

*Запорізький державний медичний університет*  
*Кафедра клінічної лабораторної діагностики*

**ГРАНУЛОПОЕЗ.**  
**МОРФОЛОГІЯ КЛІТИН**  
**ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РЯДУ**

**2016 – 2017 н.р.**

# **Гранулоцити** (*зернисті*

*лейкоцити*) — підгрупа білих клітин крові, що

характеризуються наявністю

**великого сегментованого ядра**

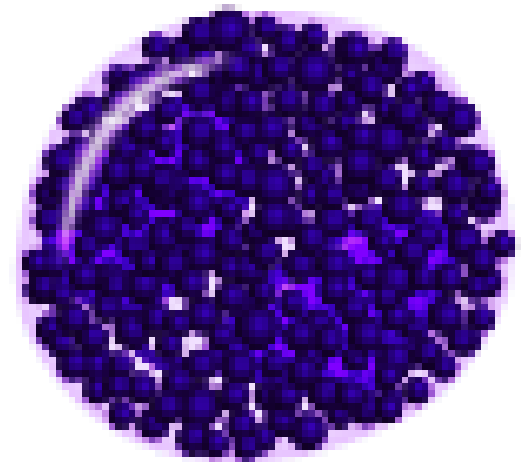
і присутністю у цитоплазмі

**специфічних гранул**, які

виявляються при диференційному забарвленні.

# ГРАНУЛОЦИТИ

## СЕГМЕНТОЯДЕРНІ



*НЕЙТРОФІЛ*

*ЕОЗИНОФІЛ*

*БАЗОФІЛ*

Гранули представлені крупними **лізосомами** і **пероксисомами**, а також видозмінами цих органел.

Гранулоцити — найбільш багаточисленна група лейкоцитів, їх кількість складає **50-80%** всіх білих кров'яних клітин.

Розміри зрілих зернистих лейкоцитів — **10–16** мкм.

Норма вмісту у крові  
**2 – 8 x10<sup>9</sup>** клітин у літрі.

Гранулоцити утворюються у кістковому мозку із спільної клітини-попередниці.

Індуктори (стимулятори) гранулоцитопоезу — **ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-5, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ, GM-CSF) і гранулоцит-стимулюючий фактор (Г-КСФ, G-CSF).**

У відповідь на стимуляцію відбувається **3-5 поділів** клітин-попередників (4 доби) та **морфологічне дозрівання** (5 діб) — усього 9 діб.

Після виходу у кровоносне русло, гранулоцити практично відразу розділяються на два рівних пули:

**активно циркулюючий** та

**пристіночний** (*клітини, які*

*знаходяться у стані прилипання до поверхні судин).*

Динамічна рівновага цих пулів регулюються агентами, які посилюють адгезію до стінок судин (хемотіні **ІЛ-1**, **ІЛ-8**, **фактор некрозу пухлин**, **γ-інтерферон**) та гальмівними факторами (**кортикостероїди**).

У середньому період циркуляції гранулоцитів у периферичній крові – **6 -7** днів, у тканинах вони живуть у середньому **2** дні.

# ГРАНУЛОЦИТОПОЕЗ

Клітини, що морфологічно не розпізнаються:

- ❖ **плюрипотентна стовбурова клітина**
- ❖ **мультипотентна комітована частково детермінована клітина**  
*(родоначальна клітина мієлопоезу)*
- ❖ **уніпотентна комітована детермінована клітина (КУО-Н, КУО-Ео, КУО-Б)**



Клітини, що морфологічно не розпізнаються, не розрізняються звичайними методами під світловим або електронним мікроскопом (вони всі виглядають як **малий лімфоцит**), але вони мають свій **фенотип** (*антигенний профіль*).

Напр., для СКК характерними є наявність на поверхні маркерів **CD34+**, **CD59+**, **Thy1/CD90+**, **C-kit/ CD117+** та відсутність маркерів, які властиві зрілим клітинам крові (**Lin-негативність**);

Завдяки певному фенотипу (*антигенному профілю*) **морфологічно неідентифіковані клітини** можна визначити методом **імуноцитохімії**

(*імунологічний аналіз цитологічного матеріалу, який проводиться за допомогою мічених моноклональних антитіл в умовах збереження морфології клітин*) – це один з видів **імунохімічних методів:**

імуноферментного, імунофлюоресцентного, радіоімуного и т.д.

# ГРАНУЛОЦИТОПОЕЗ

Клітини, що морфологічно можна ідентифікувати:

- ❖ **мієлобласт** (не містить гранул)
- ❖ **промієлоцит** (первинні азурофільні гранули)
- ❖ **мієлоцит** (характеризується появою специфічних гранул, але має ядро круглої форми)
- ❖ **метамієлоцит** (має бобовидне ядро)
- ❖ **палочкоядерний гранулоцит**
- ❖ **сегментоядерний гранулоцит**

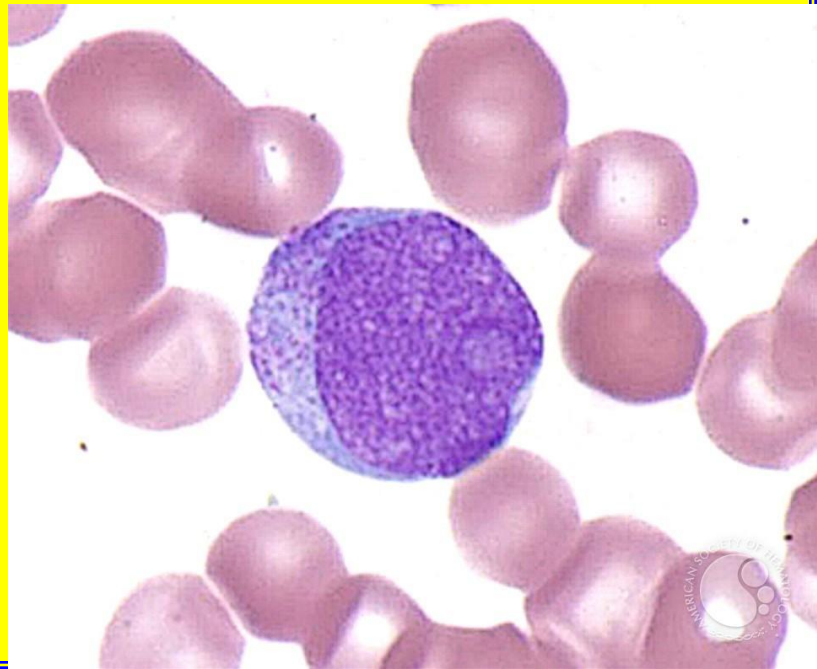
**Процеси, що відбуваються по мірі дозрівання гранулоцитів:**

- ❖ зменшення розмірів клітини**
- ❖ зміна форми їхніх ядер** (*від круглої до сегментованої*)
- ❖ зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення**
- ❖ накопичення та зміна вмісту гранул у цитоплазмі** (*поступове збільшення кількості специфічних гранул*)

# Процеси, що відбуваються по мірі дозрівання гранулоцитів (2):

- ❖ втрата здатності до поділу
- ❖ збільшення рухливості клітин
- ❖ придбання різноманітних рецепторів плазмолемі, які забезпечують виконання головних функцій клітин (*фагоцитоз, хемотаксис та ін.*).

