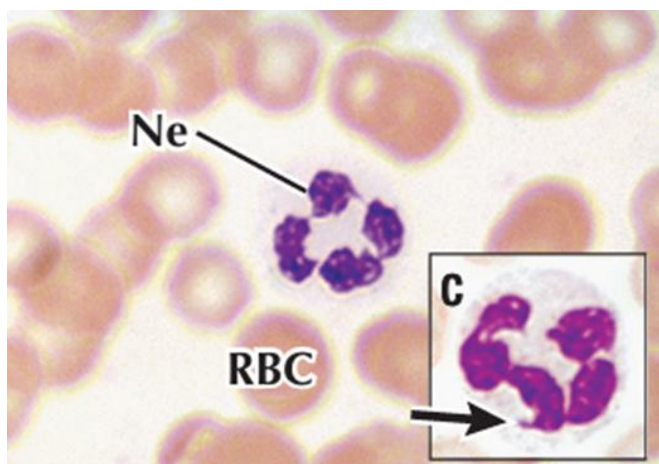
**рис. 9.** Гемоглобин. Каждая молекула гемоглобина состоит из четырех субъединиц. Каждая субъединица содержит гем - железосодержащую часть гемоглобина, встроенную в гидрофобную щель цепи глобина. Складывание цепи глобина размещает гем вблизи поверхности молекулы, где он легко доступен для кислорода. Типы цепей глобина, присутствующие в молекулах, определяют тип гемоглобина. На рисунке изображен гемоглобин А (HbA), который состоит из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\beta$ -цепей.

## Ядро

- Комковатый рисунок с 2-5 долями, соединенными тонкими хроматиновыми нитями
- Зрелые нейтрофилы имеют от двух до пяти долей ядерного материала
- Незрелые нейтрофилы имеют незначительную дольчатость
- Старые клетки содержат больше темно окрашенных долей
- Доли соединены тонкими ядерными мостиками/нитями
- В живых нейтрофилах доли и соединительные нити меняют форму, положение и количество

## Хроматин

- Характерное расположение хроматина
- Широкие области гетерохроматина расположены преимущественно на периферии ядра
- Области эухроматина расположены в основном в центре ядра
- У женщин тельце Барра образует придаток в форме барабанной палочки на одной из долей ядра (отсутствует у мужчин)



**рис. 11.** Зрелый нейтрофил; его ядро имеет четыре доли, соединенные тонкими нитями. С. На вставке показано тельце Барра (указано стрелкой) на ядре нейтрофила. Оно имеет форму барабанной палочки и кажется прикрепленным к доле ядра тонкой нитью хроматина. Присутствует у женщин, представляет собой неактивный гетерохроматин одной из двух X-хромосом. Окраска по Райту.

## Гранулы

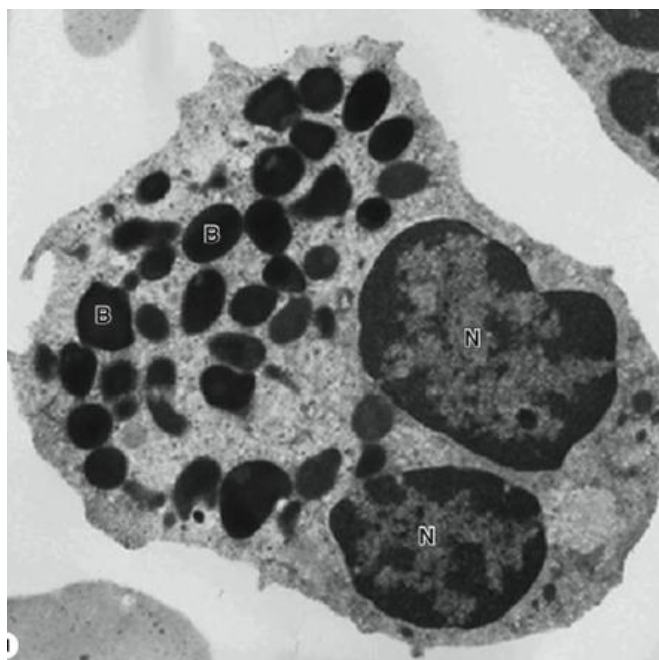
- Общая характеристика гранул
  - Содержит три вида гранул

