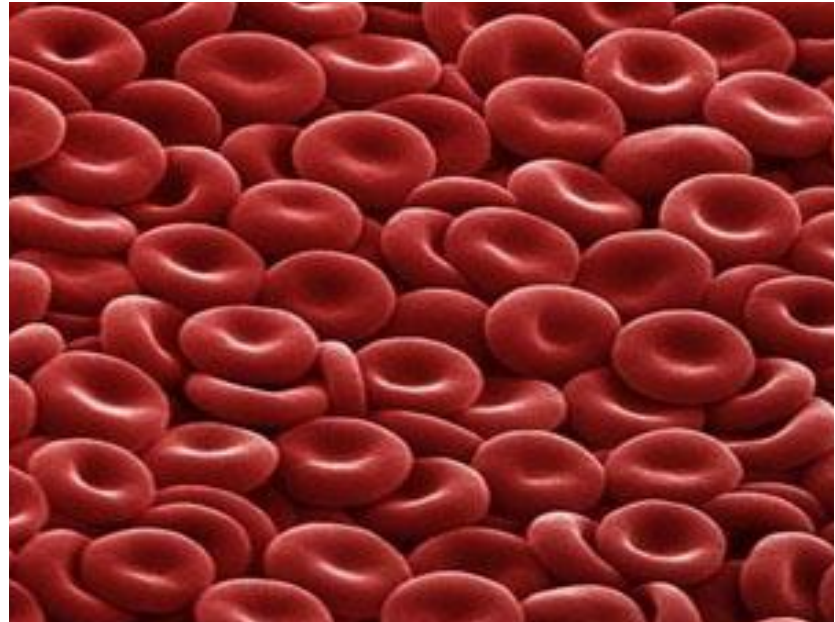


ОСНОВЫ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 16

- Кровь



Гайдуков Александр Евгеньевич
МФТИ 2017

Функции крови

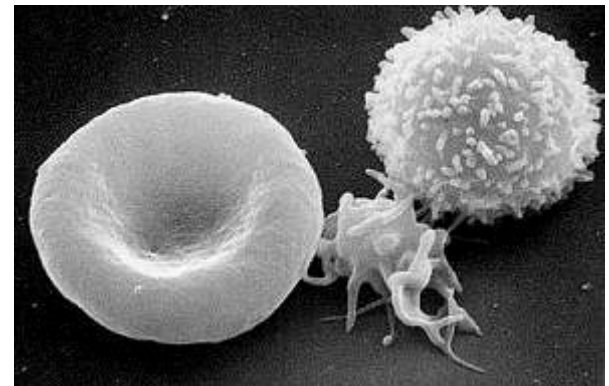
Транспортная:

переносит питательные вещества и продукты жизнедеятельности клеток, дыхательные газы (O_2 и CO_2), витамины, гормоны, ферменты и др.

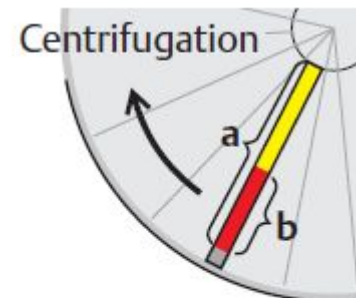
Терморегуляторная: перераспределение тепла в организме

Защитные:

- гемостаз (предотвращение кровопотери);
- иммунитет.



Состав крови



$$\text{Hematocrit (Hct)} = b/a$$

($L_{\text{RBC}}/L_{\text{Blood}}$)

ГЕМАТОКРИТ –
доля объема крови, занимаемая
форменными элементами
(в основном эритроцитами)

Буферные системы крови

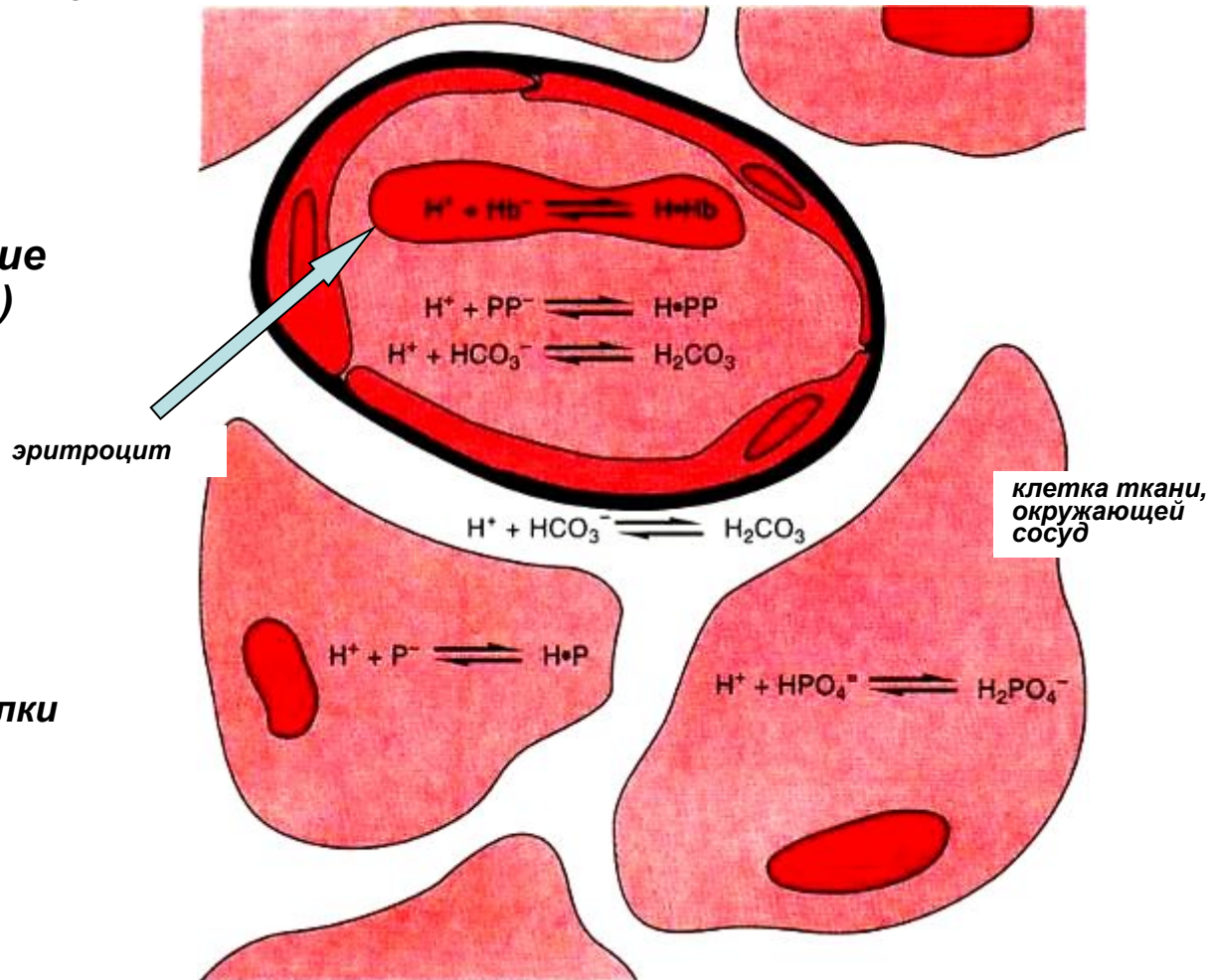
pH плазмы = 7.3 - 7.4

1. Бикарбонатный буфер

2. Белковый буфер (включая буферное действие гемоглобина эритроцитов)

3. Фосфатный буфер

P и PP : белки
(proteins)



За кислeние крови – ацидоз, защeлaчивание – алкалоз

Состав крови

Кровь:
7-8% массы тела

ПЛАЗМА
КРОВИ

55%

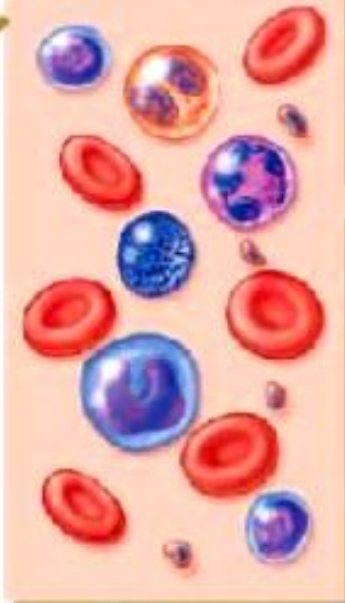
Белки 7%

Вода
91,5%

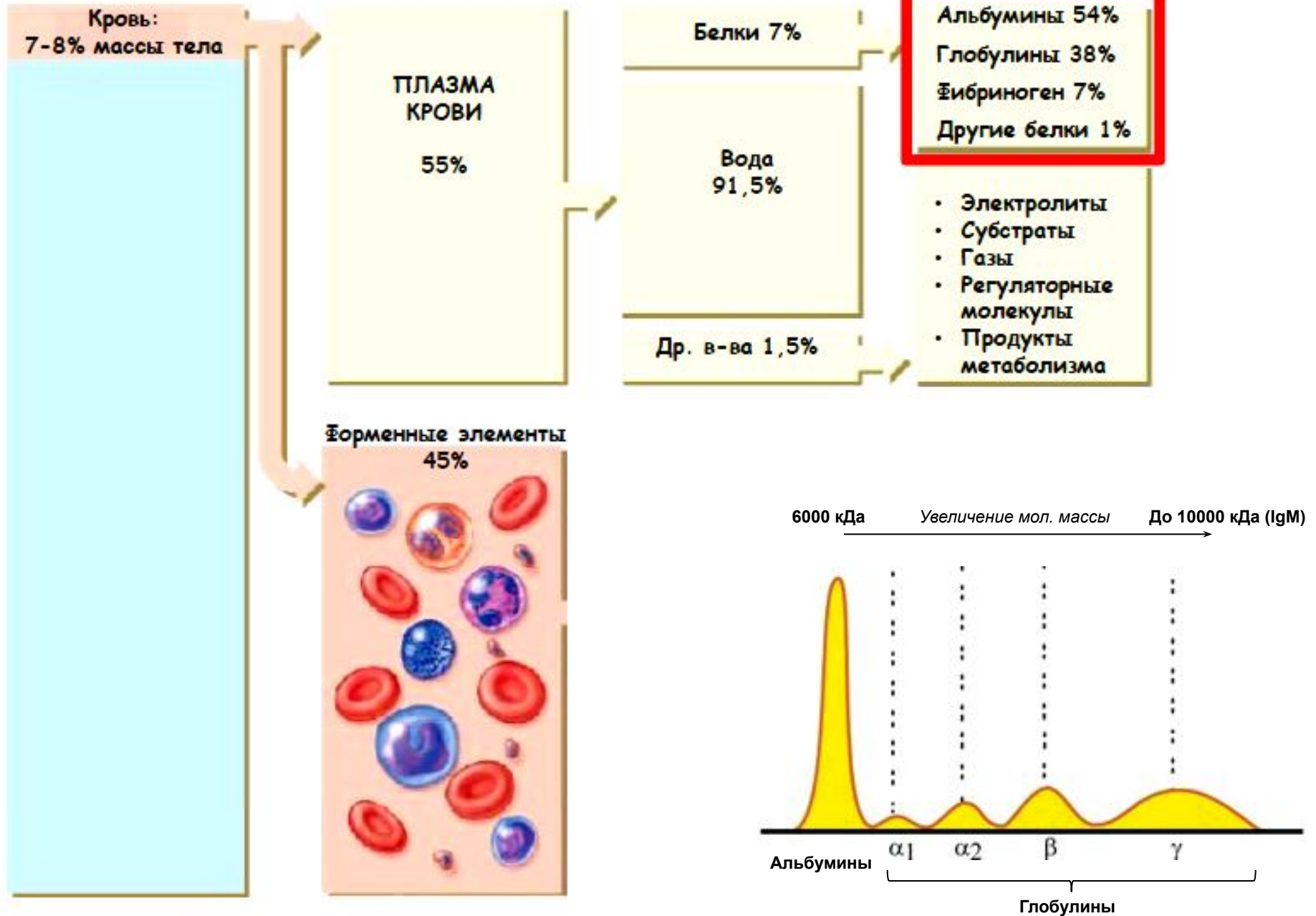
Др. в-ва 1,5%

- Электролиты
- Субстраты
- Газы
- Регуляторные молекулы
- Продукты метаболизма

Форменные элементы
45%



Состав крови



Функции белков плазмы крови:

- ❑ Создание онкотического давления
- ❑ Буферная
- ❑ Транспорт веществ: специфические и неспецифические переносчики
- ❑ Свертывание крови и фибринолиз
- ❑ Иммунитет

Белки –специфические переносчики гормонов:

- кортикостероидсвязывающий глобулин
- прогестеронсвязывающий глобулин
- секс-стероидсвязывающий глобулин;
- тироксинсвязывающий глобулин
- и др.

Высокоаффинное связывание гормонов:
 $K_a \sim 10^8 - 10^9 \text{ M}^{-1}$

Основной белок плазмы крови – альбумин (40-45 г/л)

Функции:

- создание 80% онкотического давления,
- транспорт веществ (кальция, жирных кислот, билирубина, токсинов, неспецифическое связывание гормонов, $K_a \sim 10^4 \text{ M}^{-1}$);
- белковый резерв организма (синтез в печени: 15 г/сутки; время полужизни: 10-15 суток)

Состав крови

Кровь:
7-8% массы тела

ПЛАЗМА
КРОВИ

55%

Белки 7%

Альбумины 54%

Глобулины 38%

Фибриноген 7%

Другие белки 1%

Вода
91,5%

Др. в-ва 1,5%

- Электролиты
- Субстраты
- Газы
- Регуляторные молекулы
- Продукты метаболизма

Форменные элементы
45%

В 1 мм³ крови

Тромбоциты
200-300 тыс.

Лейкоциты
5-10 тыс.

Эритроциты
4,5 - 5 млн

Нейтрофилы
60-70%

Лимфоциты
20-25%

Моноциты
3-8%

Эозинофилы
2-4%

Базофилы
0,5-1%

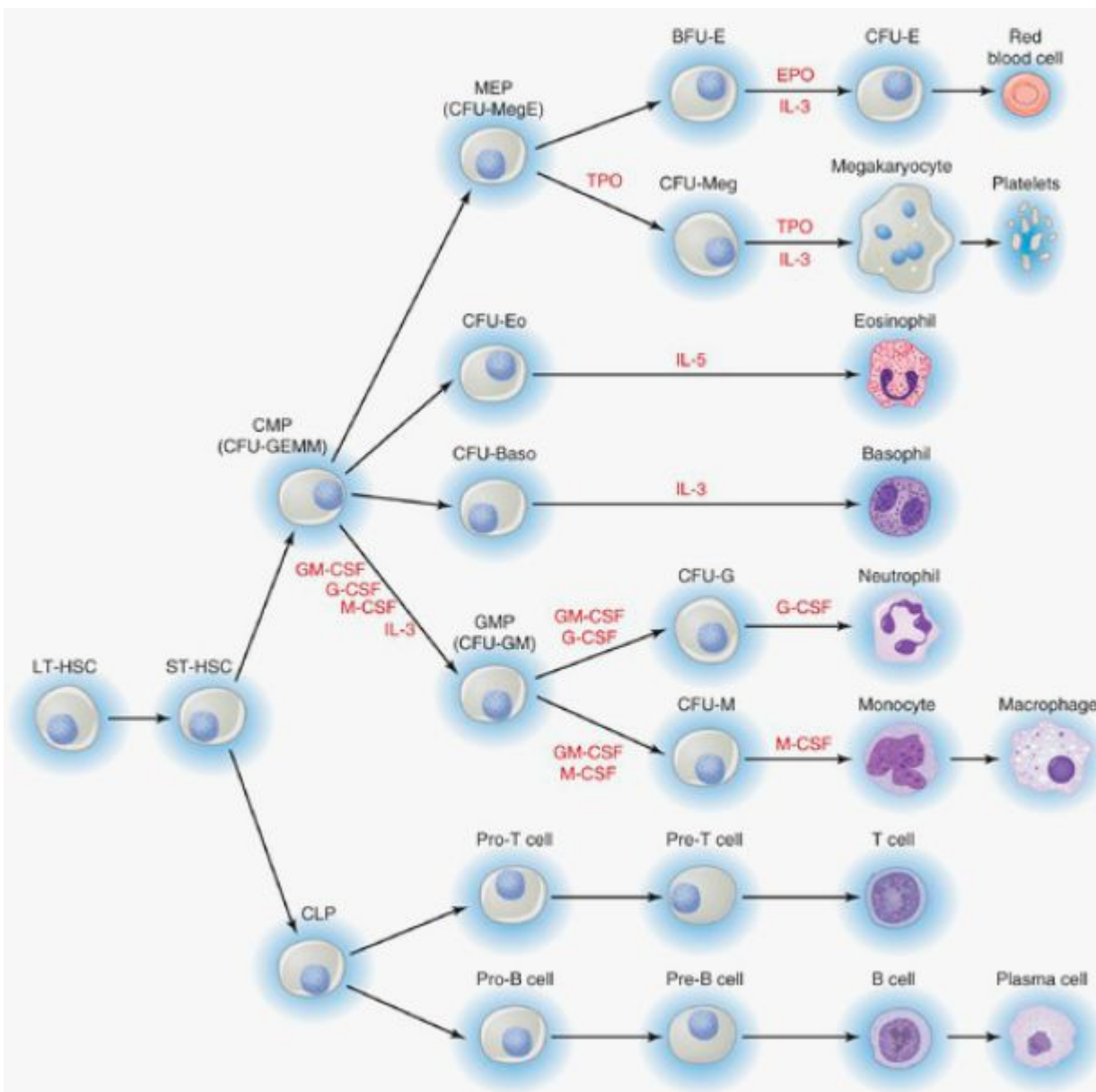
2 типа гранул
(пероксидаза,
коллагеназа,
лизосом.
Ферменты)

T → клеточный
B → гумор. (Ab)

Фагоцитоз,
презентация
Ag

Major basic
protein

IL-4 → B-
лимфоциты
(IgE)



Hematopoietic lineages. BFU-E, burst-forming unit–erythroid; CFU, colony-forming unit (with the suffixes -Baso [basophilic], -E [erythroid], -Eo [eosinophil], -G [granulocyte], -GEMM [granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte], -GM [granulocyte-macrophage], -M [macrophage], -Meg [megakaryocyte], and -MegE [megakaryocyte-erythroid]); CLP, common lymphoid progenitor; CMP, common myeloid progenitor; CSF, colony-stimulating factor (with the prefixes G-[granulocyte], GM-[granulocyte-macrophage], and M- [macrophage]; EPO, erythropoietin; GMP, granulocyte-macrophage progenitor; IL-3 and IL-5, interleukins 3 and 5; LT-HSC, long-term hematopoietic stem cell; MEP, megakaryocyte-erythroid progenitor; ST-HSC, short-term hematopoietic stem cell; TPO, thrombopoietin.