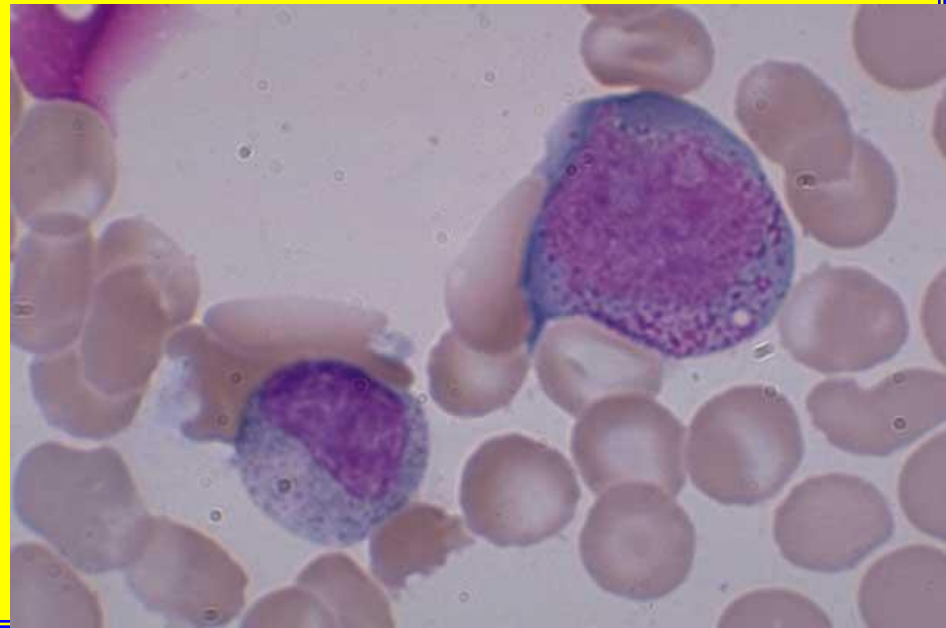
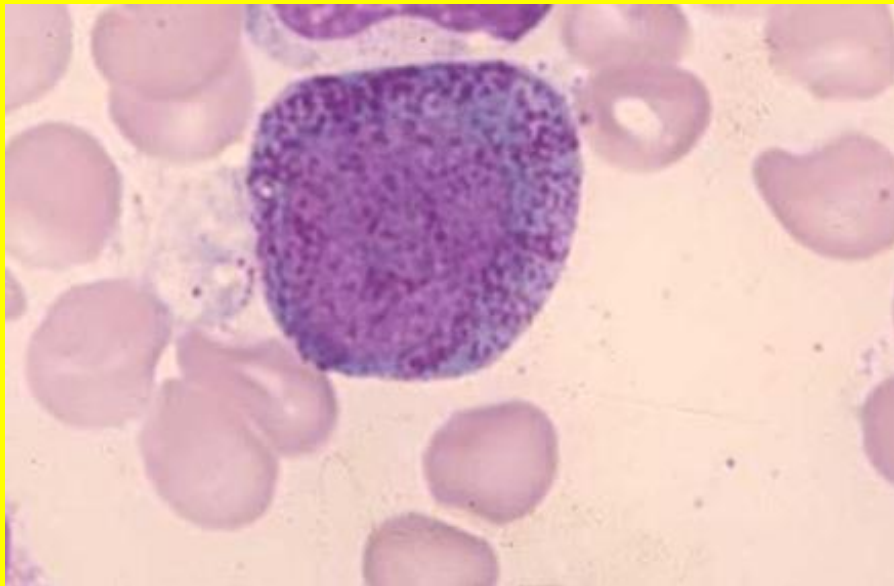
**Мієлобласт** – діаметр 15-20 мкм. Ядро кругле червоно-фіолетового кольору з нежно-сітчатою структурою хроматину та 2-5 ядечцями синьо-блакитного кольору, займає більшу частину клітини (7:1; 4:1), вузкий обідок яскраво-синьої (базофільної) цитоплазми з незначною кількістю червоної (азурофільної) зернистості. *Цитохімічно* – позитивна реакція на мієлопероксидазу.



**Промієлоцит** – найбільш велика клітина ( $d=25$  мкм).

Овальне світло-фіолетове ядро, яке розміщене по центру або ексцентрично; хроматин дрібно-сітчатий з потовщеними ділянками; ядерця нечіткі. Цитоплазма блакитного кольору з перинуклеарною зоною просвітлення та рясною азурофільною червоно-фіолетовою зернистістю, яка нашаровується на ядро.

Ядерно-цитоплазматичний індекс  $5 : 1; 2 : 1$ .



На початкових етапах розвитку промієлоцита еозинофільні гранули містять велику кількість базофільної речовини, яка поглинає лужну (синю) фарбу, тому більшість гранул забарвлюються у брудно-синій колір. При крупній базофільній зернистості у цитоплазмі промієлоцита, яка нерідко вкриває й ядро, його можна помилково віднести до базофільного типу, а при крупній еозинофільній зернистості - до еозинофільного.