- Типы гранул отражают различные фагоцитарные функции клетки
- Азурофильные гранулы (первичные)
  - Крупнее и менее многочисленны, чем специфические гранулы
  - Появляются рано в процессе гранулопоэза
  - Присутствуют во всех гранулоцитах, моноцитах и лимфоцитах
  - Являются лизосомами нейтрофилов
  - Содержат миелопероксидазу (МПО), генерирующую бактерицидные вещества
  - Включают дефензины и кателицидин для уничтожения патогенов
- Специфические гранулы (вторичные)
  - Самые маленькие гранулы, в два раза многочисленнее азурофильных
  - Едва видны в световом микроскопе, имеют эллипсоидную форму
  - Содержат ферменты (коллагеназу IV типа, желатиназу, фосфолипазу)
  - Включают активаторы комплемента и антимикробные пептиды
- Третичные гранулы
  - Первый тип: содержит фосфатазы, иногда называется фосфасомой
  - Второй тип: содержит металлопротеиназы (желатиназы, коллагеназы)
  - Облегчают миграцию нейтрофила через соединительную ткань

## Жизненный цикл

- Активно подвижны и функционируют вне кровообращения
- После развития в костном мозге остаются в кровотоке 8-12 часов
- Мигрируют через стенки венул и капилляров (диапедез)
- Продолжительность жизни в соединительных тканях — до 4 дней
- Обычно первые лейкоциты, прибывающие к местам инфекции
- Преследуют бактериальные клетки с помощью хемотаксиса
- Активно фагоцитируют бактерии, клеточный дебрис и инородные вещества

- При электронной микроскопии различаются по внутреннему виду, электронной плотности и размеру
- Сильная базофилия гранул обусловлена **высокой концентрацией сульфатов** в молекулах гепарина и гепарансульфата
- Содержимое специфических гранул
  - Гепарин (предотвращает свертывание крови)
  - Гистамин (вазоактивное вещество, увеличивает проницаемость сосудов, вызывает расширение мелких кровеносных сосудов)
  - Гепарансульфат (вазоактивное вещество)
  - Лейкотриены (модифицированные липиды, вызывают длительное сужение гладких мышц дыхательных путей)
  - Интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-13 (ИЛ-13) (способствуют синтезу антител IgE)
  - Фактор активации тромбоцитов
  - Эозинофильный хемотаксический фактор
  - Фосфолипаза А (катализирует производство лейкотриенов)
  - Другие медиаторы воспаления



**рис. 17.** Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), увеличение x25.000. Срез базофила показывает одно двудольное ядро (N) и крупные, электронно-плотные специфические базофильные гранулы (В).

## Функции

- Мигрируют в соединительные ткани, дополняя функции тучных клеток
- Имеют поверхностные рецепторы для иммуноглобулина E (IgE)

- Секретируют гранулярные компоненты в ответ на антигены и аллергены
- Участвуют в аллергических реакциях
- Увеличиваются при сенной лихорадке, крапивнице, хроническом синусите и некоторых лейкозах

## Клиника



### Базофилия

Базофилия — повышенное количество базофилов в периферической крови — редко возникает при большинстве доброкачественных состояний.

Легкая базофилия может быть частью общего воспалительного ответа на некоторые инфекции, например, оспу, ветрянку или грипп. Она также возникает при аллергических расстройствах или аутоиммунных воспалениях, таких как ревматоидный артрит или язвенный колит.

