

ТРОМБОЦИТОПОЭТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

И. Г. БАТИКЯН

Кандидат биологических наук, профессор ГГУ

А. А. СИМОНЯН

Профессор, заслуженный деятель науки РА

А. С. МАРГАРЯН

Кандидат биологических наук, доцент

Л. А. СИМОНЯН

Кандидат мед. наук, доцент

С. В. АРАМЯН

Магистрант

Кафедра биологии, экологии и здорового образа жизни ГГУ
Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

Впервые в 1849 г. Робин и Кёлликер описали в костном мозге большие многоядерные клетки, которые в 1890 г. Говелл назвал мегакариоцитами [14]. Вraith [16], изучая генез тромбоцитов, указал на мегакариоциты как на "Mutterzellen" кровяных пластинок. Однако вопрос о происхождении кровяных пластинок еще очень долгое время оставался спорным. Одни авторы придерживались экстремедуллярной теории происхождения тромбоцитов. Так, например, Говелл [14] считал местом образования тромбоцитов легкие, а другие авторы [7] - надпочечники. Сторонники эритрогенной теории [7] предполагали, что тромбоциты возникают из эритроцитов. Однако большинство авторов придерживается теории происхождения тромбоцитов из мегакариоцитов, которая в настоящее время общепризнанна [6]. Доказательством этого являются исследования, свидетельствующие об общности химического, цитохимического состава тромбоцитов и мегакариоцитов, о морфологической идентичности гранул и т.д.

Методом меченых антител выявили общие антигены в мегакариоцитах и тромбоцитах. Герьевал и др. [13] в ультрафиолетовых лучах отмечают одинаковое свечение зеленым светом тромбоцитов, ядер мегакариоцитов или целых мегакариоцитов. Изучая *in vitro* развитие зернистых мегакариоцитов с помощью фазовоконтрастной микрокинематографии, Тьерри и Бессису удалось наблюдать отщепление пластинок от мегакариоцитов. Аналогичную картину наблюдали также другие авторы при изучении образования пластинок из мегакариоцитов в культурах ткани. В пользу теории происхождения тромбоцитов из мегакариоцитов свидетельствуют также работы З. Бродовской, И. Кассирского и Г. Алексеева [5] и других авторов.

В литературе имеются данные относительно того, что мегакариоциты образуются путем слияния нескольких ретикулярных клеток, хотя Бессис [12] в своих наблюдениях придерживается иного мнения. Он считает более обоснованным происхождение мегакариоцитов из гипертрофированных гемоцитобластов. Такого же мнения придерживается Трегубов [10].

Мегакариоциты представляют собой огромные клетки, достигающие размеров 50-60μ, а в некоторых случаях до 80-100μ.

В настоящее время имеется много классификаций мегакариоцитов. Большинство авторов различают следующие формы мегакариоцитов: мегакариобласты, промегакариоциты, мегакариоциты, инволютивные формы, свободные ядра, дегенеративные мегакариоциты. Алексеев [1] предлагает несколько иную классификацию. Он исходит из того, что в мегакариоцитах обычно очень резко выражен процесс диссоциации в созревании ядра и протоплазмы, что обуславливает исключительное многообразие и атипичность морфологических картин. Согласно его классификации, мегакариоциты делятся на мегакариобласты, базофильные гранулированные со зрелым ядром мегакариоциты, полихроматофильные с юным ядром, полихроматофильные со зрелым ядром, оксифильные, инволютивные и свободные ядра.

Мегакариобласты и промегакариоциты относятся к юным формам.

Мегакариобласт. Клетка небольших размеров, округлой формы. Ядро с нежнопетлистой структурой хроматина, иногда сплетенного в виде клубка, с вырисовывающимися лопастями и долями ядра. Ядро окрашено интенсивно. Протоплазма не содержит зернистости, базофильна.

Промегакариоцит. Имеет значительно большие размеры, чем мегакариобласт, и отличается крупным, интенсивно окрашенным ядром с тенденцией к некоторому полиморфизму (бухтообразные вдавления, намечающиеся перетяжки и сегментация ядер), структура ядра более грубая, чем в мегакариобластах. Протоплазма базофильна, зернистости не содержит или же содержит единичные азурофильные зернышки. Для промегакариоцита, также как и мегакариобласта, характерен процесс "клязматоза".