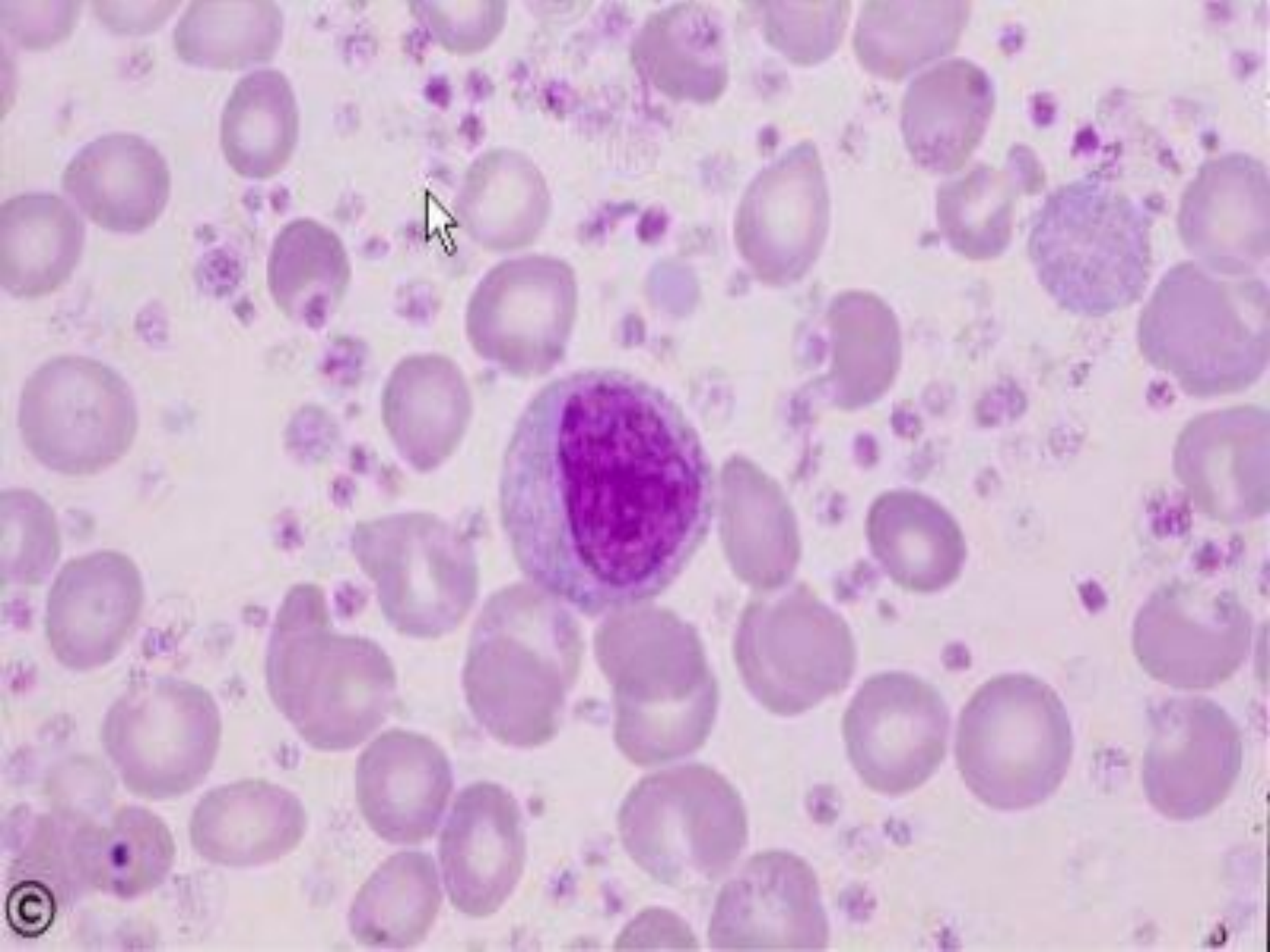


З метою запобігання помилок необхідно враховувати не лише забарвлення, а й розміри та форму гранул:

у клітинах **еозинофільного** ряду вони **правильної округлої форми** та **однакового розміру**, а у клітинах **базофільного** ряду розмір їх коливається **від дрібних точкових до крупних структур неправильної форми**, які розміщуються і на ядрі, і у цитоплазмі

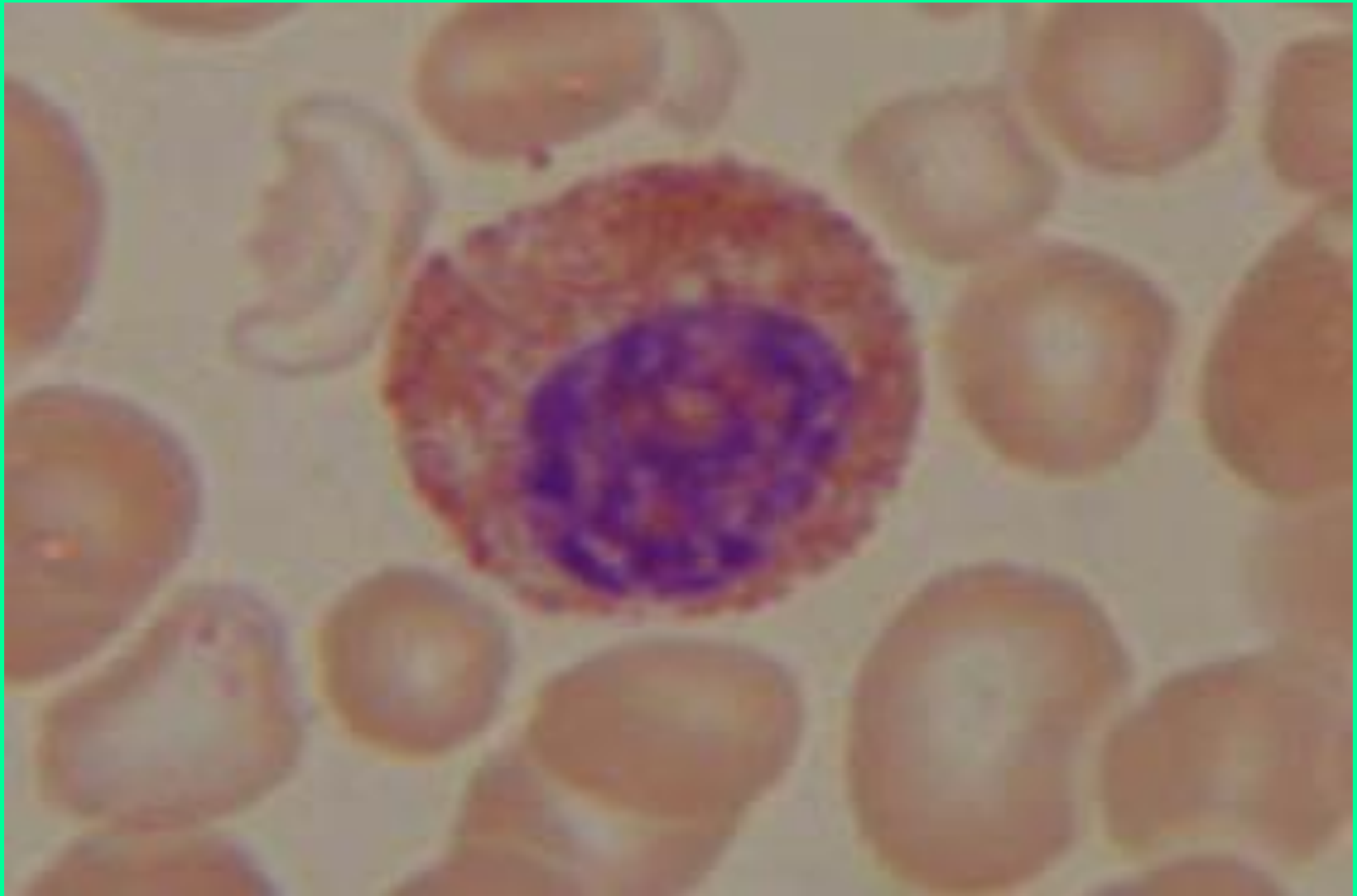
## **Нейтрофільний мієлоцит (12-18 мкм).**

Овальне (інколи з вдавленням) темно-фіолетове ядро у центрі або ексцентрично; хроматин грубий; ядерця відсутні. Цитоплазма блакитно-червона з ацидофільною та нейтрофільною зернистістю різних відтінків. Поряд з первинними з'являються вторинні (специфічні) гранули; чітка перинуклеарна зона просвітлення. Ядерно-цитоплазматичний індекс 3 : 1