Чаще всего, и по неясным причинам, базофилия отмечается при злокачественных гематологических состояниях, называемых миелопролиферативными расстройствами. Наиболее распространенным таким состоянием является хронический миелоидный лейкоз, при котором базофилы часто значительно увеличены, как и эозинофилы, нейтрофилы и незрелые нейтрофильные формы, такие как палочкоядерные клетки, метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты. У пациентов с хроническим миелоидным лейкозом увеличение количества базофилов может указывать на ухудшение заболевания.

## Происхождение

- Вероятно, образуются в костном мозге из клеток-предшественников, отличных от предшественников тучных клеток

## Базофилы и тучные клетки

- Общая характеристика
  - Базофилы **функционально связаны с тучными клетками** соединительной ткани, но не идентичны им

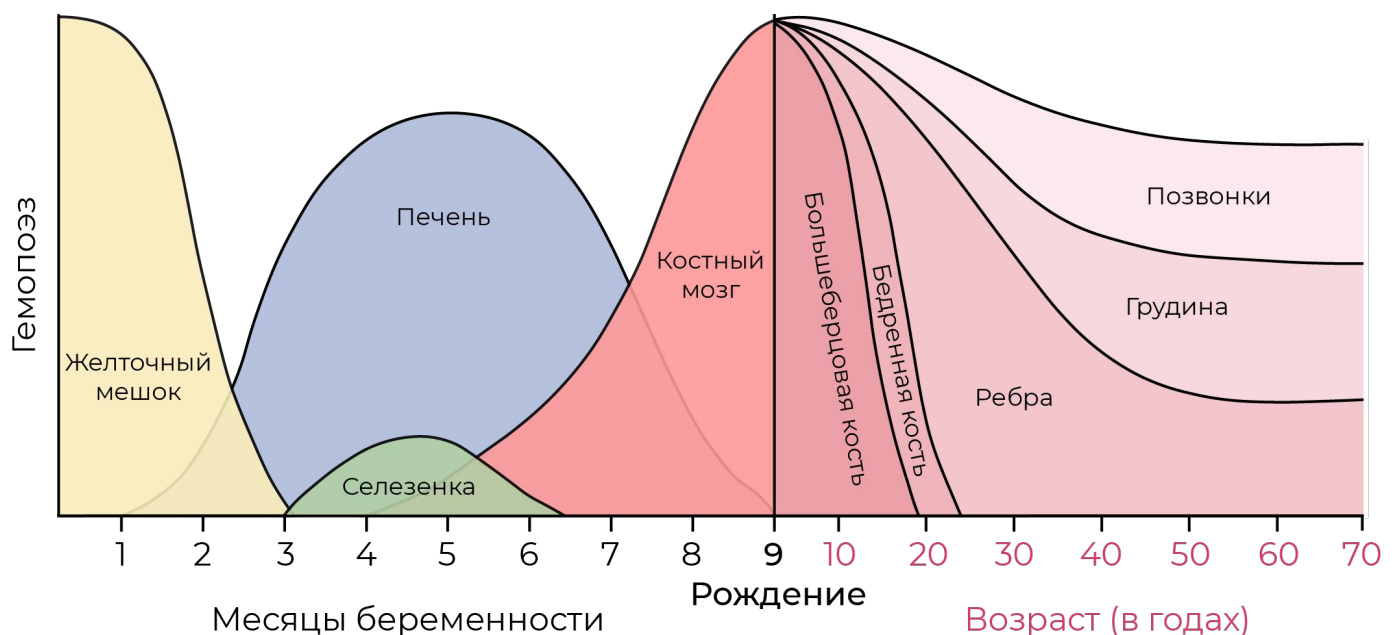
# Кроветворение

- **Гемопоэз (гематопоэз)** — процесс создания и развития клеток крови
  - Включает эритропоэз, лейкопоэз/гранулопоэз и тромбоцитопоэз
- Цель — поддержание постоянного уровня форменных элементов крови
- Локализация гемопоэза меняется в процессе развития организма
  - Ранний эмбрион — мезодерма желточного мешка
  - Второй триместр — преимущественно печень, селезенка играет второстепенную роль
  - Третий триместр и постэмбриональный период — костный мозг