Эритроциты

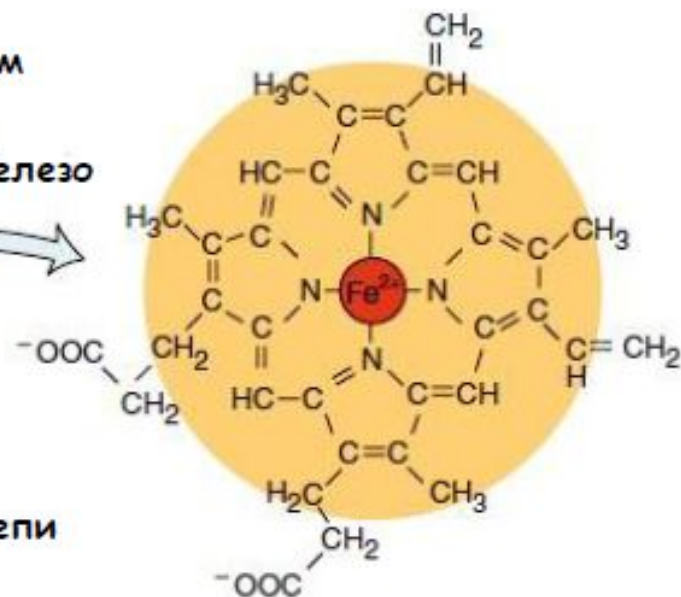
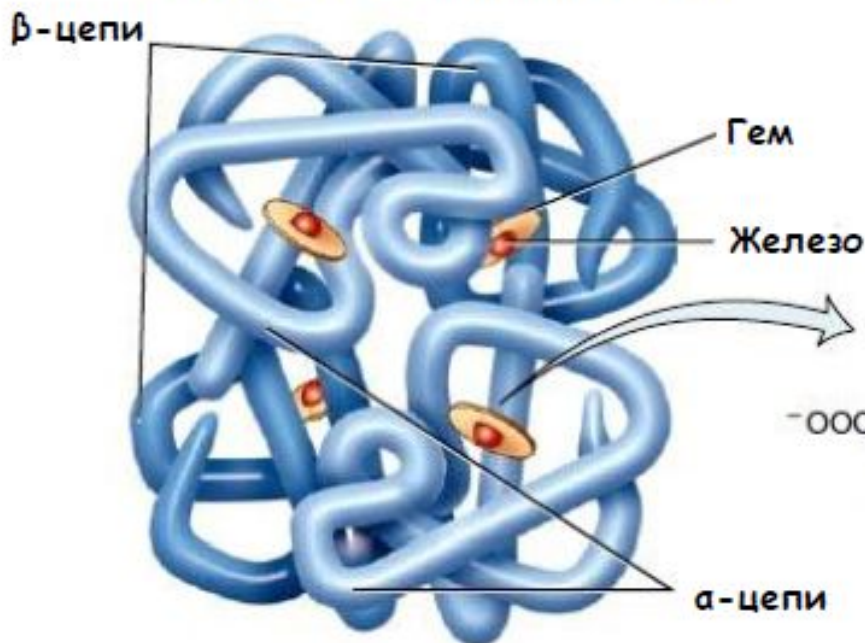
Внутреннее содержимое: раствор гемоглобина

(содержание гемоглобина в крови у мужчин 135—160 г/л,
у женщин 120—140 г/л)

В состав гемоглобина входят:

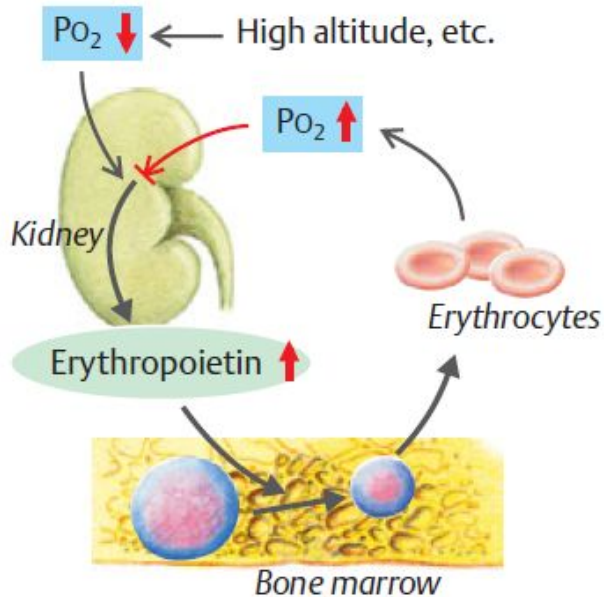
1. **ГЛОБИН** - 2 пары
полипептидных цепей
(у взрослого человека - $2\alpha+2\beta$)

2. **ГЕМ** - комплекс железа
с протопорфирином

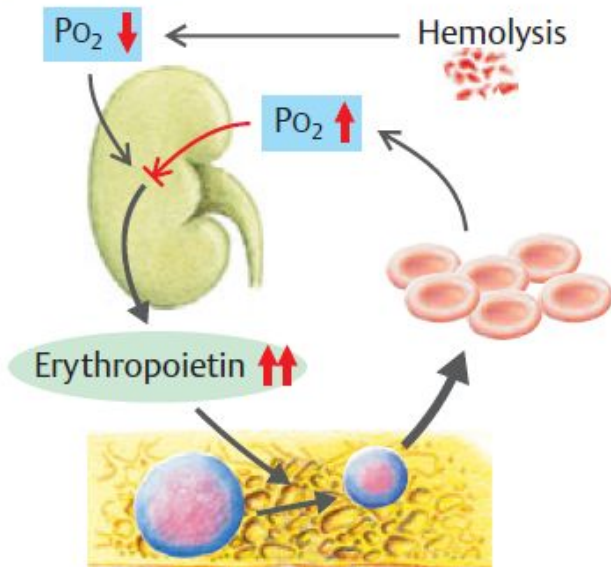


A. Regulation of RBC production

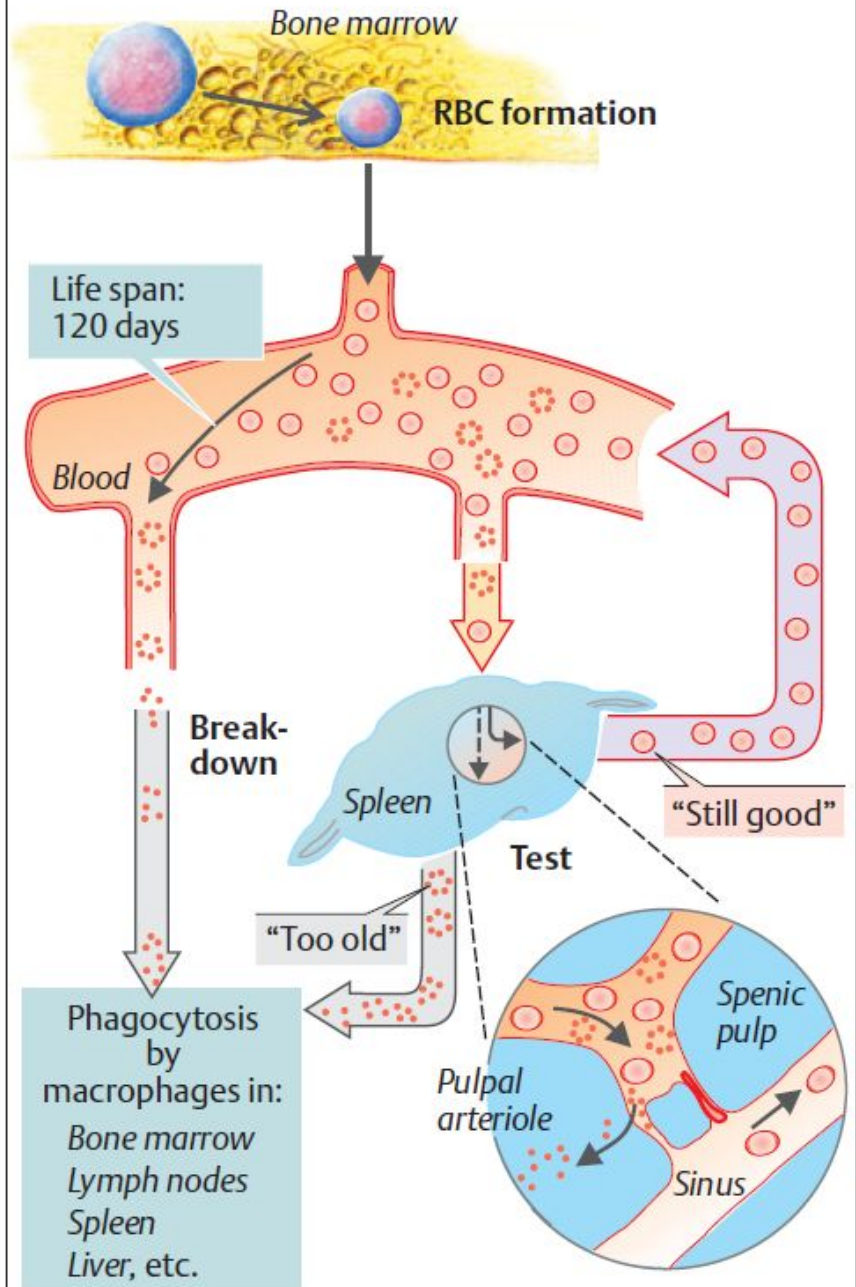
1 Hypoxia



2 Hemolysis



B. Life cycle of red blood cells

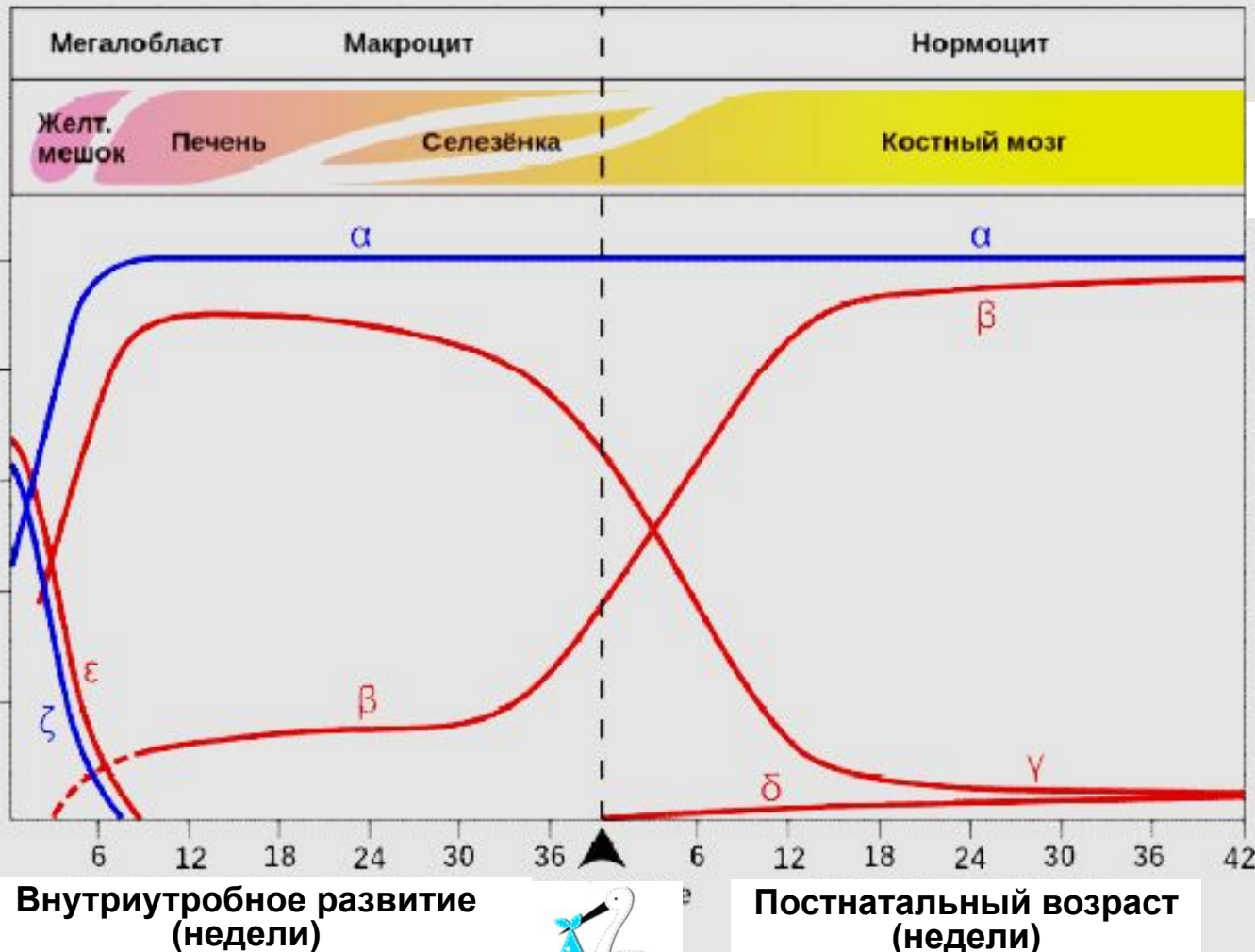


Изменение изоформного состава цепей глобина в ходе развития человека

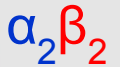
Циркулирующие
типы клеток

Органы
эритропоэза

Доля от общего кол-ва
глобиновых цепей



Гемоглобин
взрослого
человека
содержит



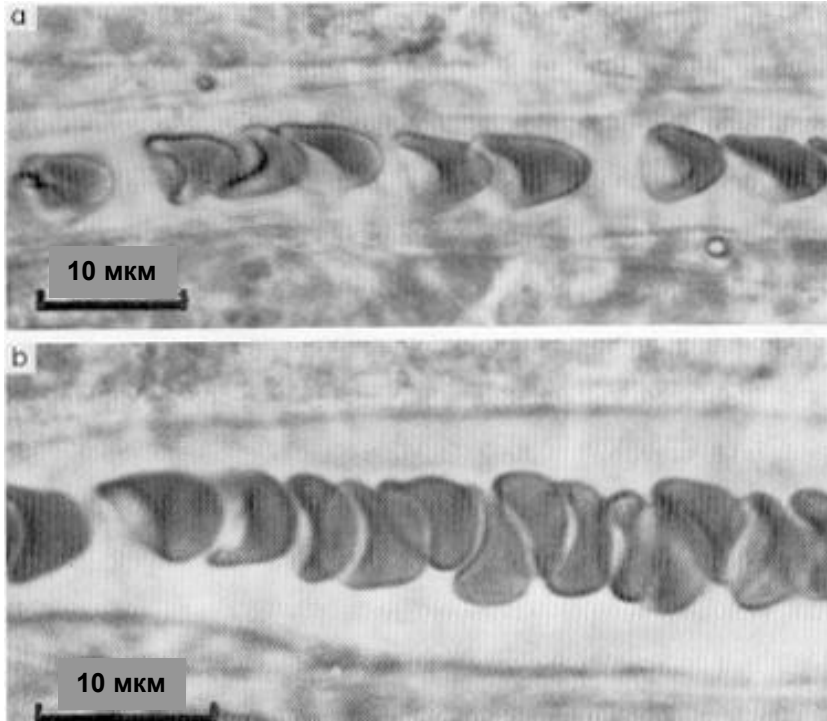
Гемоглобин плода обладает
более высоким сродством к O_2 ,
чем гемоглобин матери



РОЖДЕНИЕ

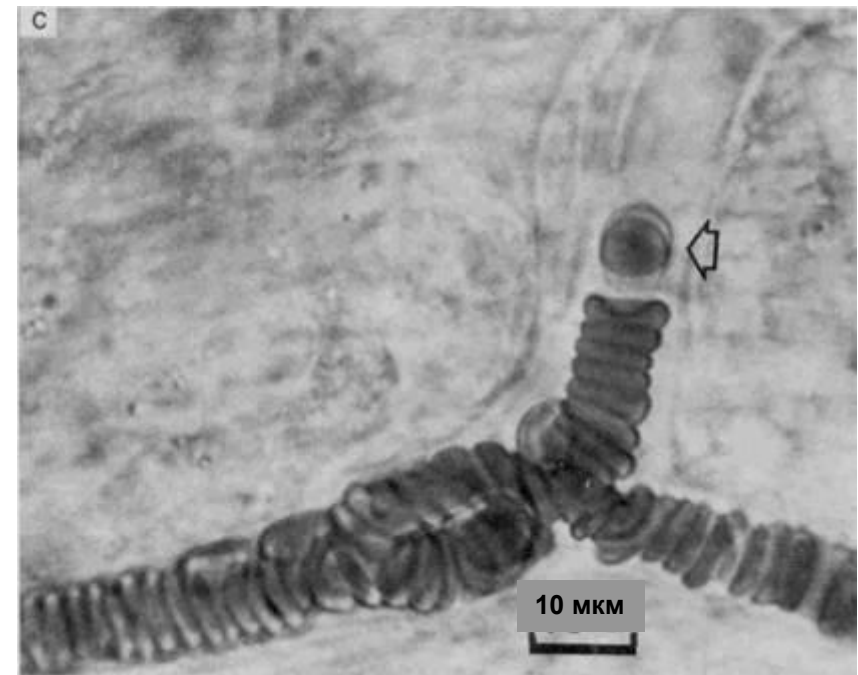
Микрореологические свойства эритроцитов, которые влияют на текучесть крови