Зрелый мегакариоцит. Клетка огромных размеров, в среднем диаметр равен 50-60μ. Ядро, состоящее из фрагментов, представляется то свернутым в виде клубка, то развернутым в виде цепочки из шаровидных глыбок, соединяющихся тонкими перемычками; нередко встречаются многоядерные клетки. В протоплазме зрелого мегакариоцита ясно различима обильная зернистость, которой придают большое значение в процессе образования пластинок. Зрелые мегакариоциты по своей зернистости делятся на базофильные, оксифильные, полихроматофильные [4].

Базофильные - протоплазма сизо-голубая, содержит азурофильную зернистость. Эти клетки могут иметь юное или зрелое ядро, т.е. может быть диссоциация в созревании ядра и протоплазмы.

Полихроматофильные - почти сплошь заполнены грубой зернистостью различных оттенков (от красной и фиолетовой, до темно-синей).

Оксифильные - с обильной красной, типа эозинофильной, зернистостью.

Инволютивные формы - возникают вследствие вызревания мегакариоцитов с постепенным отторжением вещества протоплазмы и ядра в процессе образования пластинок. Это формы с резко разреженным, часто полисегментированным, уменьшенным ядром, с большой, бледно-розовой протоплазмой, в которой отмечается нежная, пылевидная, едва различимая розовая зернистость.

Дегенеративные формы. Дегенерация может наблюдаться во всех описанных выше клетках. Она выражается в резкой сегментации и сморщивании ядра, появлении грубых зерен хроматина, вакуолизации протоплазмы.

Свободные ядра. Образуются либо из инволютивных форм, либо возникают при бурном распаде мегакариоцитов на тромбоциты.

Голые ядра являются постоянной разновидностью мегакариоцитов, обнаруживаемой в нормальном и экспериментальном материале. Характер их различен: гиперхромные, гипохромные, находящиеся в состоянии множественного деления ядра.

Интересные данные получены при изучении субмикроскопической структуры мегакариоцитов под электронным микроскопом. На острие выроста мегакариоцитов обнаружены цитоплазматические массы, которые, возможно, являются первичными стадиями образования пластинок. Кроме того, описываются структуры, характерные для аппарата Гольджи. На ультратонких срезах мегакариоцита выявлены эндоплазматическая сеть и митохондрии. С помощью микрокинематографии было продемонстрировано, что мегакариоциты выпускают псевдоподии и способны к медленным амебовидным движениям.

Основной функцией мегакариоцитов является тромбоцитопоэтическая функция. Процесс отшнуровки тромбоцитов для мегакариоцитов является нормальным физиологическим процессом и не влечет за собой дегенерации и гибели клетки. Следовательно, тромбоциты являются не продуктами дегенерации и распада мегакариоцитов, а частями тел этих клеток.

Из всех форм мегакариоцитов в процессе пластинкообразования участвуют главным образом полихроматофильные. Пластинки отшнуровываются медленно. В этом процессе активное участие принимают как ядро, так и протоплазма клетки: ядро становится разряженным, как бы кружевным, а в протоплазме исчезает сочная зернистость.

Ускоренный тип образования пластинок имеет место при патологических состояниях организма (хронический миелолейкоз, нефрит, лучевая болезнь, анемия), что происходит путем быстрого и полного вовлечения в процесс всего тела мегакариоцита. При этом участвуют молодые формы - мегакариобласты и базофильные мегакариоциты. Если при ускоренном образовании пластинок имеет место пролиферация мегакариоцита, и при этом количество мегакариоцитов увеличено, то при гипоплазии мегакариоцитарного аппарата число мегакариоцитов уменьшается. Что касается числа тромбоцитов в периферической крови при ускоренном образовании пластинок, то оно может быть как увеличенным, так и нормальным или уменьшенным.

Иногда встречается и заторможенный тип формирования тромбоцитов. Этот тип характеризуется выраженной диссоциацией в созревании ядра и протоплазмы, замедленным переходом базофильных мегакариоцитов в полихроматофильные, нарушением формирования полихроматофильной зернистости.

Помимо тромбоцитопоэтической функции некоторые авторы указывают еще на способность мегакариоцитов к фагоцитозу. Известно также, что до открытия Райта их считали макрофагами. Однако этот вопрос является спорным, и эта способность мегакариоцитов скорее относится к патологии, чем к физиологии, как считают И. Кассирский и Г. Алексеев [5].

Большая часть исследований посвящена изучению мегакариоцитов при ряде патологических состояний организма. Так, при некоторых заболеваниях, которые сопровождаются тромбоцитозом (полиглобулия, лейкоэмические миелозы, постгеморрагическая анемия), наблюдается увеличение числа мегакариоцитов, при заболеваниях с тромбоцитопенией (пернициозная анемия, лимфатическая анемия) их число уменьшается.