## **Еозинофільний мієлоцит (12-18 мкм).**

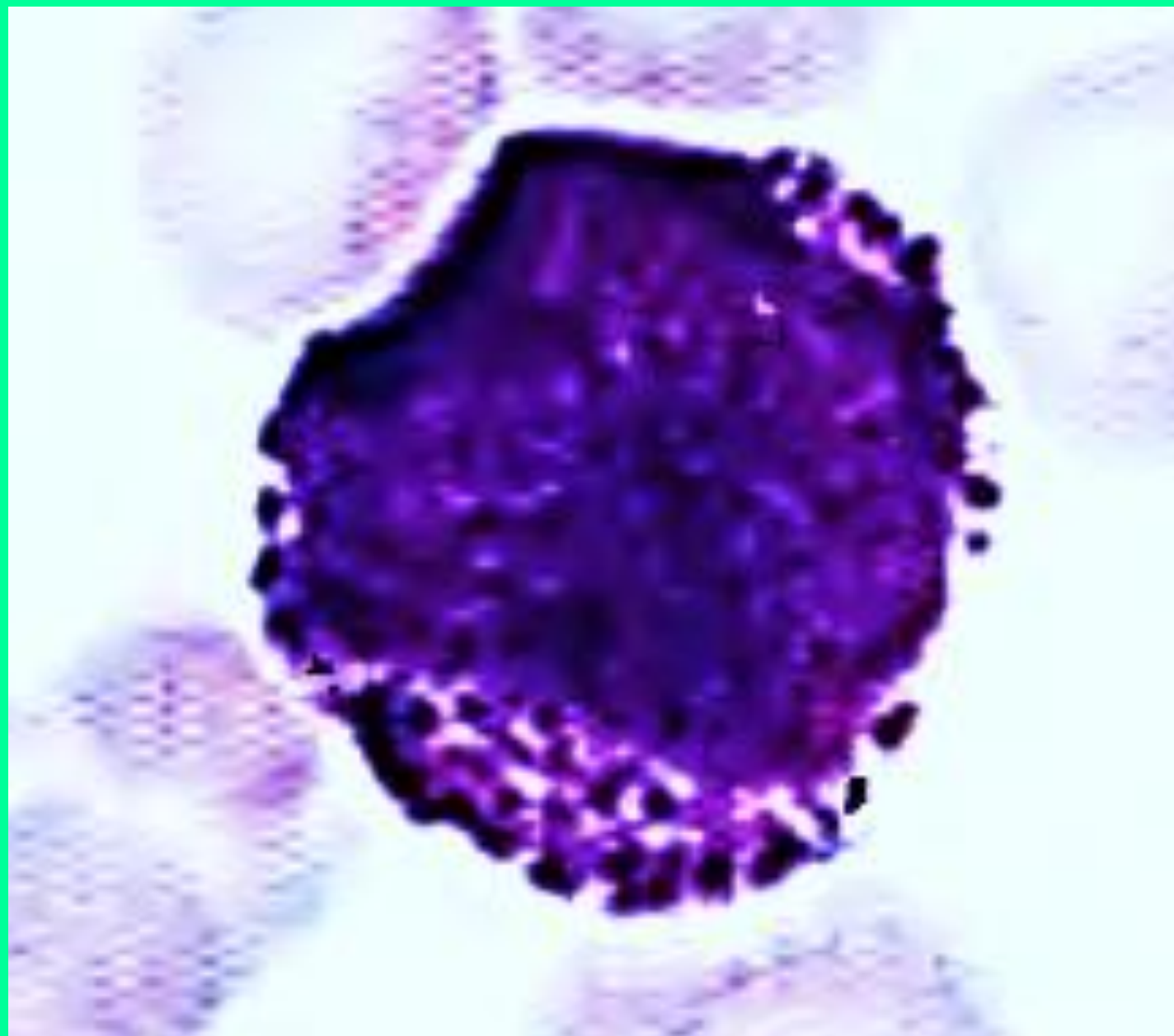
Овальне (іноді з вдавленням) червоно-пурпурне ядро у центрі або ексцентрично; хроматин грубий; ядерця відсутні. Цитоплазма рожево-синя з багато чисельними крупними округлими специфічними помаранчево-коричневими гранулами); може містити незначну кількість неспецифічних синіх гранул. Ядерно-цитоплазматичний індекс 3 : 1; 3 : 2.



**Базофільний мієлоцит** (12-15 мкм). Ядро схоже на ядро нейтрофільного мієлоцита, але відрізняється незначним набуханням. З цієї причини детальна структура ядра не чітка.

Окрім базофільної речовини у цитоплазмі можна зустріти незначну кількість коричнево-фіолетових ниток.

Зернистість відрізняється від зернистості зрілого базофілу більш різко вираженими коливаннями у відтінках кольору гранул (темно-синя, синя та синьо-рожева), яка розташовується у цитоплазмі та нашаровується на ядро



Розрізняють **материнські** (незрілі) та **дочірні** (зрілі) **мієлоцити**.

**Материнські** – це більш великі за розміром клітини, за морфологічними ознаками вони схожі до промієлоцитів; **дочірні** – більш дрібні, які утворюються у результаті поділу та дозрівання материнських форм.

**Дочірній мієлоцит – остання клітина гранулоцитарного ряду, яка здатна до поділу (!!!)**



# Нейтрофільний метамієлоцит –

10-16 мкм у діаметрі. Має бобовидне темно-пурпурне ядро, що розміщується у центрі; хроматин грубий, нерівномірний, грудочко-подібний; ядерця відсутні.

Цитоплазма рожево-блакитного кольору з рясною дрібною азурофільною червоно-фіолетовою зернистістю.

Ядерно-цитоплазматичний індекс  
7 : 3; 1 : 1.

## **Еозинофільний метамієлоцит –**

10-16 мкм у діаметрі. Має бобовидне темно-пурпурне ядро, що розміщене у центрі; хроматин грубий, синьо-чорний, грудочко-подібний; ядерця відсутні. Цитоплазма рожево-блакитного кольору з багаточисельними гранулами червоно-помаранчевого кольору помірної інтенсивності.

Ядерно-цитоплазматичний індекс  
7 : 3; 1 : 1.

**Базофільний метамієлоцит** – 10-16 мкм у діаметрі. Має бобовидне темно-пурпурне ядро, що розміщене у центрі; хроматин грубий, синьо-чорний, грудочко-подібний; ядерця відсутні. Цитоплазма рожево-блакитного кольору з нечисельними крупними гранулами синьо-чорного кольору. Ядерно-цитоплазматичний індекс 7 : 3; 1 : 1.

**Паличкоядерний нейтрофіл** – 10-16 мкм у діаметрі. Ядро у вигляді прямої або зігнутої палички темно-фіолетового кольору з однаковим діаметром по всій довжині, розміщене по центру; хроматин грубий, конденсований, глибокий; ядерця відсутні. Цитоплазма рожевого кольору зі значною пилоподібною нейтрофільною синьо-фіолетовою зернистістю.

Ядерно-цитоплазматичний індекс 1 : 1;  
1 : 2.

**Паличкоядерний еозинофіл** – 10-16  
мкм у діаметрі.

Ядро у вигляді прямої або зігнутої палички темно-фіолетового кольору з однаковим діаметром по всій довжині, розміщене по центру; хроматин грубий, конденсований, глибокчатий; ядерця відсутні.

Цитоплазма рожевого кольору з багаточисельними помаранчево-червоними гранулами.