СПОСОБНОСТЬ К ДЕФОРМАЦИИ



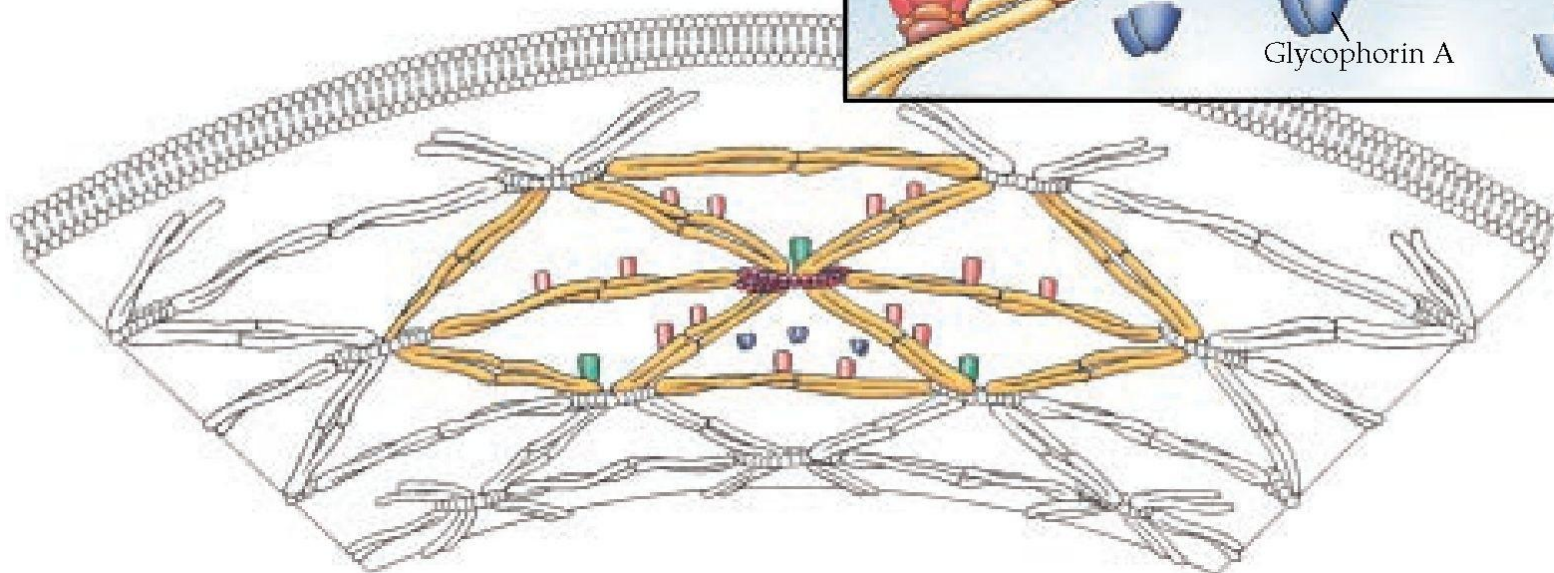
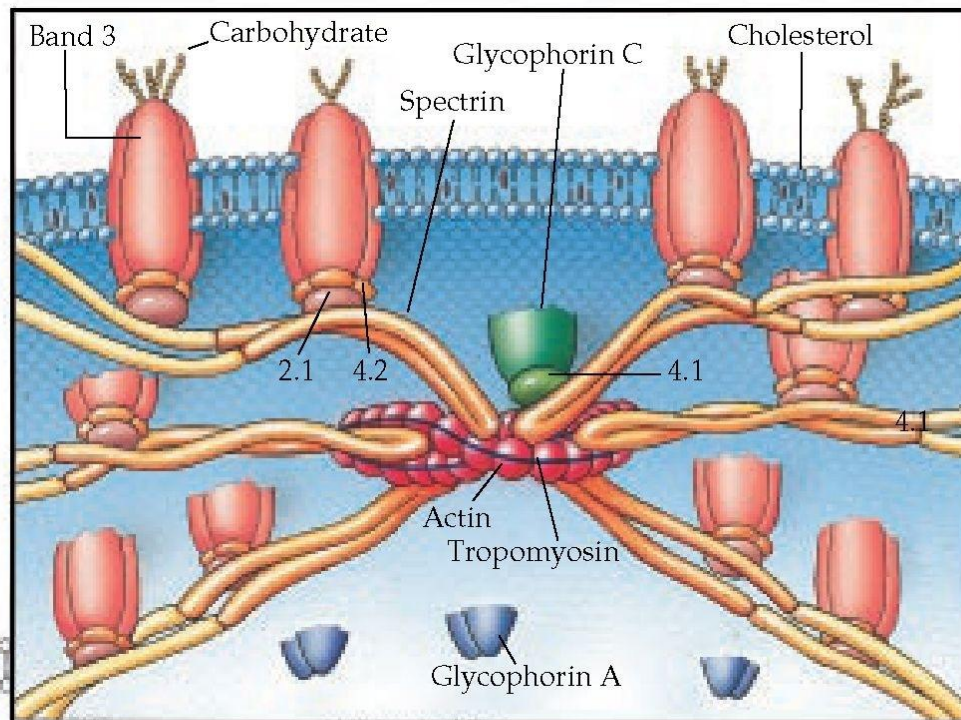
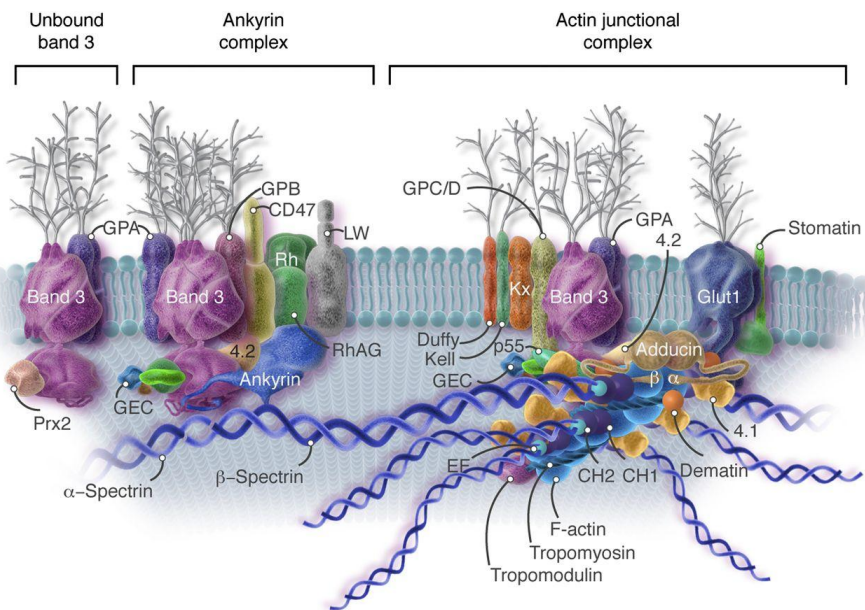
Уменьшение деформируемости эритроцитов служит одной из причин нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии, сахарном диабете и др. заболеваниях

СПОСОБНОСТЬ К АГРЕГАЦИИ



Агрегация эритроцитов происходит в основном в мелких посткапиллярных венах

ЦИТОСКЕЛЕТ ЭРИТРОЦИТА



В регуляции жидкого состояния крови участвуют ТРИ системы

Система гемостаза – образование сгустка крови:

- первичный гемостаз
(образование тромбоцитарного тромба)
- вторичный гемостаз
(свертывание крови)

Противосвертывающая система – предотвращение распространения тромба по кровеносному руслу

Система фибринолиза – растворение тромба после репарации тканей

Гемостаз инициируется повреждением эндотелия сосудов:

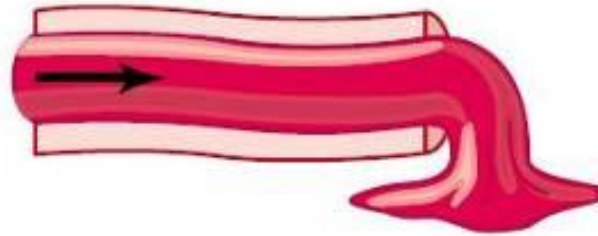
- механическим: травма, баллонная ангиопластика, острая гипертензия;
- химическим: гиперлипидемия, окисленные липопротеиды, продукты курения, свободные радикалы, токсические окислы;
- иммунологическим: специфические антитела против антигенов на поверхности клеток, эндотоксины, вирусы, цитокины - медиаторы воспаления.



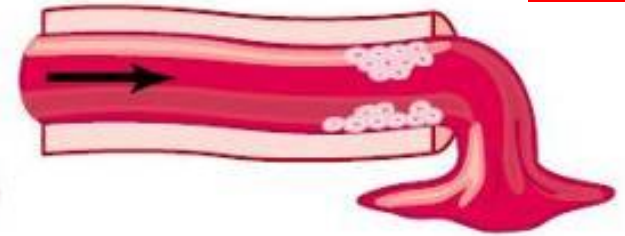
Этапы образования тромба

На этом этапе может возникать сокращение сосуда
в результате:

- механического воздействия на гладкую мышцу;
- влияния выделяющихся из тромбоцитов тромбоксана, серотонина и др. веществ;
- действия циркулирующих в крови веществ на рецепторы гладкомышечных клеток (а не на эндотелий)



1. Повреждение сосуда



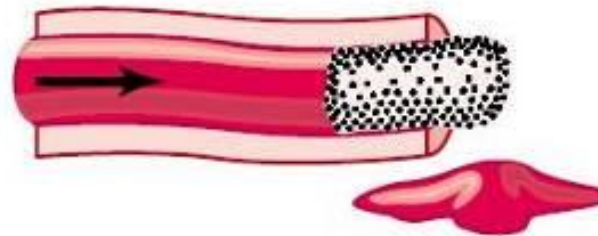
2. Образование тромбоцитарной пробки (первичный гемостаз)



3. Образование «белого тромба»

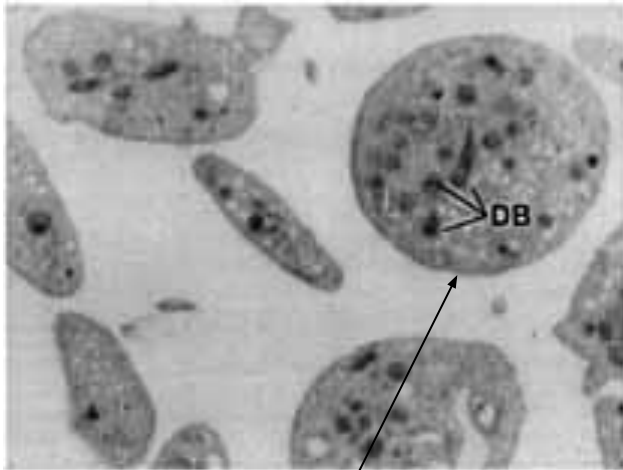


4. Образование сгустка крови (вторичный гемостаз)

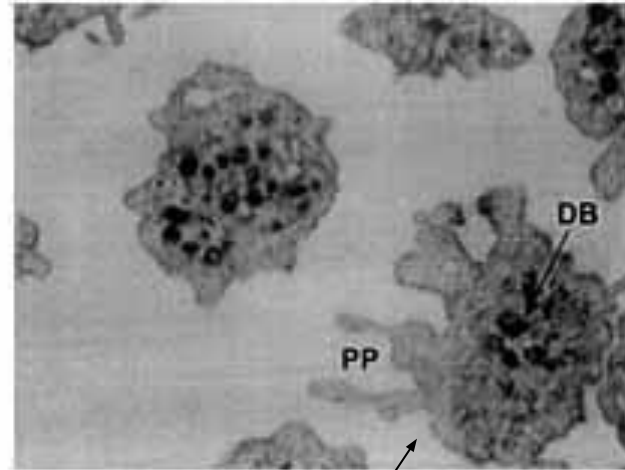


5. Ретракция сгустка

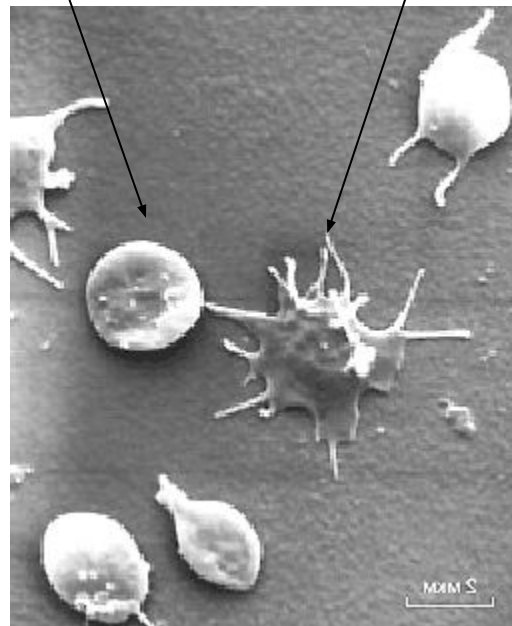
Тромбоциты обеспечивают первичный гемостаз



*Нормальные
тромбоциты*



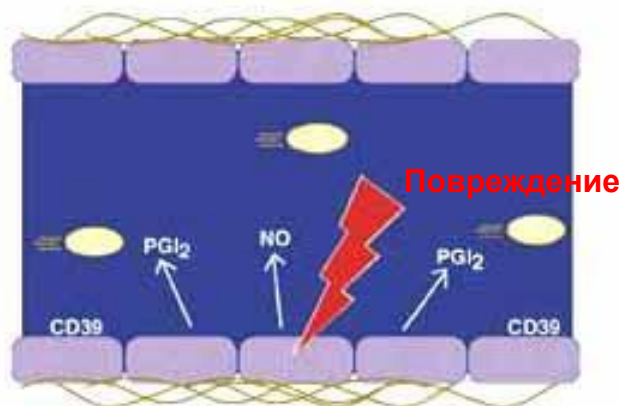
*Активированные тромбоциты (изменение
формы, секреция факторов адгезии и
агрегации)*



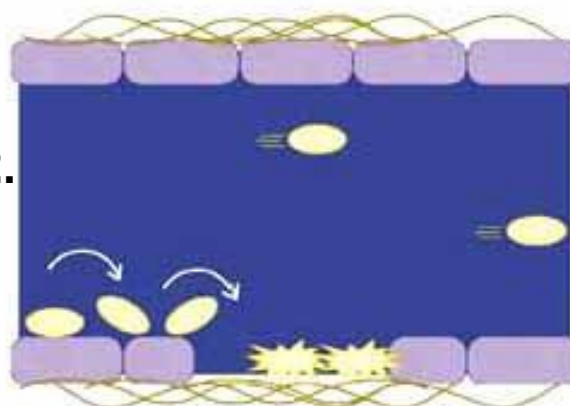
В норме эндотелий выделяет вещества, препятствующие активации тромбоцитов (NO, простаглицлин)

Этапы первичного гемостаза

1.

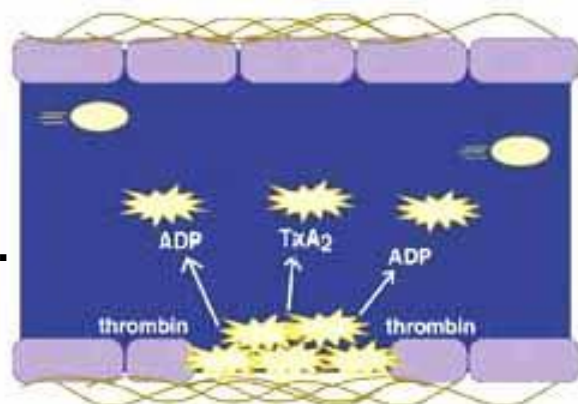


2.

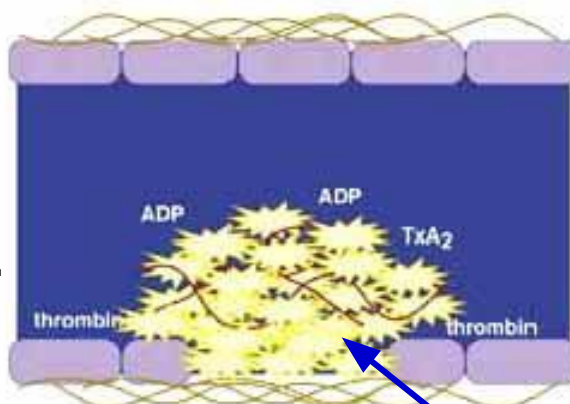


Адгезия на обнаженном коллагене
(через мостики из **фибриногена**, а также секретируемого эндотелием и тромбоцитами **фактора фон Виллебранда**),
Активация тромбоцитов.

3.



4.