На значительные морфологические сдвиги указывают Парейшвили при малярии [9] и Измайлова при лейкозах [4]. Эти сдвиги выражаются в диссоциации созреваания ядра и протоплазмы, в некоторой дегенерации зрелых клеток.

Несколько спорным является вопрос о степени радиочувствительности мегакариоцитов. Некоторые исследователи считают, что мегакариоциты являются наиболее лабильными, наименее резистентными к радиации по сравнению с другими клетками костного мозга. Однако в более поздних работах [2] высказывается противоположная точка зрения, а именно, что мегакариоциты более резистентны к радиации, чем клетки эритробластической и гранулоцитарной систем. Во всяком случае, все авторы, изучающие изменения мегакариоцитов при действии на организм ионизирующего излучения, отмечают уменьшение их числа.

Имеется указание на уменьшение количества гигантских клеток костного мозга при облучении в дозе 200-300р. Параллельно с уменьшением количества мегакариоцитов некоторые исследователи указывают и на морфологические сдвиги в них. При воздействии на организм ионизирующего излучения в дозах 700, 800, 1000, 1600, 5000р. наблюдается увеличение числа голых ядер, уменьшение количества молодых, повышение числа старых форм, пикноз ядер, некоторый полиморфизм клеток.

Тромбоциты, как известно, лишены ядра и не способны размножаться, однако они обладают высокой метаболической активностью. Некоторые авторы считают, что по характеру обмена веществ тромбоциты приближаются не к безъядерным эритроцитам, а к лейкоцитам, т.е. клеткам с хорошо дифференцированным ядром. Они указывают на то, что тромбоцитам присущи умеренное дыхание, интенсивный гликолиз. В этих кровяных пластинках в результате обменных процессов создается энергия, необходимая для пуска сложных цепных химических реакций, лежащих в основе процесса свертывания крови.

В тромбоцитах, прежде всего, содержится большой, почти исчерпывающий комплекс ферментов. Все ферменты, входящие в состав кровяных пластинок, можно разделить на 3 группы: окислительные, аминолитические, протеолитические. В тромбоцитах удалось обнаружить пептидазу, нуклеотидазу, кислую и щелочную фосфатазу, оксидазу, каталазу, аденозинтрифосфатазу, эстеразу, холинэстеразу, глюкуронидазу, гистаминазу, карбоангидразу и другие ферменты.

Ферменты играют большую роль в жизнедеятельности тромбоцитов, а также немаловажное значение имеют для остановки кровотечения.

В тромбоцитах содержится также натрий, калий, кальций, магний, марганец, фосфор. С помощью спектрального анализа Маркосяну [8] удалось выявить в них железо и медь, которые, как известно, являются акцепторами кислорода. Отсюда можно сделать заключение о том, что тромбоциты, возможно, являются переносчиками кислорода и участвуют в активации дыхательных ферментов.

В кровяных пластинках содержатся также в незначительном количестве аминокислоты - глицин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, серин, валин, лейцин, глутатион.

Значительная роль в обменной функции тромбоцитов отводится таурину.

Большая группа фосфолипидов и липопротеидов, играющих большую роль в процессе свертывания крови, выявлена в тромбоцитах рядом авторов [15]. Фосфолипиды

и липопротеиды принимают активное участие в образовании тромбопластического фактора.

В тромбоцитах выделены также АТФ, АДФ, рибонуклеиновая кислота, фосфопротеины. Вопрос о содержании в тромбоцитах ДНК является несколько спорным. Одним авторам удалось выявить в тромбоцитах ДНК, другие же отрицают ее наличие. Кровяные пластинки содержат 24-36% аскорбиновой кислоты, которая ускоряет свертывание крови.

Адреналин и норадреналин, выделенные из пластинок, суживают капилляры, что способствует остановке кровотечения.

Дыхательный коэффициент пластинок соответствует 0.94-0.96, что свидетельствует о преимущественном наличии в них процессов углеводного обмена.

В кровяных пластинках имеются также мукополисахариды. Некоторые авторы считают, что в тромбоцитах содержится, по-видимому, гиалуроновая кислота, которая обладает тромбопластической активностью. Из полисахаридов выявлены глюкоуроновая кислота, галактозамин, галактоза, манноза, а также гликоген.