Ядерно-цитоплазматичний індекс 1:1;1:2.

**Паличкоядерний базофіл** – 10-16 мкм у діаметрі.

Ядро у вигляді прямої або зігнутої палички темно-фіолетового кольору з однаковим діаметром по всій довжині, розміщене по центру; хроматин грубий, конденсований, глибокий; ядерця відсутні.

Цитоплазма рожево-блакитного кольору з нечисельними крупними синьо-фіолетовими та синьо-чорними гранулами. Ядерно-цитоплазматичний індекс 1:1; 1:2.

**Сегментоядерний нейтрофіл** – 10-15  
мкм у діаметрі.

Сегментне темно-фіолетове ядро,  
розміщене в центрі клітини, складається  
з 2-5 сегментів з тонкими перемичками;  
хроматин конденсований, щільно-  
компактний; ядерець немає.

Цитоплазма синьо-рожевого кольору з  
рясною пілоподібною нейтрофільною  
рожево-фіолетовою зернистістю.

Ядерно-цитоплазматичний індекс 1:3;1:5.

## **Сегментоядерний еозинофіл – 10-15**

мкм у діаметрі. Сегментне темно-фіолетове ядро, розміщене в центрі клітини, складається з 2 (рідше з 3) сегментів з тонкою перемичкою; хроматин конденсований, щільно-компактний; ядерець немає.

Цитоплазма рожевого кольору з багато чисельними крупними круглими помаранчево-червоними гранулами.

Ядерно-цитоплазматичний індекс  
1:3;1:5.

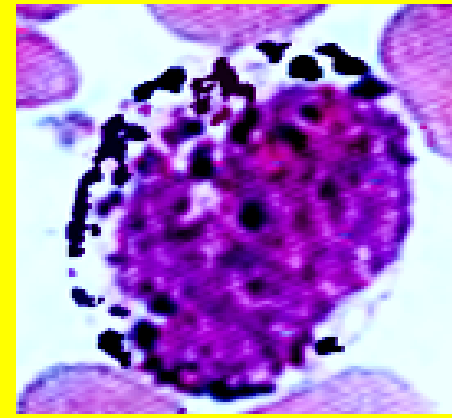
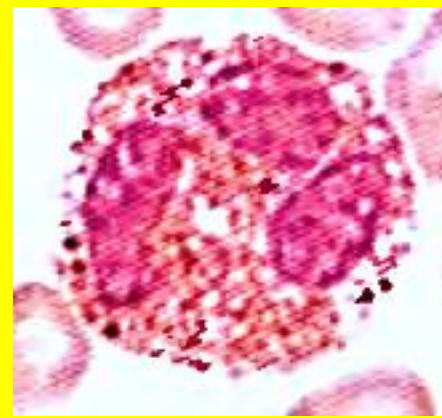
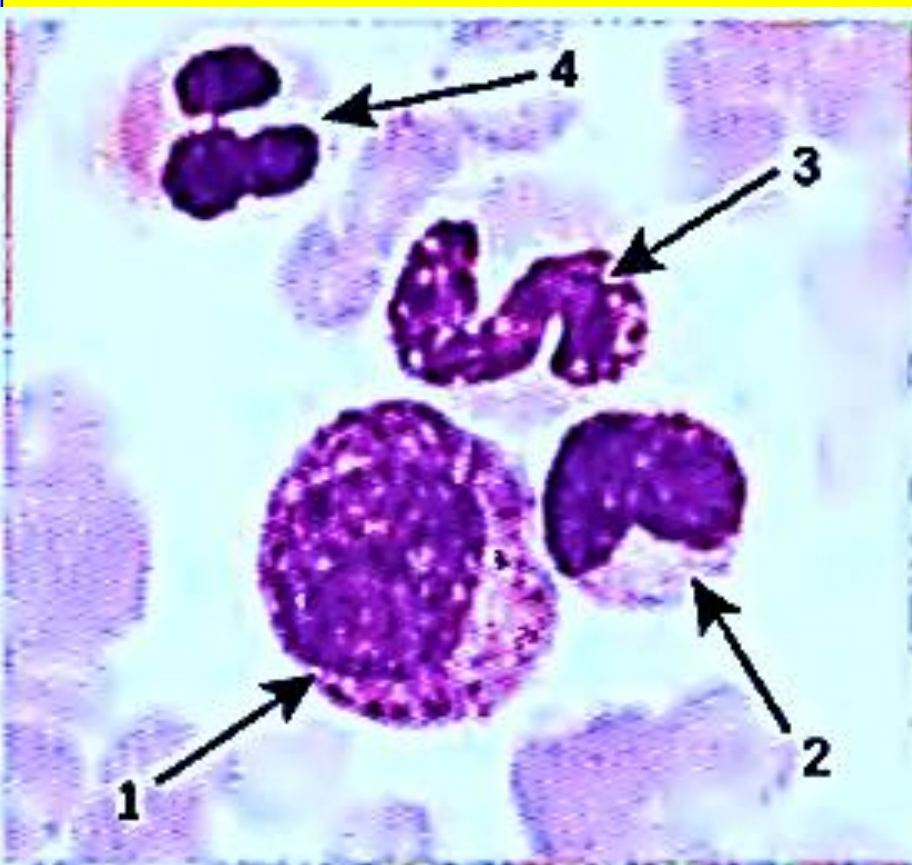


**Сегментоядерний базофіл** – 10-16 мкм  
у діаметрі.

Сегментне темно-пурпурне ядро,  
розміщується в центрі, складається  
звичайно з 2 сегментів та перемички;  
хроматин конденсований, щільно-  
компактний; ядерця відсутні.

Цитоплазма рожево-блакитна з  
незначною кількістю крупних темних  
синьо-чорних гранул. Ядерно-  
цитоплазматичний індекс 1 : 3; 1 : 5.