Склеивание тромбоцитов друг с другом и с коллагеном. В этом процессе участвуют два белка:

- **тромбоспондин** (секретируется тромбоцитами);
- **фибронектин** (белок внеклеточного матрикса)

Ретракция (сжатие) сгустка (за счет сокращения тромбоцитов в результате взаимодействия в них актина и миозина)

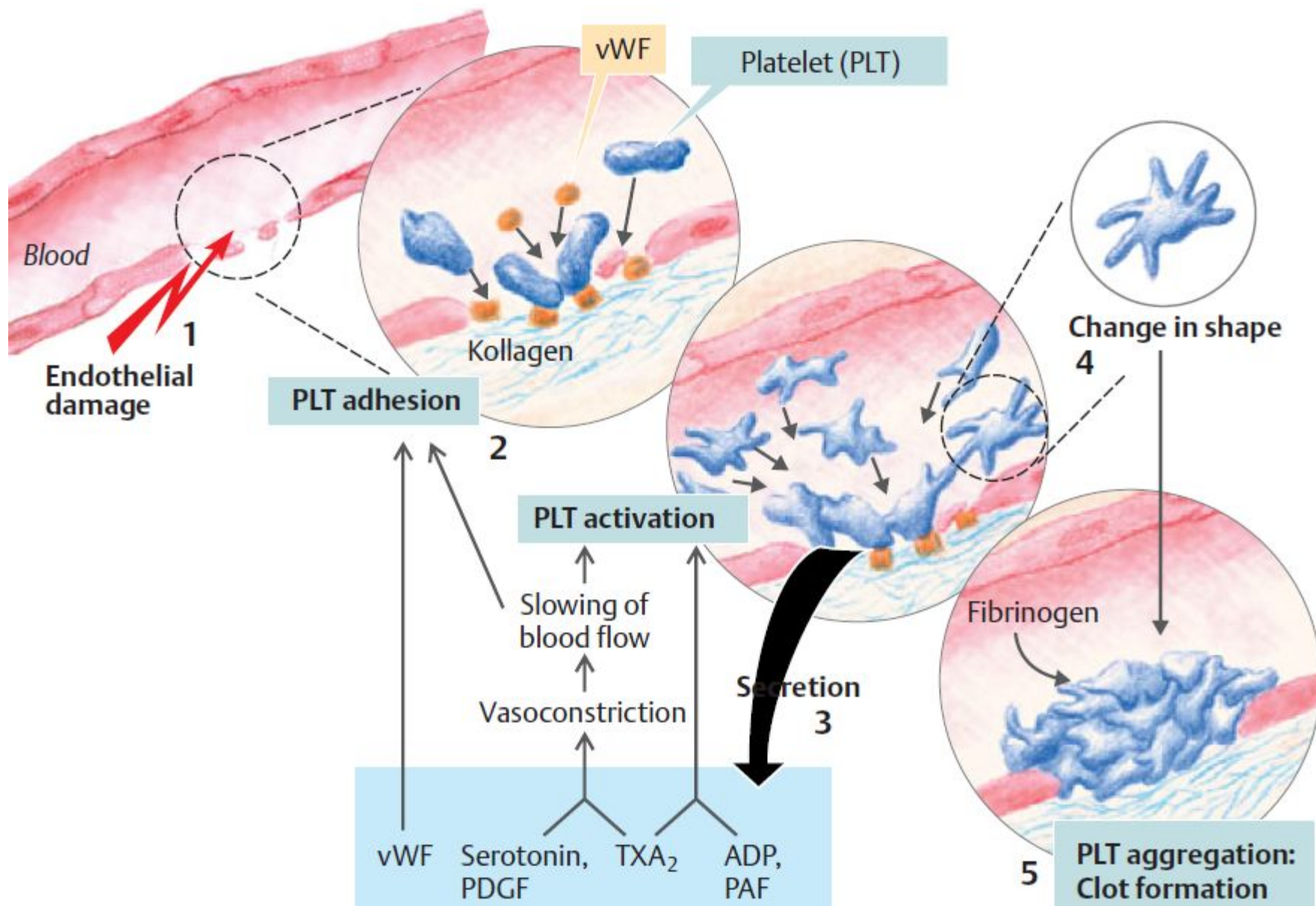
«Белый тромб»

Белые тромбы чаще образуются в артериальных сосудах (там больше фактора фон Виллебранда в клетках эндотелия)

Секреция из тромбоцитов факторов агрегации:

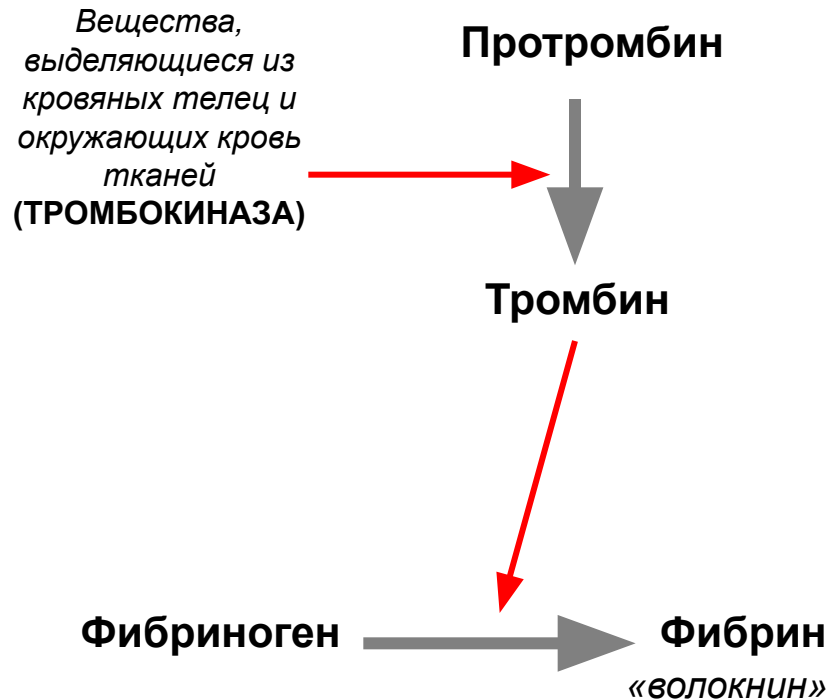
- АДФ, серотонина (вызывают обратимую агрегацию),
- тромбоксана A₂, фактора активации тромбоцитов (вызывают необратимую агрегацию)

ПРИВЛЕЧЕНИЕ «НОВЫХ» ТРОМБОЦИТОВ



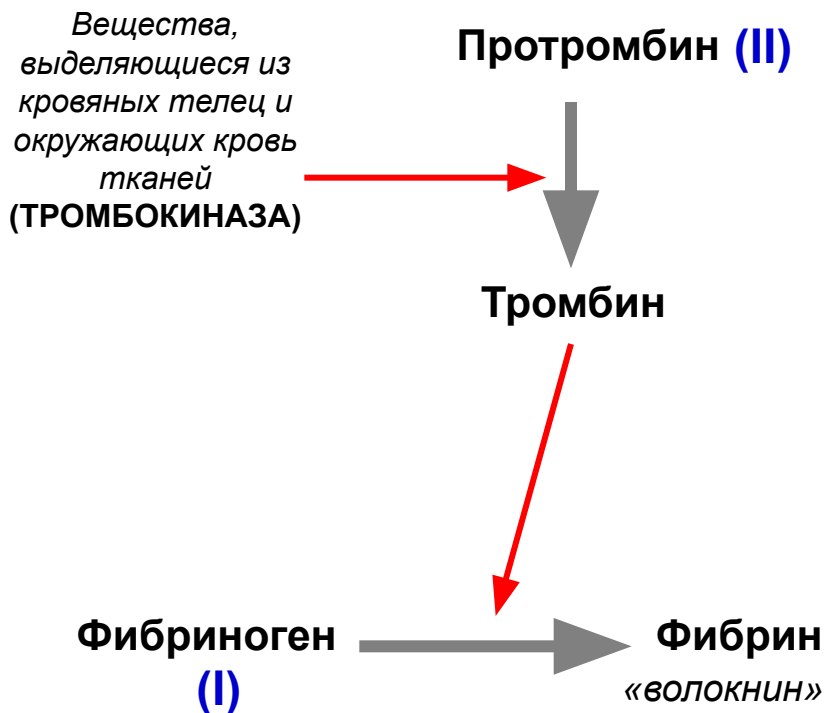
Вторичный гемостаз – свертывание крови

Ферментативная теория А.Шмидта



Вторичный гемостаз – свертывание крови

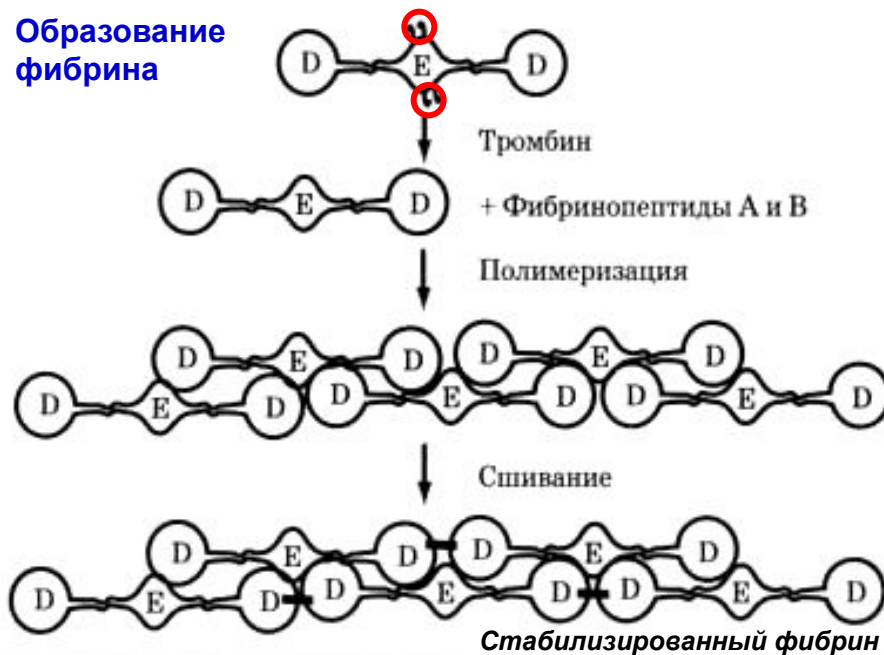
Ферментативная теория А.Шмидта



Строение молекулы фибриногена



Образование фибрина



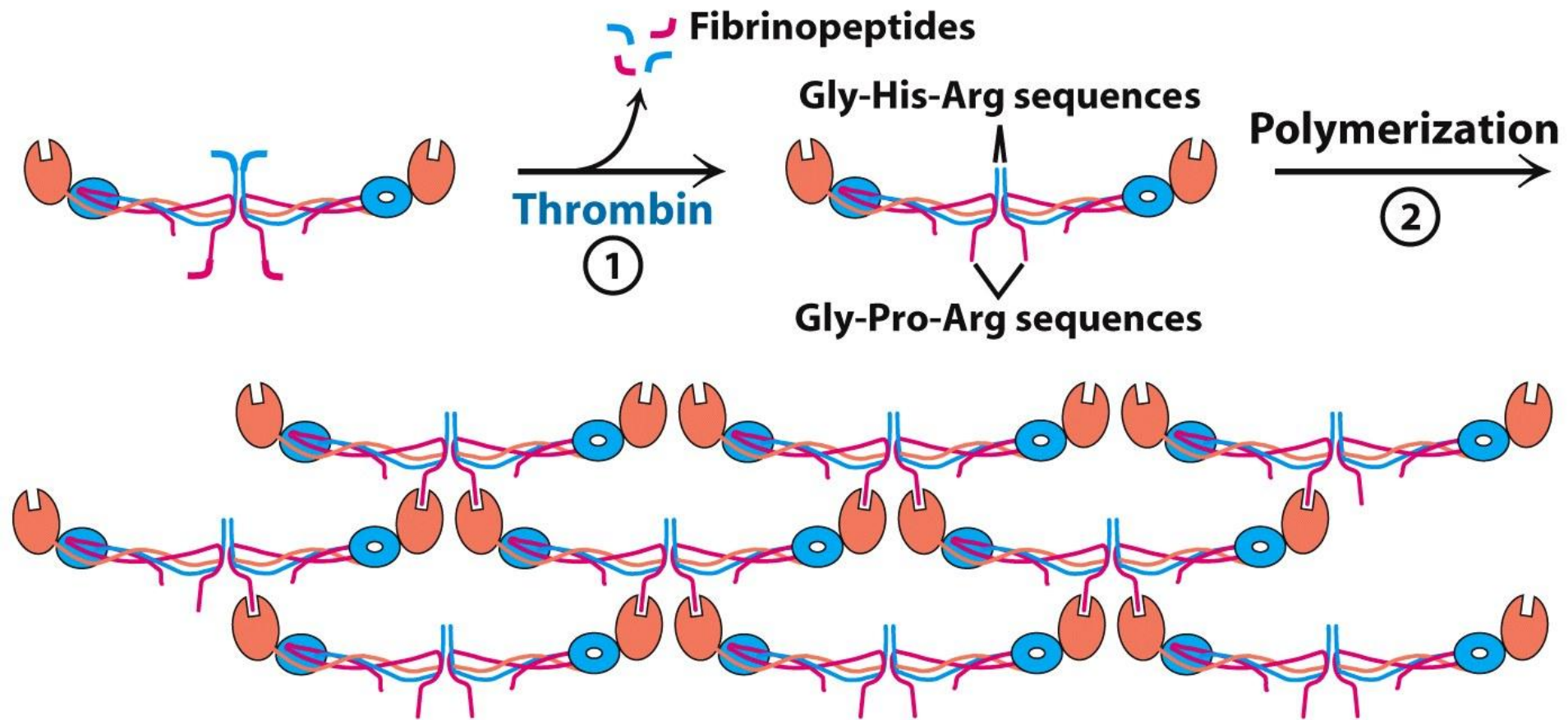


Figure 10.29
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

?

Внутренний путь
– активация
факторов на
поверхности
тромбоцитов

Происходит «в
пробирке», а в живом
организме – при
воспалении.
В норме роль этого
пути невелика



XI → XIa

IX → IXa + VIII + Ca^{2+} + X

мембраны клеток,
тромбоциты

V + Ca^{2+} + Xa + протромбин

мембраны клеток,
тромбоциты

Тромбин (II)

Фибриноген
(I)

Фибрин-мономер XIIIa ← XIIIa

Фибрин

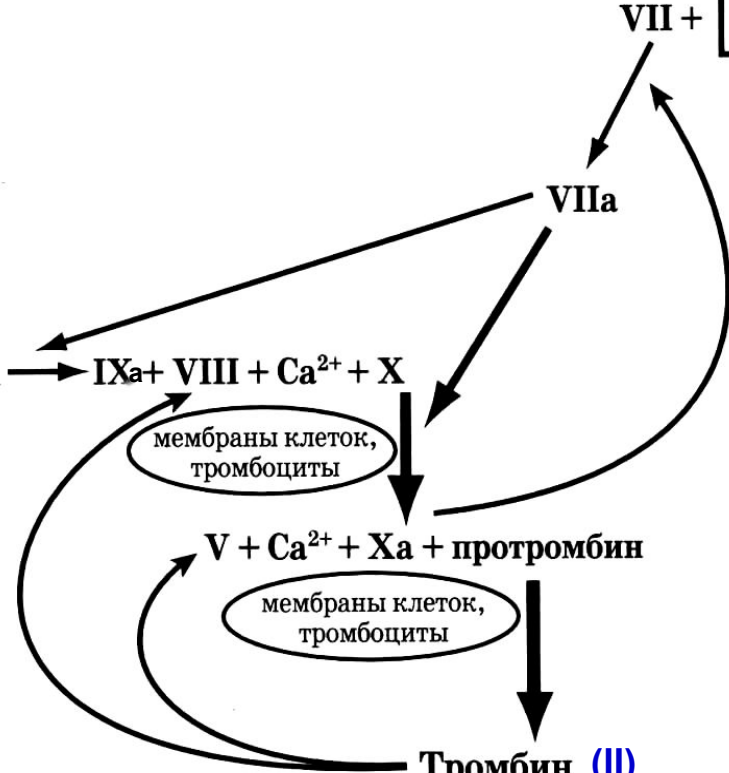
Стабилизированный
фибрин

Внешний путь:
активация на поверхности
поврежденного эндотелия

тканевый
фактор

VII +

VIIa



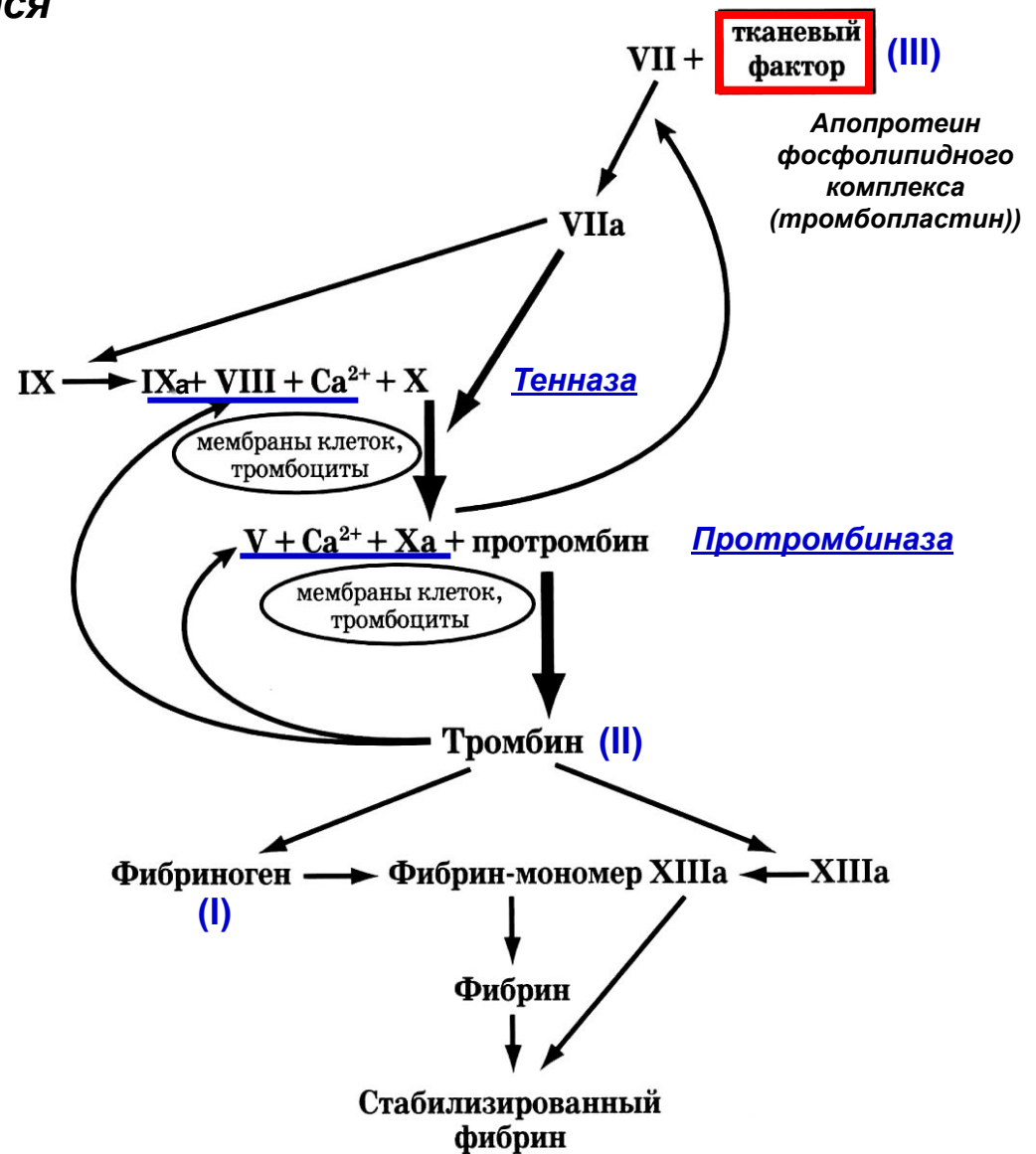
- Процесс «идет» на поверхности эндотелия и активированных клеток крови
- Факторы свертывания активируются путем ограниченного протеолиза