## Фазы кроветворения

- Первая или желточная фаза
  - Начинается на третьей неделе беременности
  - Характеризуется образованием "кровяных островков" в стенке желточного мешка эмбриона

- Вторая или печеночная фаза
  - Начинается в начале внутриутробного развития
  - Гемопоэтические центры появляются в печени
  - Образование клеток крови в основном ограничено эритроидными клетками
  - Некоторый лейкопоэз происходит в печени
  - Печень является основным кроветворным органом у плода во втором триместре
- Третья или фаза костного мозга
  - Включает костный мозг и другие лимфатические ткани
  - Начинается во втором триместре беременности
- После рождения
  - Гемопоэз происходит только в красном костном мозге и некоторых лимфатических тканях
- Происхождение клеток
  - Предшественники клеток крови и половых клеток возникают в желточном мешке



**рис. 25.** Динамика гемопоэза от эмбрионального до взрослого периода жизни. У детей и молодых взрослых гемопоэз происходит в красном костном мозге всех костей, включая длинные кости, такие как бедренная и большеберцовая. У взрослых гемопоэз поддерживается преимущественно в плоских костях (например, тазовых костях, крестце, ребрах, грудины, черепе) и позвонках.

| Цитокин                                                            | Функции                                                                                                        | Источники                                              |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Фактор стволовых клеток (SCF)                                      | Митоген для всех гемопоэтических клеток-предшественников                                                       | Стромальные клетки костного мозга                      |
| Эритропоэтин (EPO)                                                 | Митоген для всех эритроидных предшественников и клеток-предшественников, также способствует их дифференцировке | Перитубулярные эндотелиальные клетки почек; гепатоциты |
| Тромбопоэтин (TPO)                                                 | Митоген для мегакариобластов и их клеток-предшественников                                                      | Почки и печень                                         |
| Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) | Митоген для всех миелоидных клеток-предшественников                                                            | Эндотелиальные клетки костного мозга и Т-лимфоциты     |
| Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор                        | Митоген для нейтрофильных клеток-предшественников                                                              | Эндотелиальные клетки костного мозга и макрофаги       |
| Моноцитарный колониестимулирующий фактор (M-CSF)                   | Митоген для моноцитарных клеток-предшественников                                                               | Эндотелиальные клетки костного мозга и макрофаги       |
| Интерлейкин-1 (IL-1)                                               | Регулирует активность и секрецию цитокинов многими лейкоцитами и другими клетками                              | Макрофаги и Т-хелперы                                  |
| Интерлейкин-2 (IL-2)                                               | Митоген для активированных Т- и В-клеток; способствует дифференцировке НК-клеток                               | Т-хелперы                                              |
| Интерлейкин-3 (IL-3)                                               | Митоген для всех гранулоцитарных и мегакариоцитарных клеток-предшественников                                   | Т-хелперы                                              |
| Интерлейкин-4 (IL-4)                                               | Способствует развитию базофилов и тучных клеток, а также активации В-лимфоцитов                                | Т-хелперы                                              |
| Интерлейкин-5 (IL-5)                                               | Способствует развитию и активации эозинофилов                                                                  | Т-хелперы                                              |
| Интерлейкин-6 (IL-6)                                               | Митоген для многих лейкоцитов; способствует активации В-клеток и регуляторных Т-клеток                         | Макрофаги, нейтрофилы, локальные эндотелиальные клетки |
| Интерлейкин-7 (IL-7)                                               | Основной митоген для всех лимфоидных стволовых клеток                                                          | Стромальные клетки костного мозга                      |

**таб. 7.** Основные гемопоэтические цитокины (факторы роста или колониестимулирующие факторы)