**Мієлоцит (1), метамієлоцит (2), паличкоядерний (3) та сегментоядерний нейтрофіли (4).**



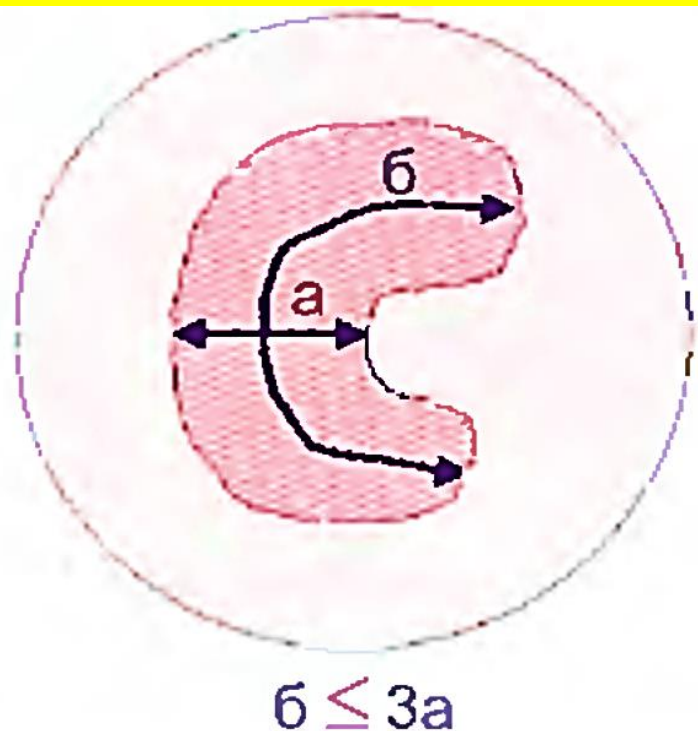
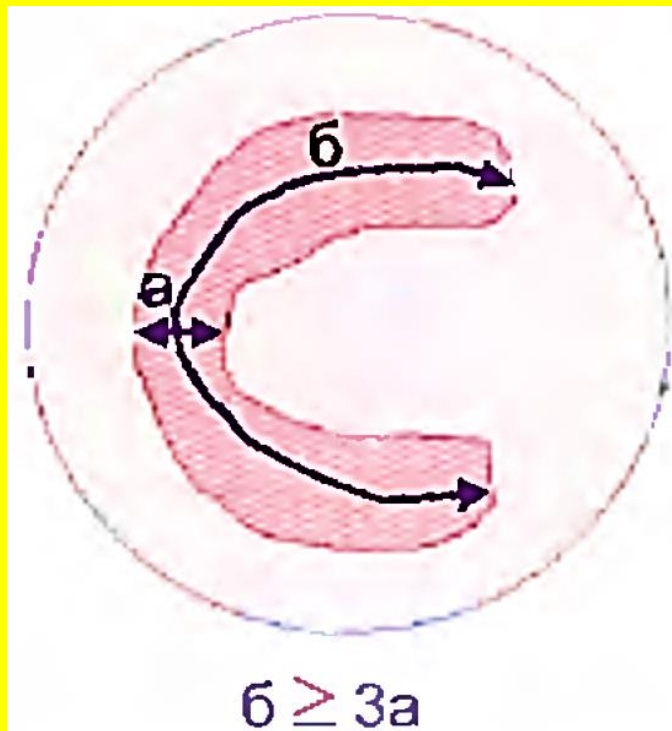
**Сегментоядерні  
еозинофіл і базофіл**

# Диференціація мієлоцита з вдавлюванням у ядрі від метамієлоциту

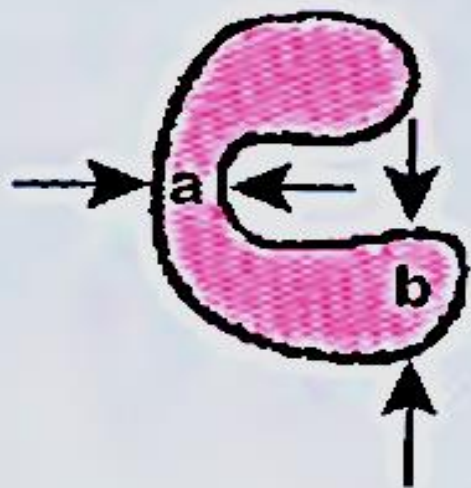
Подумки округляємо ядро та ставимо його у центр. У мієлоцита вдавлювання у ядрі не досягає центру. У метамієлоцита вдавлювання більш виражене та стикається з ймовірним центром ядра або виходить за його межі.



**Відмінність метамієлоцита від паличкоядерних гранулоцитів** полягає в тому, що у метамієлоцита діаметр ядра укладається в довжині ядра до 3 разів, а у паличкоядерних гранулоцитів - більше 3 разів.



У сегментоядерних гранулоцитів (на відміну від паличкоядерних) ядро складається з 2-5 сегментів і хроматинових містків, товщина яких менше  $\frac{1}{3}$  товщини ядерного сегмента.