(большинство факторов –

сериновые протеиназы –

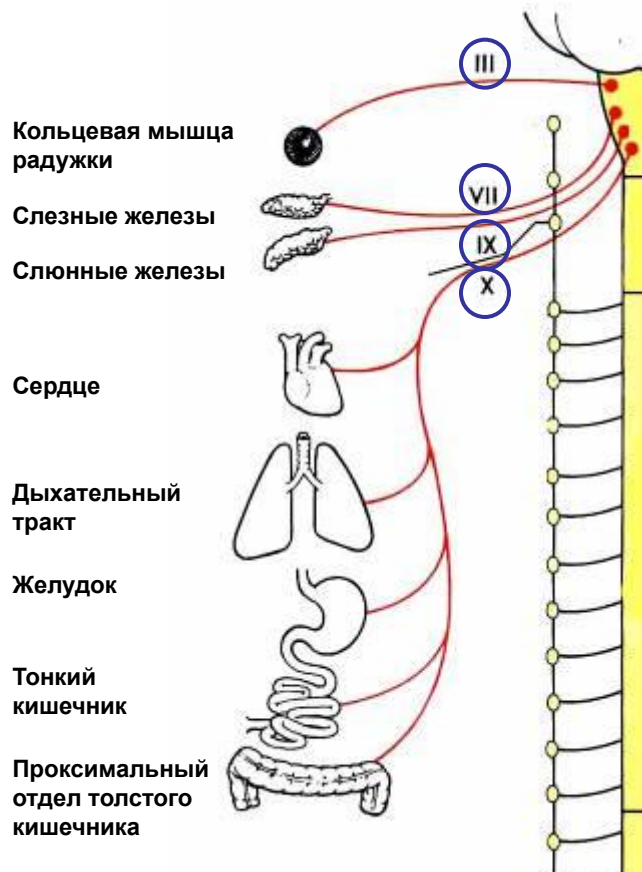
имеют в активном центре остаток серина)

**Внешний путь:
активация на поверхности
поврежденного эндотелия**



Стабилизированный ковалентными связями

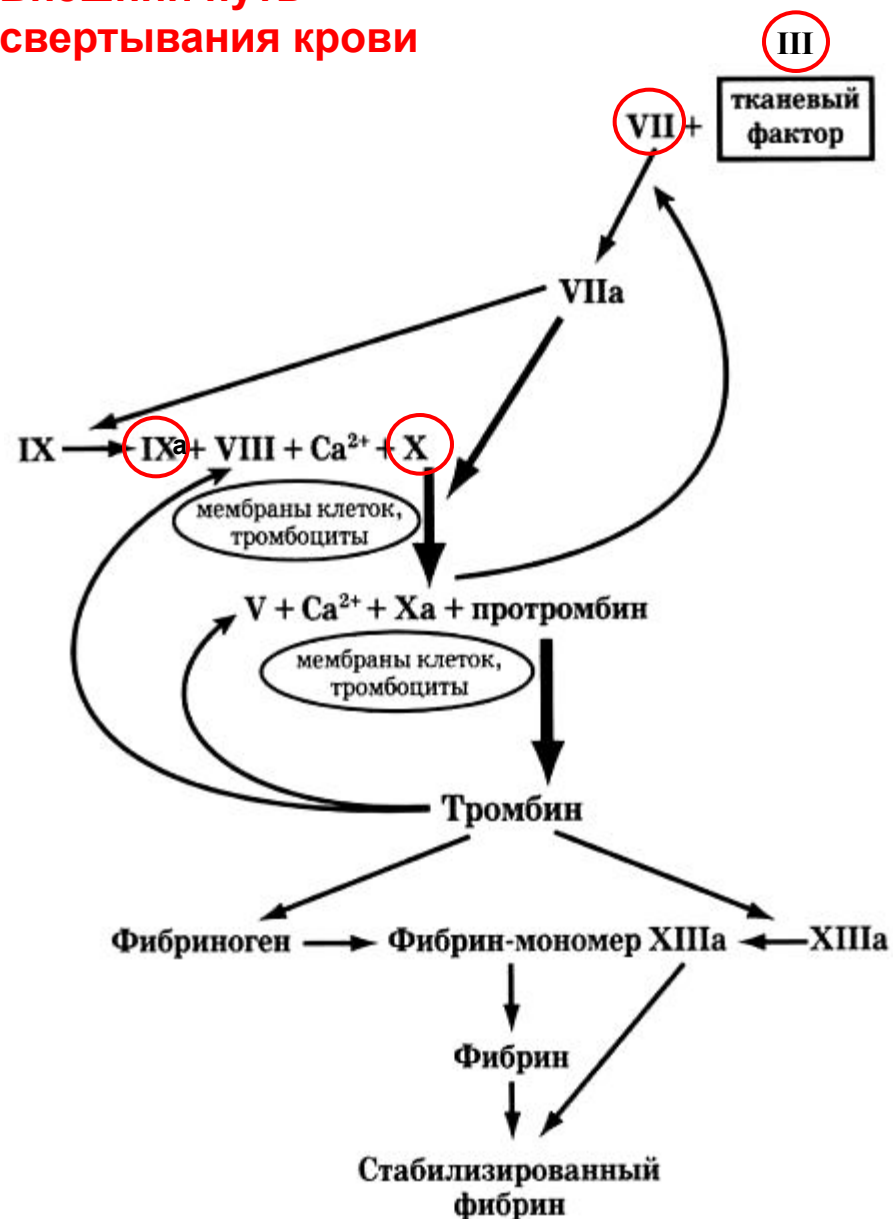
Парасимпатический отдел ВНС



Путь к тромбину
легко запомнить:

III – VII – IX – X

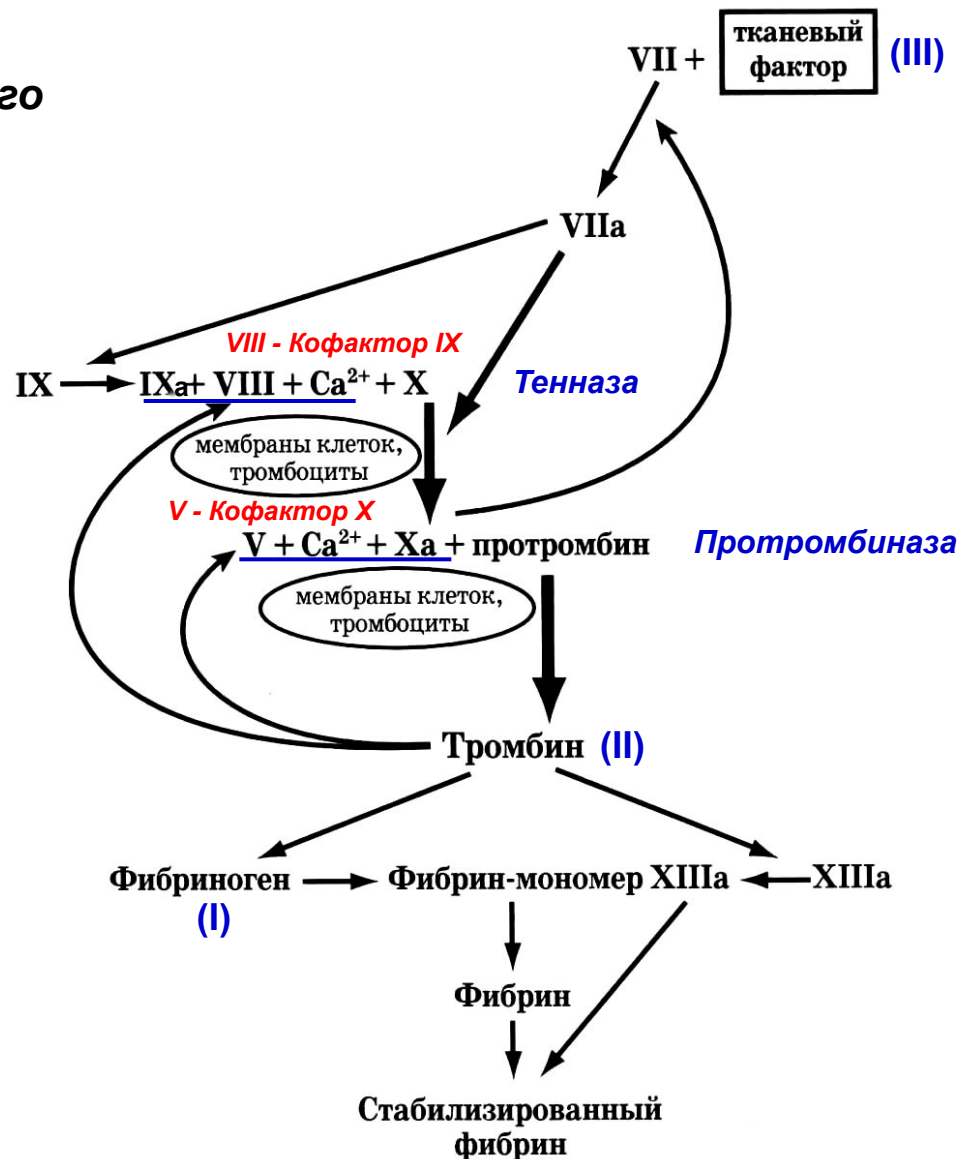
Внешний путь свертывания крови



- Процесс «идет» на поверхности эндотелия и активированных клеток крови
- Факторы свертывания активируются путем ограниченного протеолиза

Факторы V и VIII не обладают ферментативной активностью, они образуют «белковые платформы» для взаимодействия других факторов свертывания

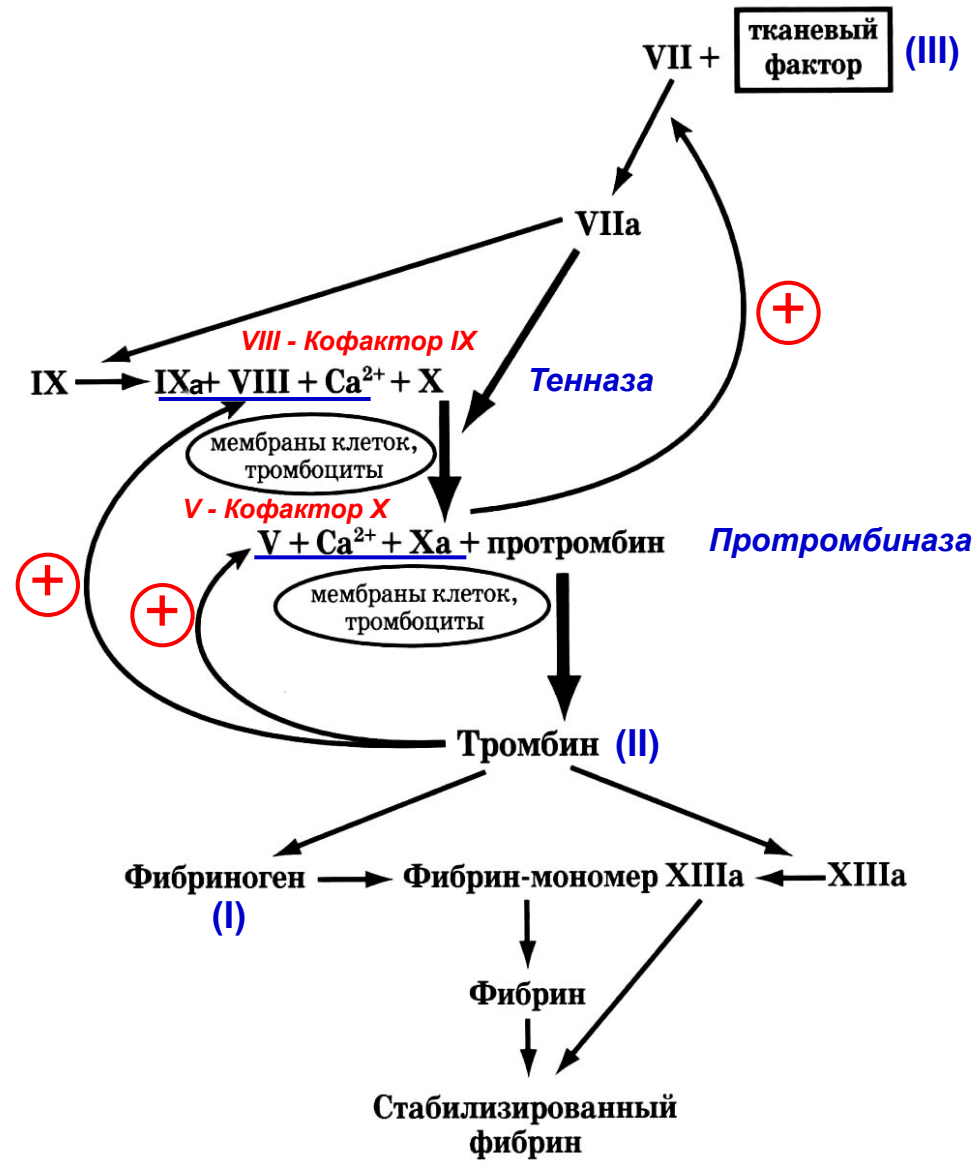
Внешний путь:
активация на поверхности поврежденного эндотелия



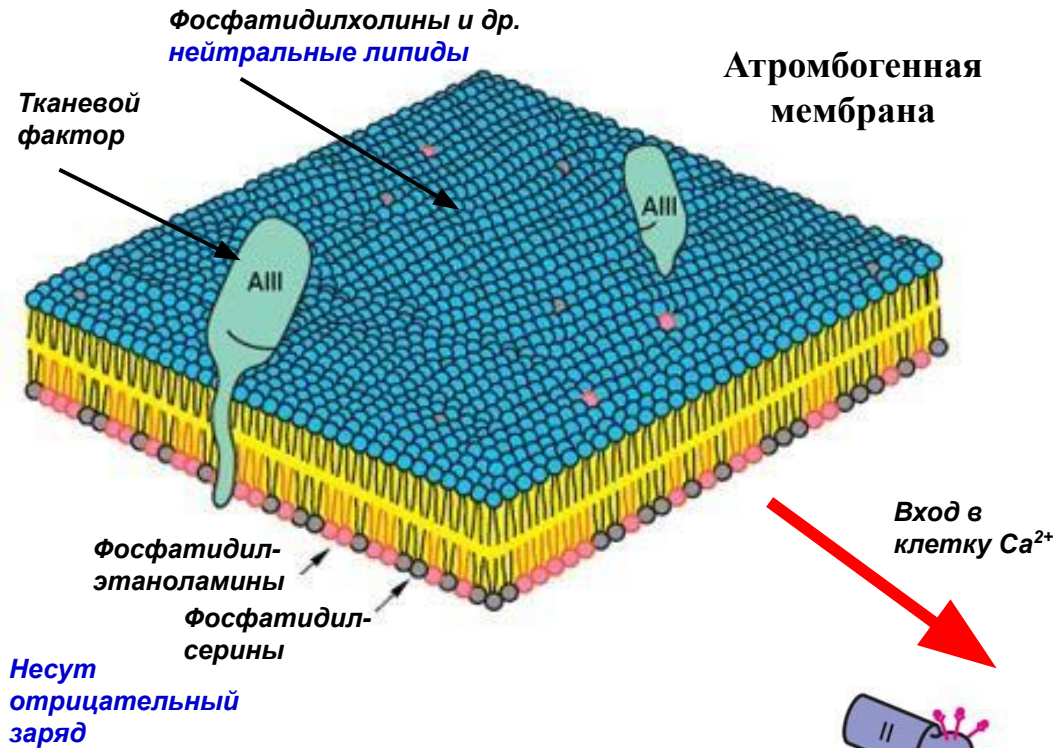
- ❑ Факторы свертывания активируются путем ограниченного протеолиза
- ❑ Процесс «идет» на поверхности эндотелия и активированных клеток крови

После образования небольших количеств тромбина («пусковой тромбин») включаются положительные обратные связи и процесс становится лавинообразным

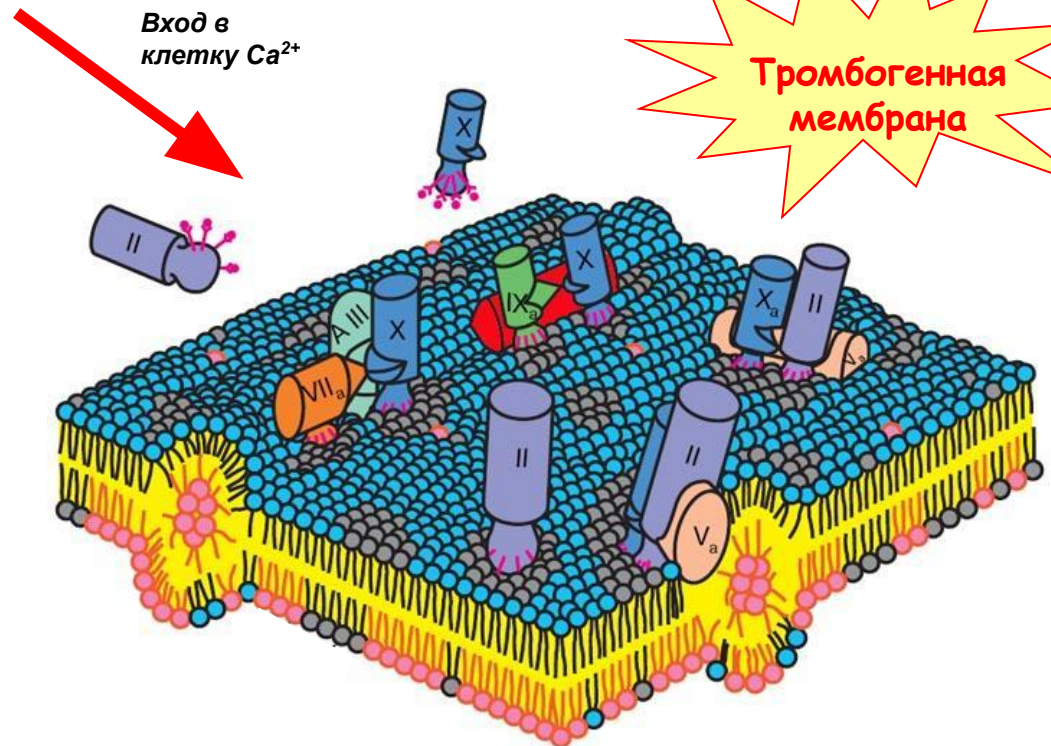
Внешний путь:
активация на поверхности
поврежденного эндотелия