Гликоген занимает особое место среди полисахаридов. Считается, что он является ценным показателем функциональных свойств кровяных пластинок. Полученные А. Шабадашем данные свидетельствуют о том, что тромбоциты содержат глыбки гликогена. Им изучено содержание гликогена в кровяных пластинках и при ряде заболеваний (диабет, малярия, лучевая болезнь). В проведенных исследованиях при воздействии на организм ионизирующего излучения Шабадаш и Хейфец [11] указывают на то, что проникающая радиация вызывает обеднение тромбоцитов гликогеном.

Большинство исследователей, занимающихся вопросом изучения полисахаридов в тромбоцитах, считает, что полисахариды, в частности гликоген, переходят в тромбоциты из мегакариоцитов при расщеплении последних.

Некоторые авторы фиксируют внимание на изучение гликогена, как основного вещества, обеспечивающего тромбоцитопоз. Довольно подробно изучено количество гликогена в мегакариоцитах. Мегакариоциты подразделяются на гликогенотрицательные - цитоплазма имеет диффузную окраску или совсем не окрашена, и гликогенположительные - в цитоплазме имеются фиолетовые зерна.

Кроме гликогена в мегакариоцитах обнаружены также щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Алексеев Г. И.** Об оценке тромбоцитопоэтической функции костного мозга. / Пробл. гемат. и перелив. крови. 4, 6, 33-39, 1959.
2. **Баракина Н. Ф.** Влияние рентгеновской радиации на кроветворение. / В сб.: Исследование по действию ионизир. излучения на животный организм. Тр. Ин-та морфологии животных им. Северцева. 24, 38-73, 1959.
3. **Бродовская З. И.** К вопросу о развитии тромбоцитов у млекопитающих. / Тр. Крымск. мед. ин-та. 16, 35, 1954.
4. **Измайлова Е. Ф.** Изменения мегакариоцитарного аппарата у больных лейкозом. / Проблемы гематологии и переливания крови. N 5, Т. 5, 33, 1960.
5. **Кассирский И. Л., Алексеев Г. А.** В кн. Клиническая гематология. / Медгиз, 1955.

6. **Кореневская М. И.** Происхождение кровяных пластинок и методы их исследования. / Лабор. дело. 5, 259-263, 1965.
7. **Максимов А. А.** О строении красных кровяных телец млекопитающих и о происхождении пластинок Bizzozzer. / Русский архив пат. клин. мед. и бактер. 5, 481-489, 1898.
8. **Маркосян А. А.** Физиология свертывания крови. / М., 1966.
9. **Парейшвили Е. А.** Изменения тромбоцитарного аппарата при малярии. / Автореф. канд. дисс., Ереван, 1954.
10. **Трегунов Г. И.** Влияние ионизирующего излучения на мегакариоциты красного костного мозга млекопитающих. / Автореф. канд. дисс., Ростов на Д., 1961.
11. **Шавадш А. Л., Хейфец Ю. Б.** Цитохимия гликогена крови млекопитающих после однократного общего рентгеновского облучения. / Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 12, 29-35, 1962.
12. **Bessis M.** C.r. Soc. Biol., Paris. 142, 647, 1948.
13. **Herbeval H., Duheille J.** Identification, by immunofluorescence of the megakaryocytes of the circulating blood. / C.r. Soc. Biol., Paris, 155, 2166, 1961.
14. **Howell W. H., Donahue D. D.** Production of blood platelets in lungs. / J. Exp. Med. 65, 177-203, 1937.
15. **Shinowara G.** Thromboplastic cell component, the lipoprotein of erythrocytes and platelets. / J. Biol. Chem. 225, 63, 1957.
16. **Wright J. H.** Die Entstehung der Blutplättchen. / Virch. Arch. 186, 55-63, 1906.

ՈՍԿՐԱԾՈՒԹԻ ԹՐՈՄԲՈՑԻՏԱԳՈՅԱՑՆՈՂ ՖՈՒՆԿՑԻԱՆ

Ի. Հ. Բատիկյան
Ա. Ա. Սիմոնյան
Ա. Ս. Մարգարյան
Լ. Ա. Սիմոնյան
Ս. Վ. Արամյան

Ակնարկային այս հոդվածում ներկայացված են տվյալներ ոսկրածուծի բջիջներում թրոմբոցիտների և մեգակարիոցիտների առաջացման, ինչպես նաև դրանց քիմիական ու բջջաքիմիական կառուցվածքի վերաբերյալ:

PLATELET-FORMATION FUNCTION OF BONE MARROW

I. H. Batikyan
A. A. Simonyan
A. S. Margaryan
L. A. Simonyan
S. V. Aramyan

In the present review article presents data on the formation of platelets and megakaryocytes in the bone marrow cells, as well as their chemical and cytochemical structure.