$$a \geq \frac{1}{3} b$$

**паличкоядерный  
нейтрофил**

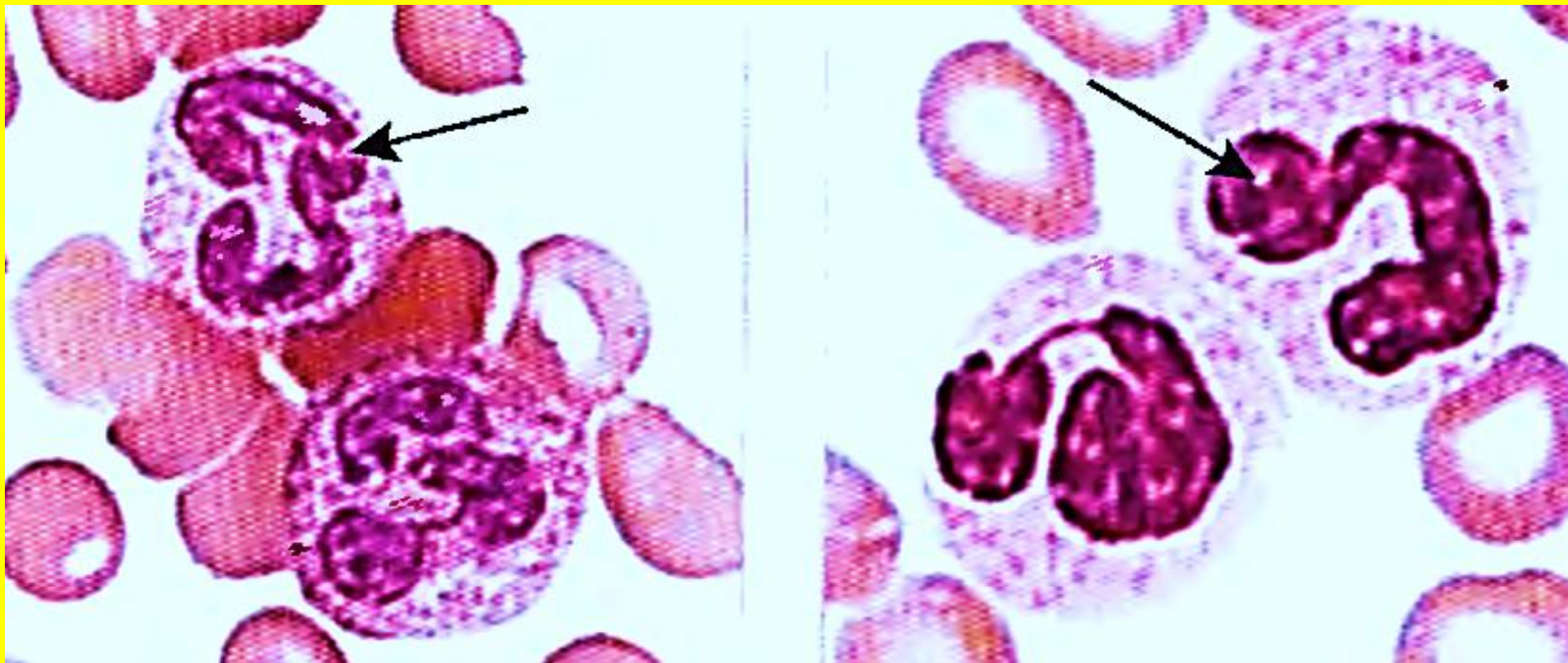
$$a < \frac{1}{3} b$$

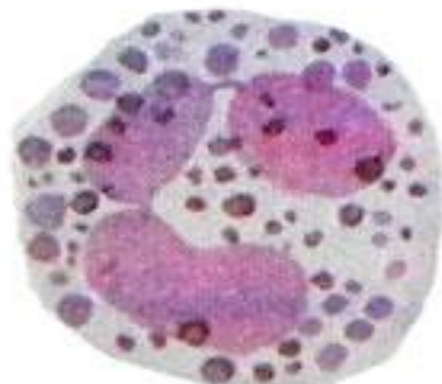
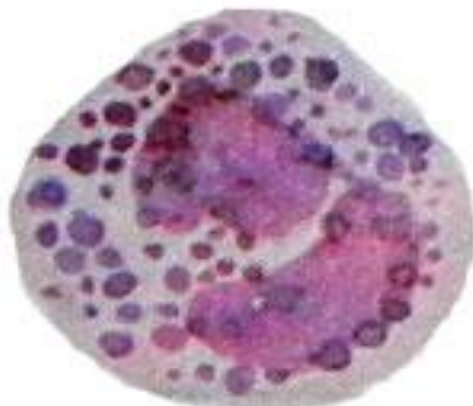
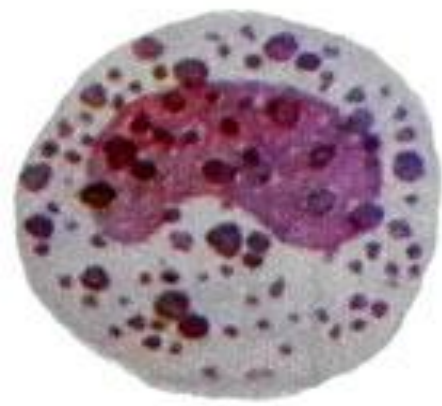
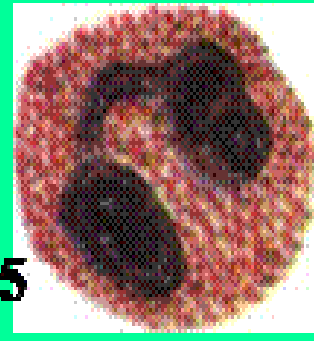
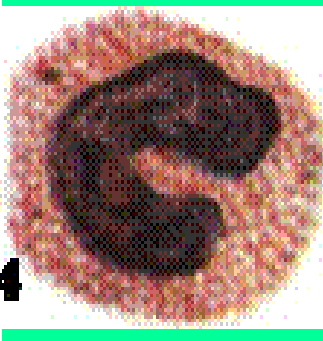
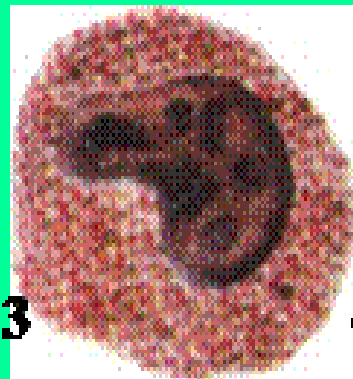
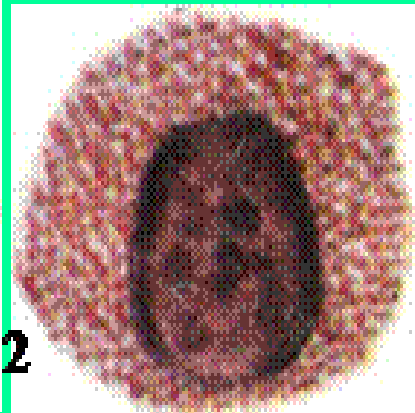
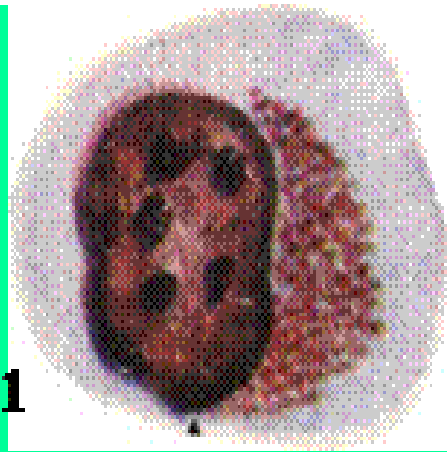
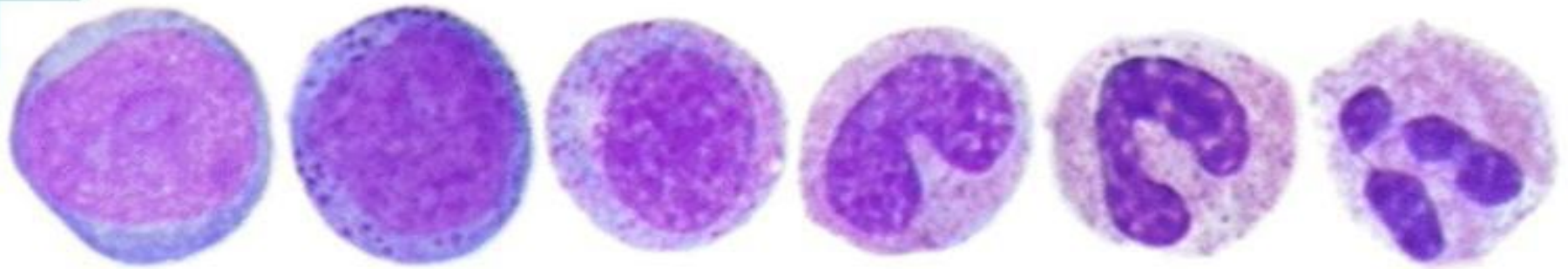
**сегментоядерный  
нейтрофил**

a – диаметр ядерного мостика  
b – диаметр ядерного сегмента

**Якщо ядро має Т-або Y-подібну форму, представлену у вигляді вузла або нашаровання сегментів, клітину відносять до сегментоядерних.**

**Подібні ситуації зустрічаються переважно серед сегментоядерних нейтрофілів.**





## Види гранулоцитарних гранул:

- Азурофільні (первинні) - різновид лізосом; містять типові для них гідролітичні ферменти -  $\beta$ -глюкуронідазу, кислу протеазу, кислу фосфатазу, арил-сульфатазу, кислу  $\beta$ -гліцерофосфат-дегідрогеназу та колагенази. Крім того, вони містять мієлопероксидазу і лізоцим (муромідазу), які чинять бактерицидну дію.
- По мірі дозрівання клітини їх число зменшується; в зрілих нейтрофілах їх 10-20% від загального числа гранул.



# Види гранулоцитарних гранул:

- **Специфічні нейтрофільні (вторинні)**

**гранули** - їх кількість зростає по мірі спеціалізації клітини і в зрілих нейтрофілах становить 80-90% від загального числа гранул.