«Flip-flop» липидов в клеточной мембране



Тканевой фактор отсутствует на поверхности неактивированных эндотелиальных клеток, хотя может присутствовать на поверхности фибробластов, перитцитов и гладкомышечных клеток, которые отделены от крови эндотелием

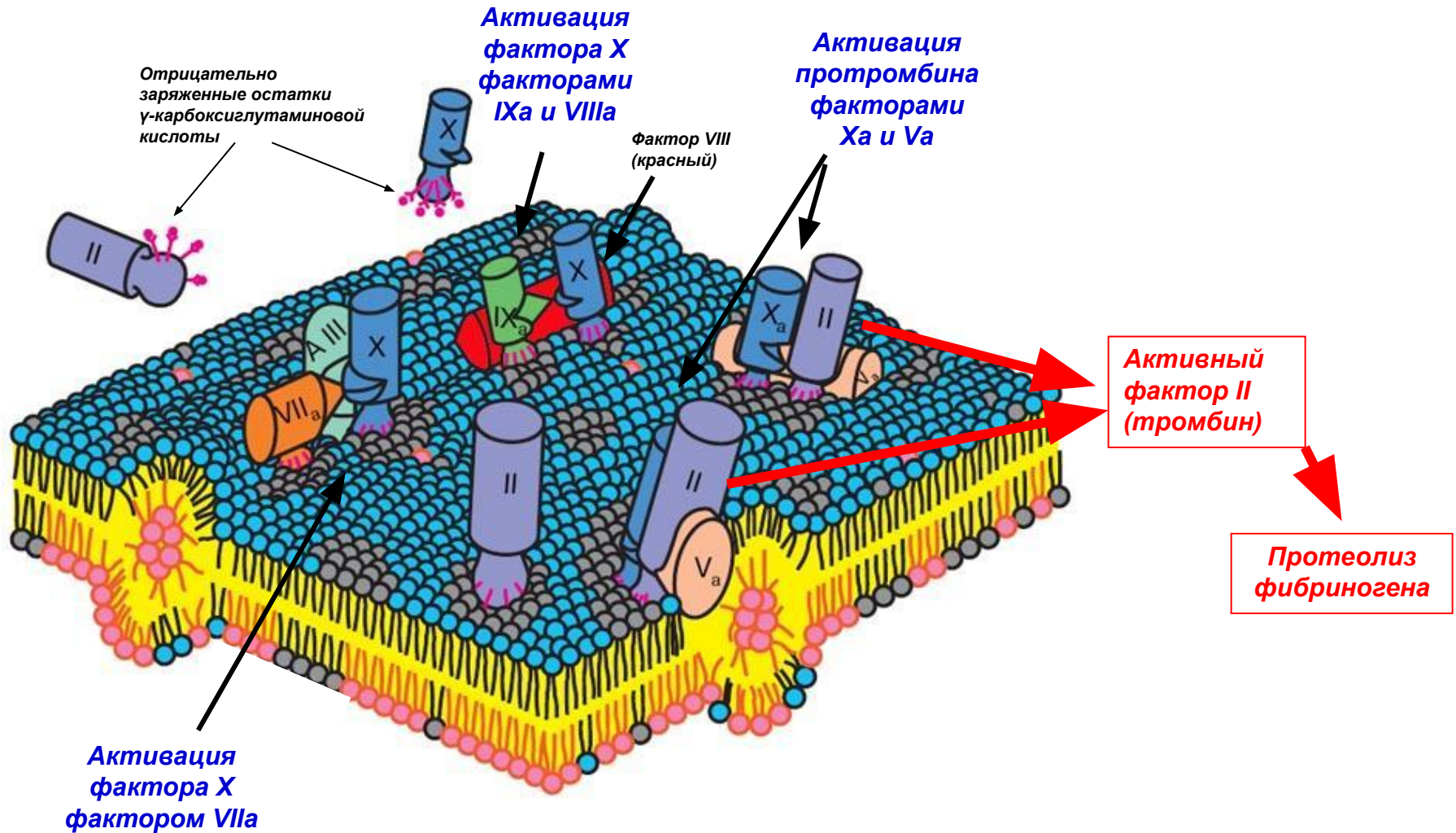


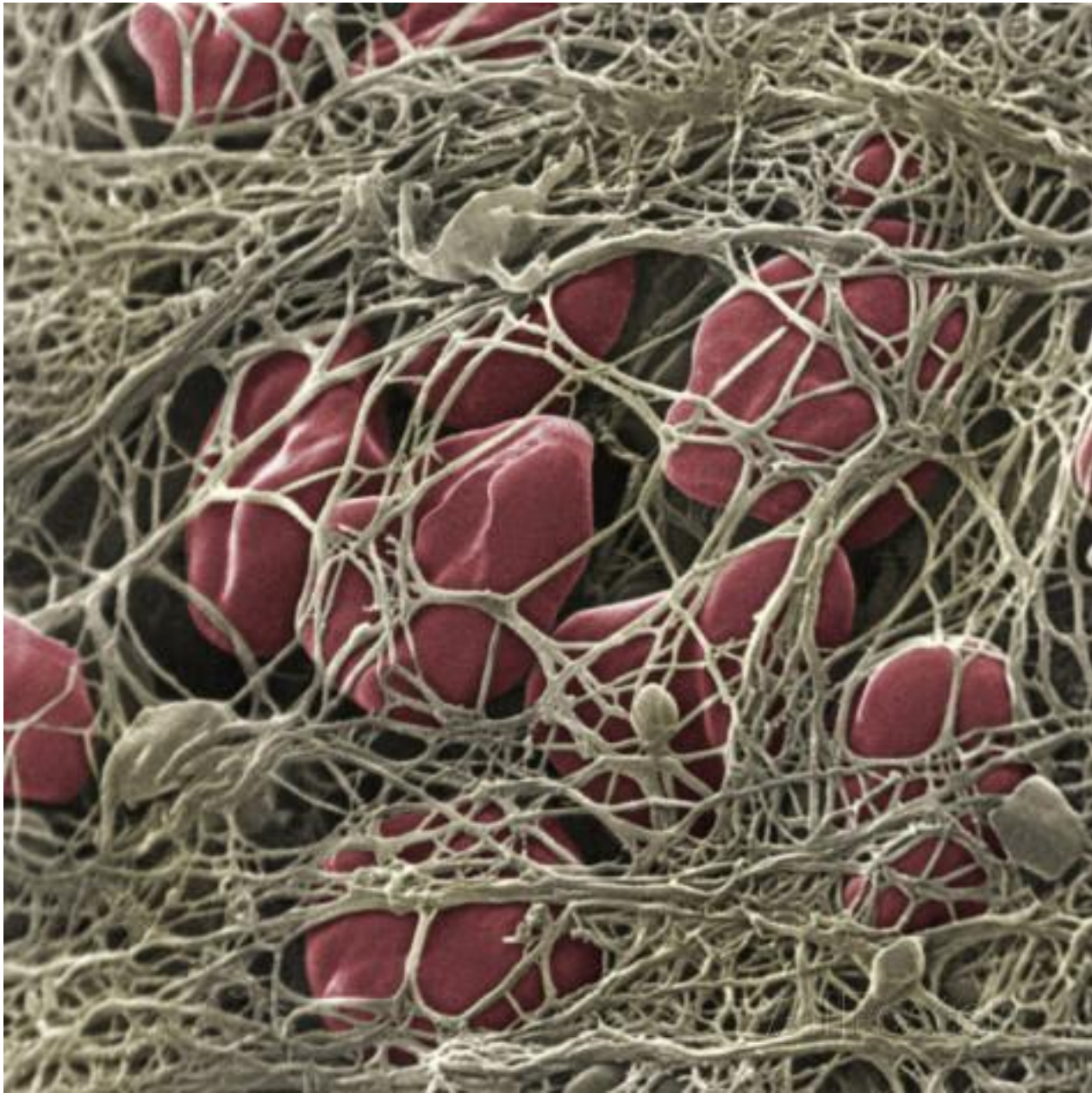
На поверхности появляются отрицательно заряженные липиды!!!



Взаимодействие факторов свертывания крови на тромбогенной поверхности клеточной мембраны

Ионы Ca^{2+} выполняют роль мостиков между факторами свертывания крови и клеточными мембранами





Нарушения свертывания крови (некоторые из...)

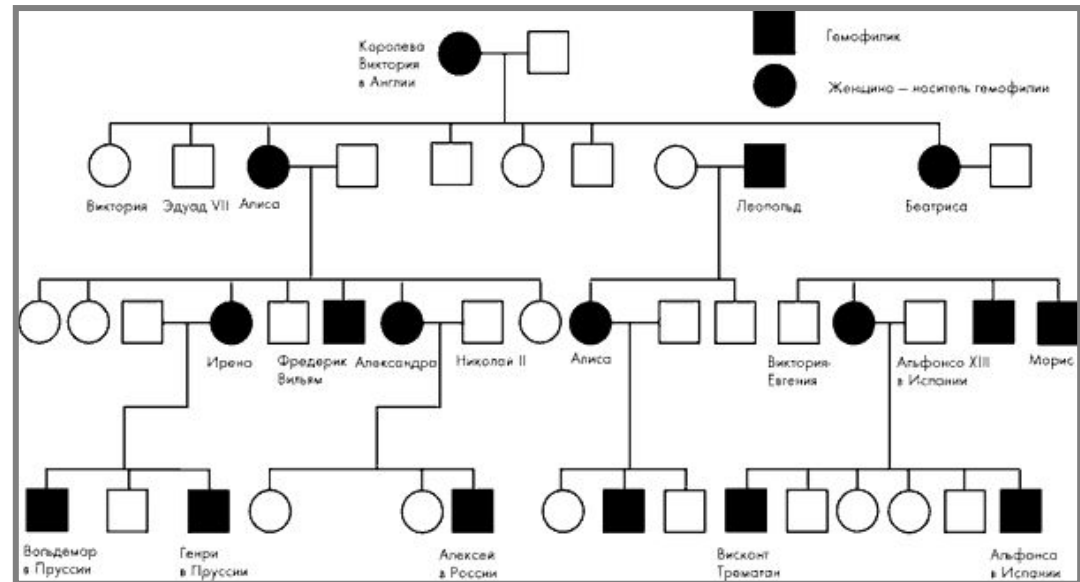
Гемофилия А (85% случаев) –
недостаточность по фактору
VIII
(вероятность 1:10000)

Гемофилия В –
недостаточность фактора IX

Авитаминоз К – нарушение
синтеза факторов
свертывания крови II, VII, IX, X
(образуются белки, лишенные
остатков
γ-карбоксиглутаминовой
кислоты)



Памятник
королеве
Виктории
в Сиднее



Противосвертывающая система – предотвращение распространения тромба

- **Антитромбин III**
(связывание и инактивация фактора X, тромбина и др.)
- **Тромбомодулин**
(рецептор тромбина на эндотелии, связывает и инактивирует тромбин)
- **Протеин C**
(активируется комплексом тромбина с тромбомодулином, инактивирует факторы V и VIII)
- **Ингибитор пути тканевого фактора**
(одновременное ингибирование двух ключевых факторов свертывания крови – VII и X)

Экзогенный ингибитор тромбина - ГИРУДИН
(полипептид из секрета слюнных желез
медицинской пиявки, *Hirudo medicinalis*)

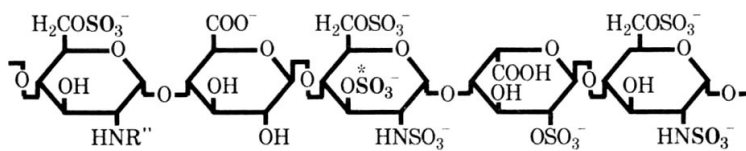


Антитромбин III из рода серпинов (SERine Proteinase INhibitors)

*Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба*

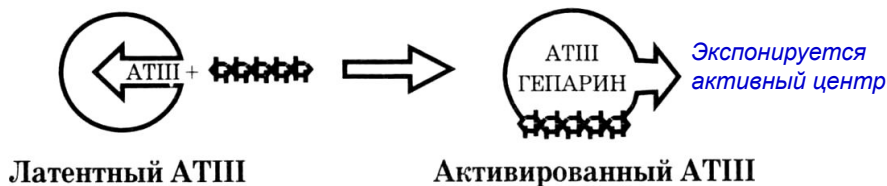
ковалентно связывается с серином в активном центре
факторов свертывания

Гепарин

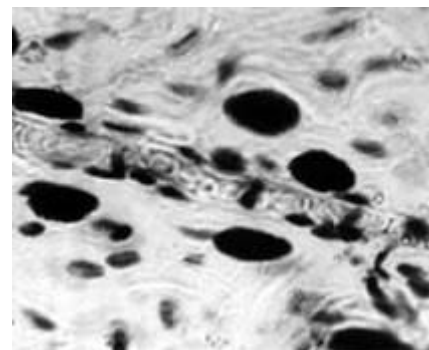


**Гепарин
активирует АТIII**

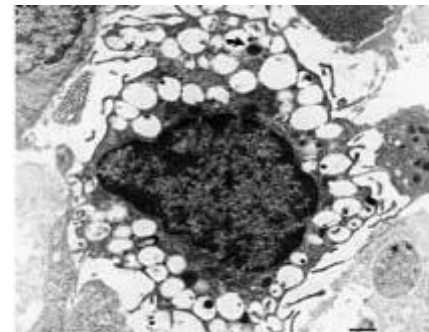
(в отсутствие гепарина
эту роль могут
выполнять
компоненты
гликокаликса клеток
эндотелия)



**Источник гепарина –
тучные клетки**



Располагаются около сосудов

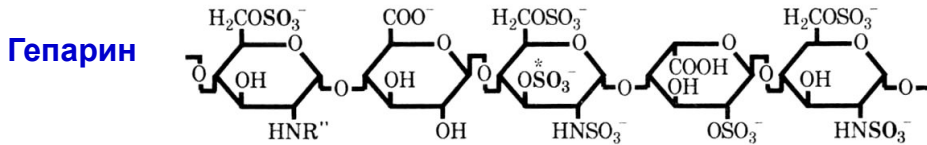


*Забиты секреторными
гранулами*

Антитромбин III из рода серпинов (SERine Proteinase INhibitors)

*Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба*

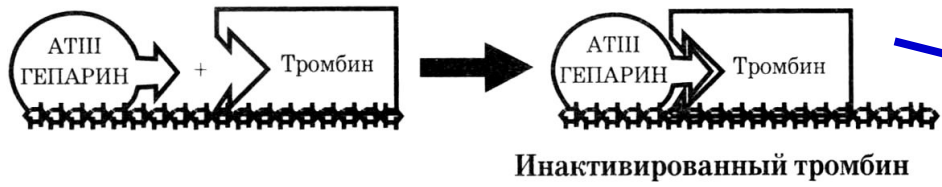
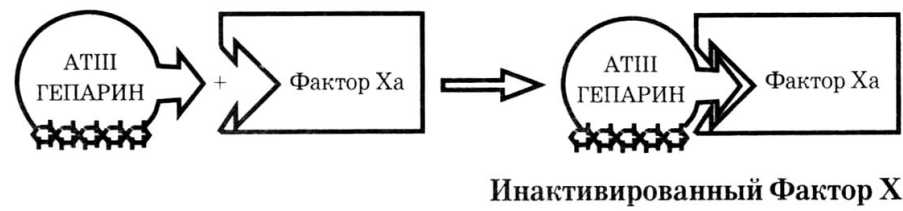
ковалентно связывается с серином в активном центре
факторов свертывания



Гепарин активирует АТIII
(в отсутствие гепарина эту роль
могут выполнять компоненты
гликокаликса клеток эндотелия)



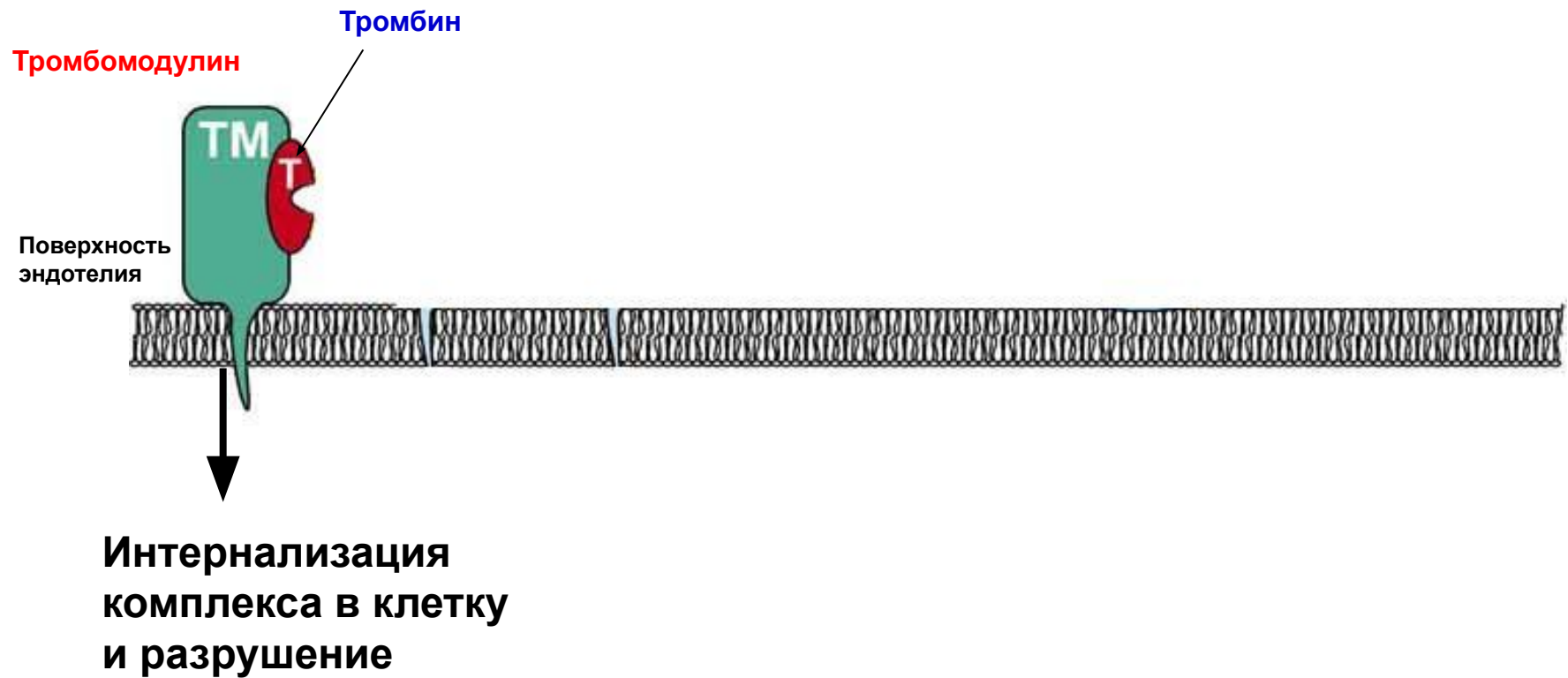
**Активный АТIII
инактивирует
ключевые
факторы
свертывания
(IX, X и
тромбин)**