- Вони мають округлу, овальну або гантелеподібну форму. У них немає лізосомальних ферментів і пероксидази, але є лужна фосфатаза, основні катіонні білки, фагоцитіни, лактоферин, лізоцим, амінопептидази.

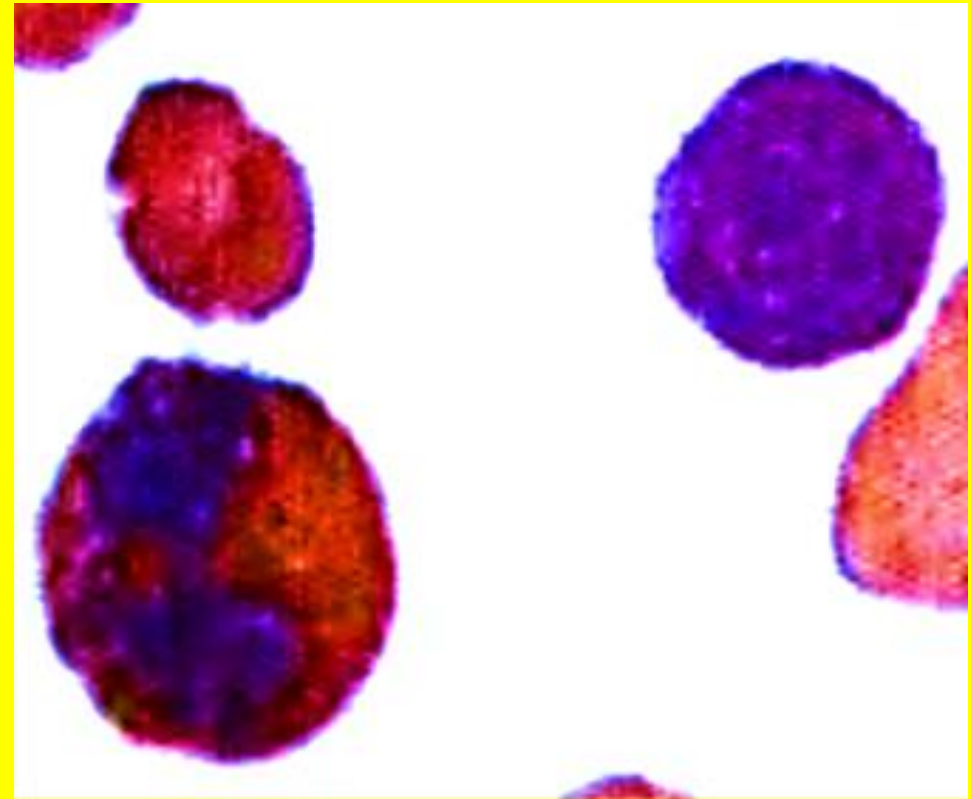
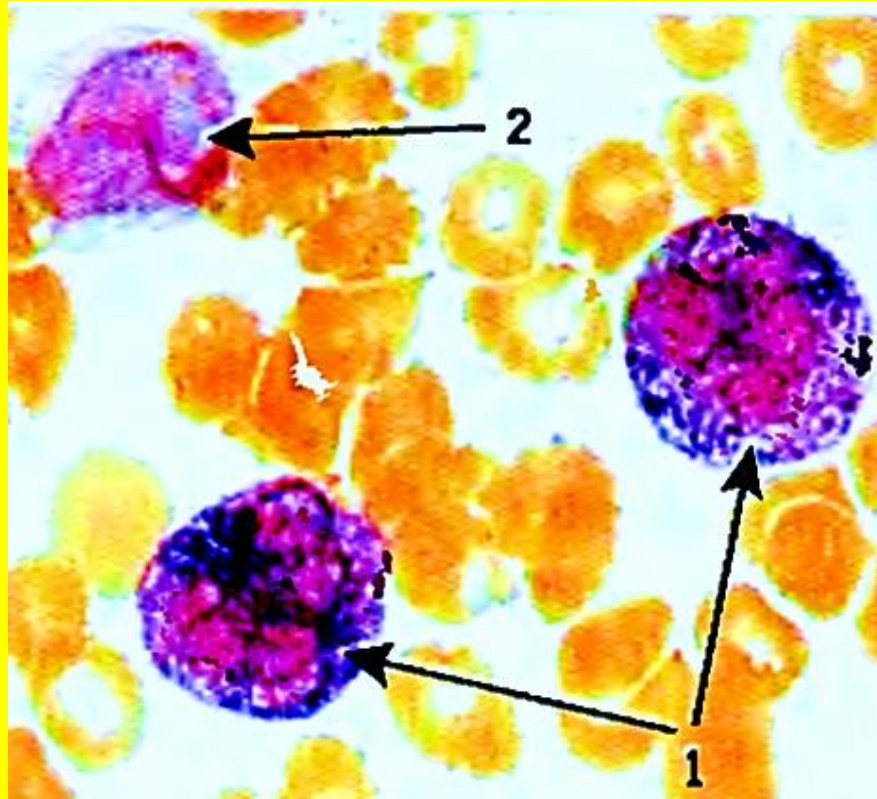
# Види гранулоцитарних гранул:

Тому, у якості маркерів специфічних нейтрофільних гранул можуть використовуватися лужна фосфатаза і катіонні білки, а первинних азурофільних гранул кисла фосфатаза і мієлопероксидаза.

# Цитохімічні маркерні реакції

лужна  
фосфатаза

мієлопероксидаза



	Мієло- бласт	CD33 CD13 <b>CD15</b>	Чіткі ядерця
	Проміє- лоцит	CD33 CD13 <b>CD15</b>	Первинні гра- нули (лізосоми)
	Мієло- цит	CD33 CD13 <b>CD15</b> ; <b>CD45</b> <b>CD14 CD11b</b>	Вторинні (специфічні) гранули
	Метаміє- лоцит	CD33 CD13 <b>CD15</b> та <b>CD16</b>	Бобовидне ядро
	Паличко- ядерний	CD33 CD13 <b>CD15</b> CD16	Паличковидне ядро
	Сегмен- тоядерн.	CD33 CD13 <b>CD15</b> CD16	Сегментне ядро

# Поверхневі маркери

- CD11b - інтегрин адгезії з ендотелієм
- CD13 - антиген мієлоїдних клітин
- CD14 - глікозил-фосфатидил-інозитол-пов'язаний білок-корцептор, розпізнає бактеріальні ЛПС
- CD15 (дисахарид) - бере участь в хемотаксисі та фагоцитозі
- CD16 - низькоафінний Fc-рецептор
- CD33 - сімейство імуноглобулінів; внутрішньоклітинна ділянка залучена в процес інгібування клітинної активності (апоптоз клітин при ГМЛ)

# Поверхневі маркери

- CD45 - загальний лейкоцитарний антиген (тирозинова протейнфосфатаза C - компонент сигнальних шляхів)
- CD59 - інгібітор мембрано-атакуючого комплексу (протектину), регуляторний білок системи комплементу.
- CD90 - опосередковує адгезію лейкоцитів
- CD117 - цитокіновий рецептор фактора росту стовбурових клітин, тирозинкіназа (активація сигнального шляху клітинного виживання, проліферації і диференціації)