**Разрушение
инактивированных
факторов
(АТIII –
«одноразовый»
ингибитор)**

Тромбомодулин: связывание и инактивация тромбина

Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба



Тромбомодулин: связывание и инактивация тромбина

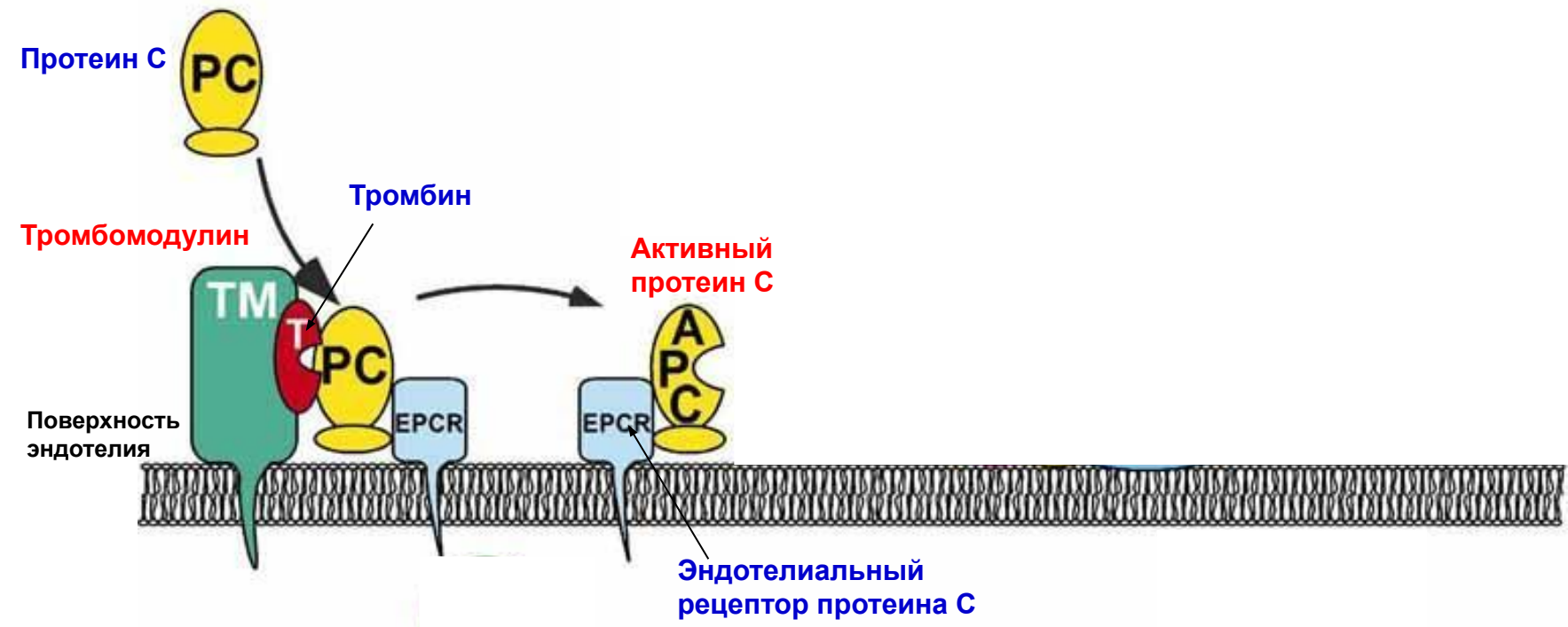
*Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба*

**Тромбомодулин не только
инактивирует тромбин,
но и модулирует его активность**
(тромбин становится способным активировать
антитромбогенную систему протеина С)



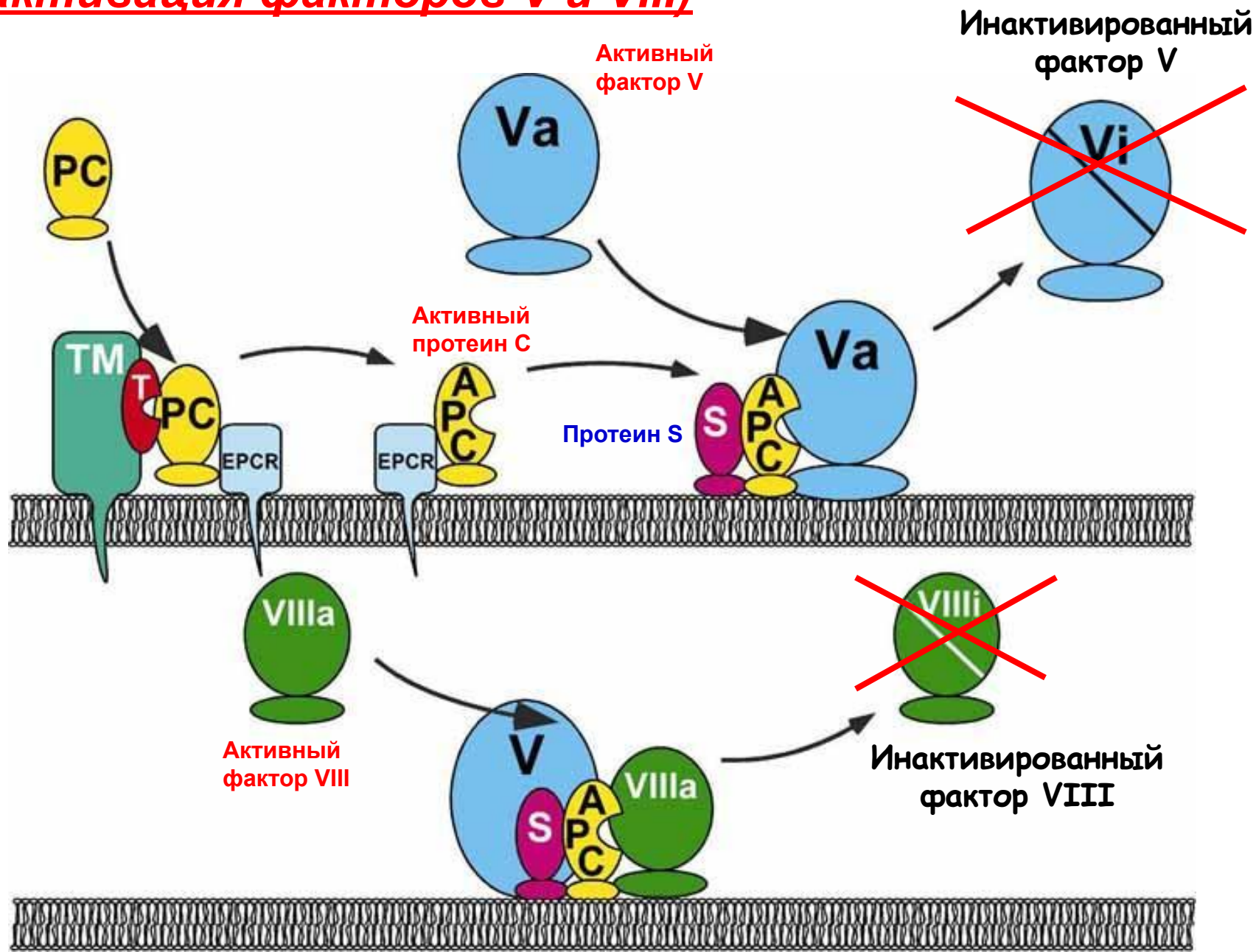
**После связывания с тромбомодулином
тромбин становится способным активировать
антитромбогенную систему протеина С**

*Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба*

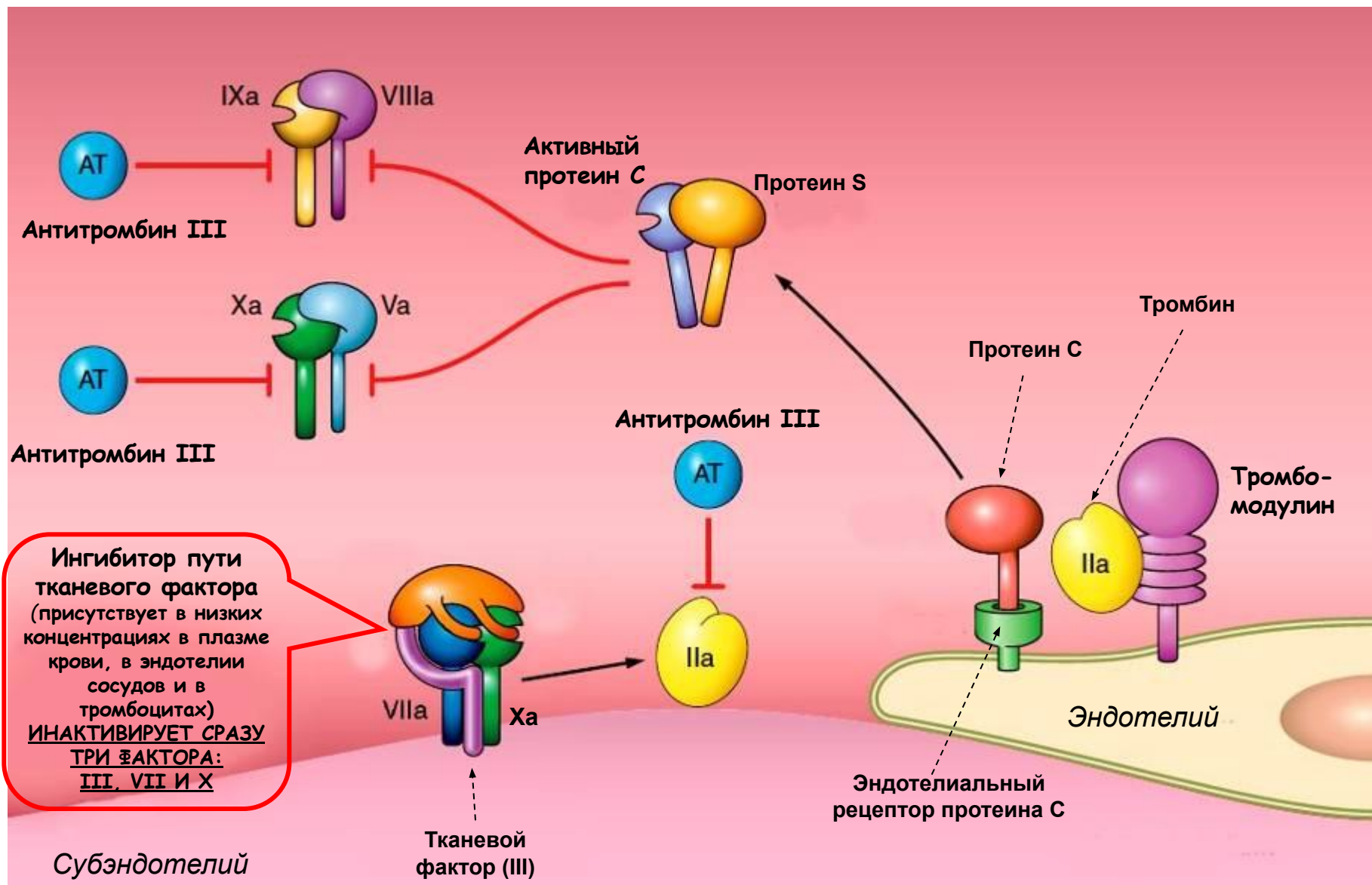


Система протеина С (инактивация факторов V и VIII)

*Противосвертывающая система –
предотвращение распространения тромба*



Основные компоненты противосвертывающей системы



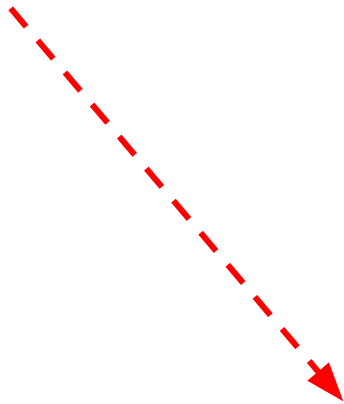
Система фибринолиза (лизис фибринового сгустка)

- **Плазмин**
(ключевой фермент системы фибринолиза)
- **Активаторы плазминогена**
- **Ингибиторы плазминогена**
(α_2 -антиплазмин)

Система фибринолиза

Стрептокиназа

(белок, секретируемый
гемолитическим
стафилококком)



ФИБРИН

Продукты
деградации
фибрина

Система фибринолиза

Стрептокиназа

(белок, секретируемый
гемолитическим
стафилококком)

ПЛАЗМИНОГЕН



ПЛАЗМИН

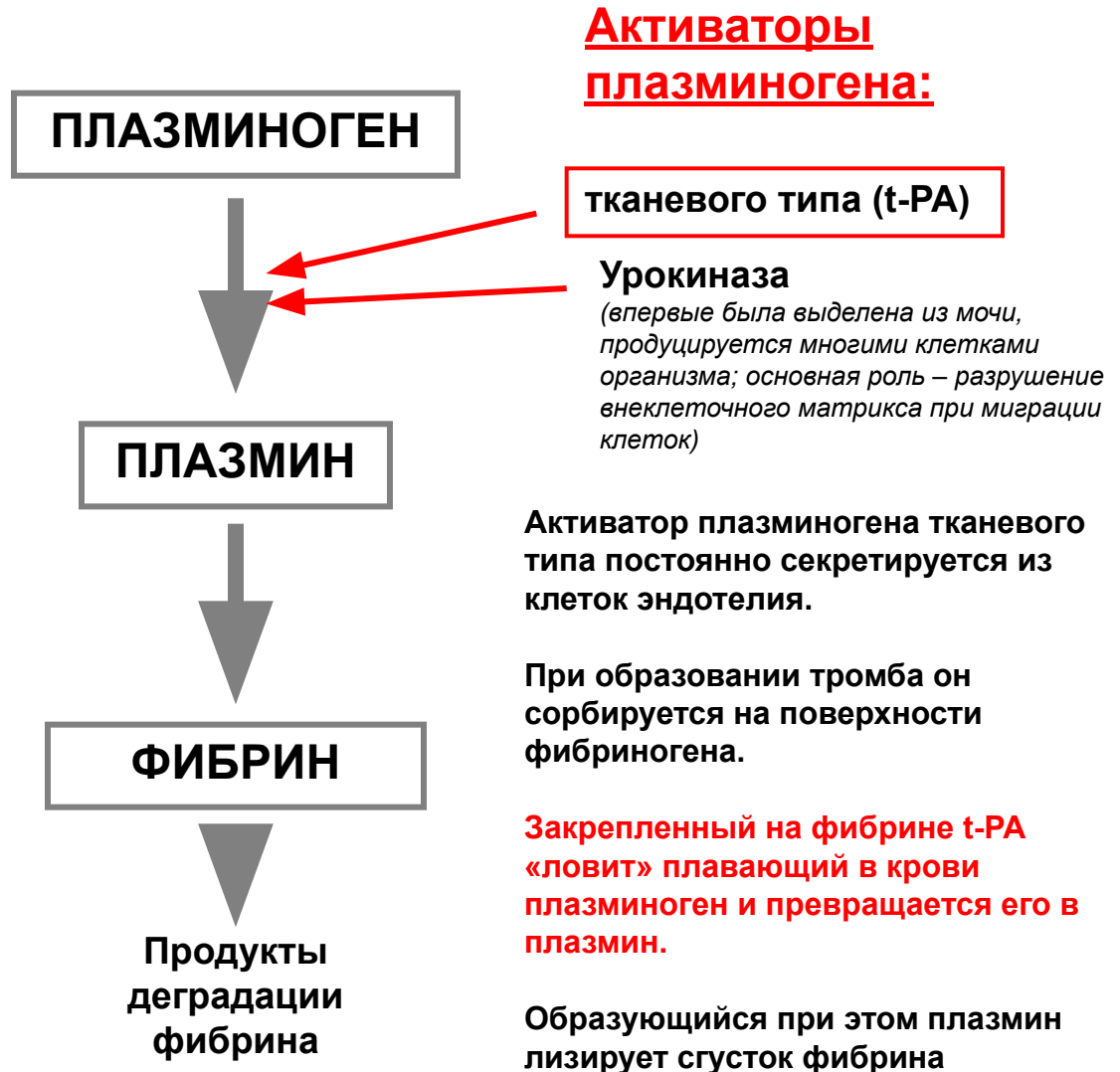
«белок из плазмы»



ФИБРИН

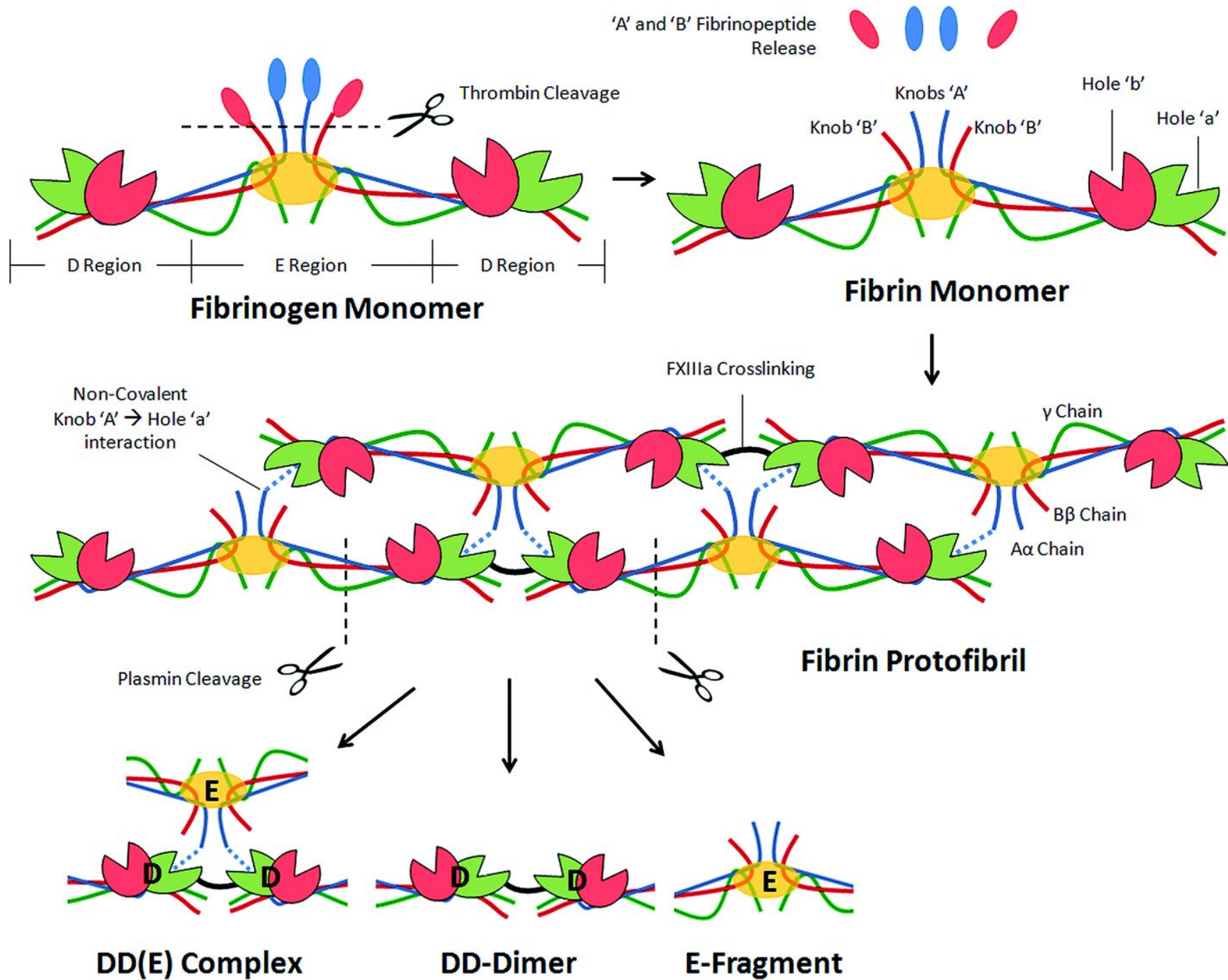
Продукты
деградации
фибрина

Система фибринолиза



Система фибринолиза





Свертывание крови происходит:

Быстро - благодаря особенностям работы свертывающей системы

(каскадные реакции, дублирование путей, положительные обратные связи...)

Локально - благодаря работе противосвертывающей системы

Временно - благодаря работе системы фибринолиза

Связь систем регуляции состояния крови и регуляции сосудов

Одни и те же факторы (NO, простаглицлин и др.) обеспечивают атромбогенность эндотелия и его антиконстрикторное действие

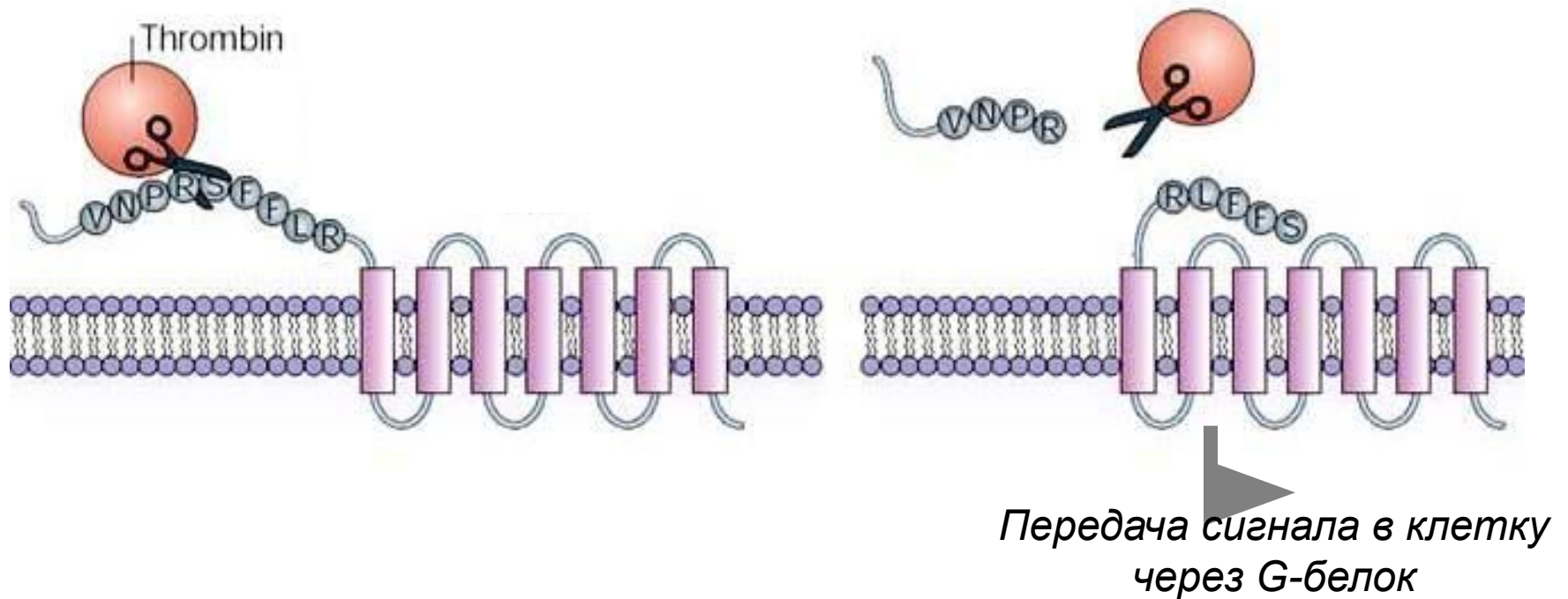
Тромбин участвует в регуляции тонуса сосудов: расширение сосудов (через рецепторы на эндотелии) или сужение (через рецепторы на гладкой мышце).

Многие факторы гемостаза и противосвертывающей системы регулируют ангиогенез (образование новых сосудов)

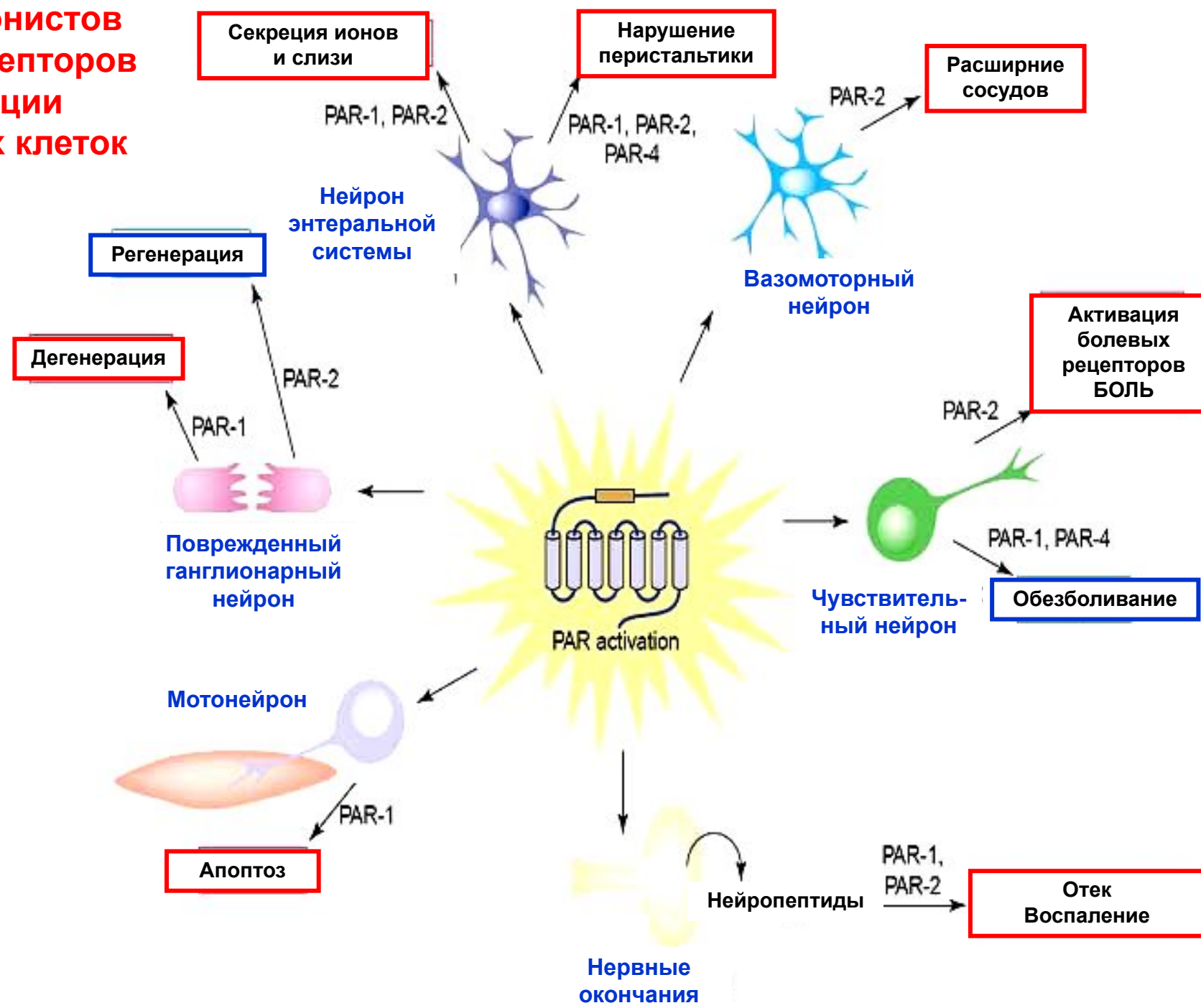
При стрессе могут активироваться как свертывающая, так и противосвертывающая системы:

- активация первичного гемостаза (адреналин стимулирует агрегацию тромбоцитов);
- выброс гепарина из тучных клеток (через бета-адренорецепторы);
- активация СНС – выброс тканевого активатора плазминогена (слишком высокая протеолитическая активность плазминогена может быть причиной повреждения матрикса сосудистой стенки) .

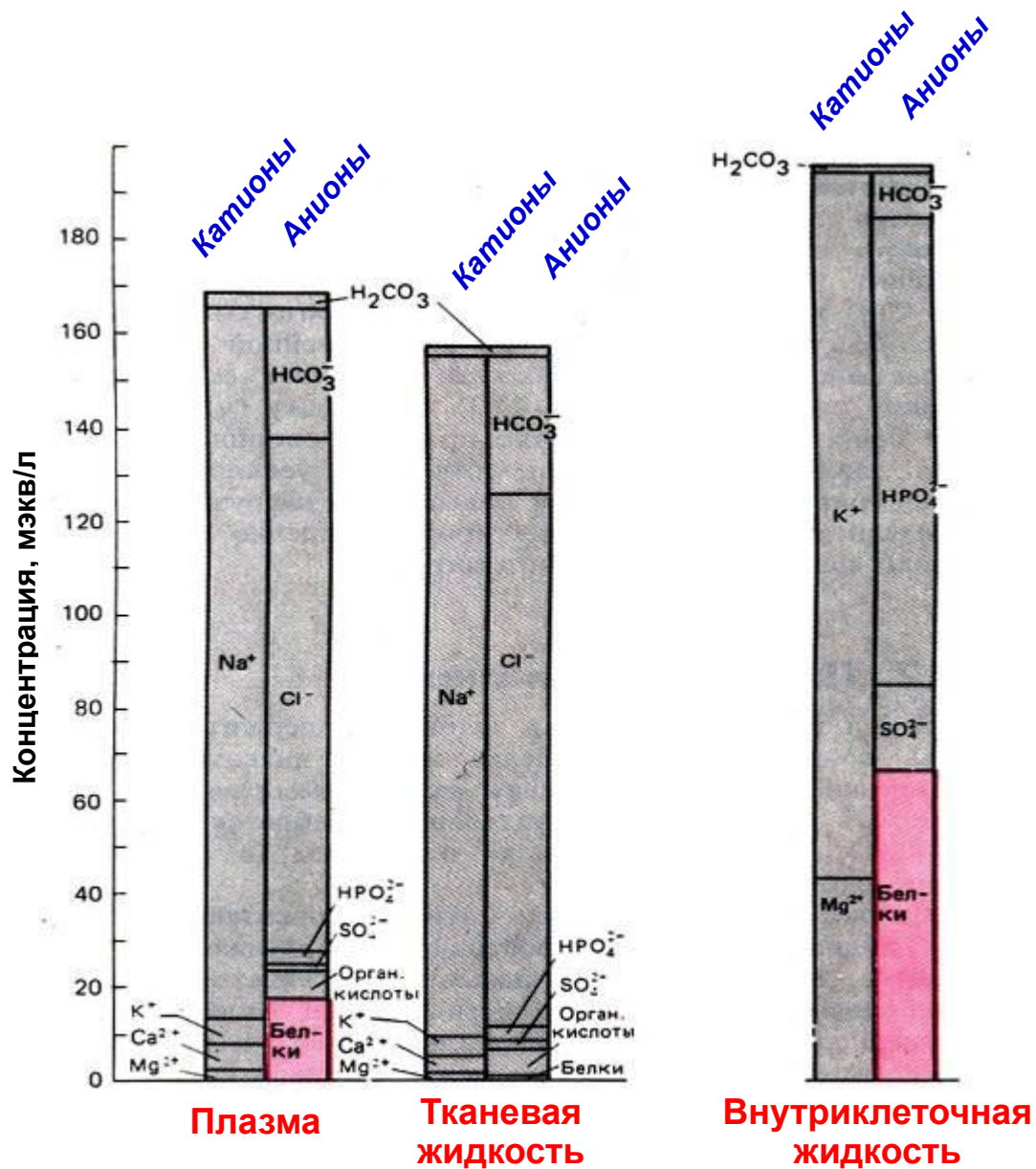
PAR-рецепторы (рецепторы, активируемые протеиназами)



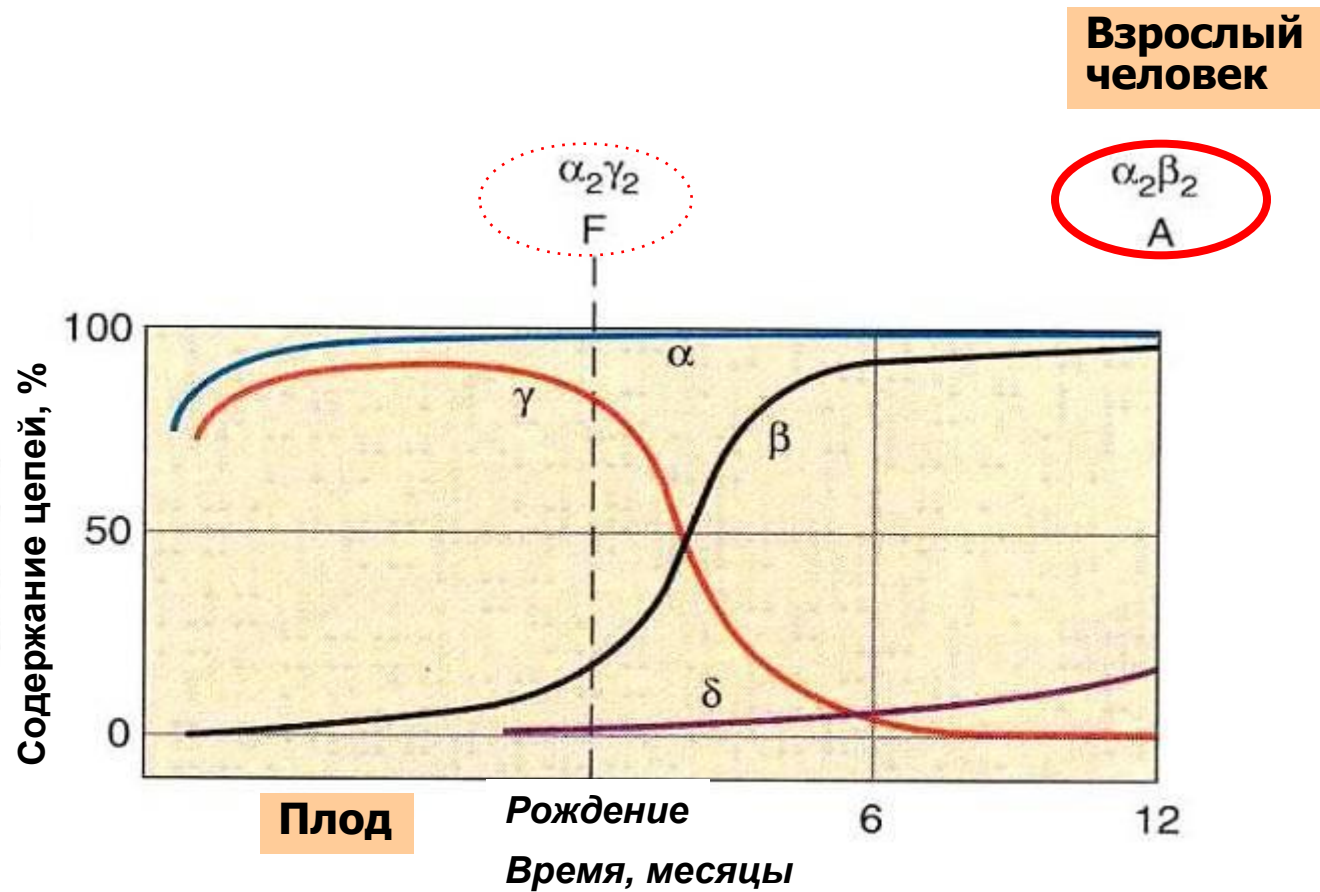
**Роль агонистов
PAR-рецепторов
в регуляции
нервных клеток**



Электролитный состав плазмы, тканевой и внутриклеточной жидкостей



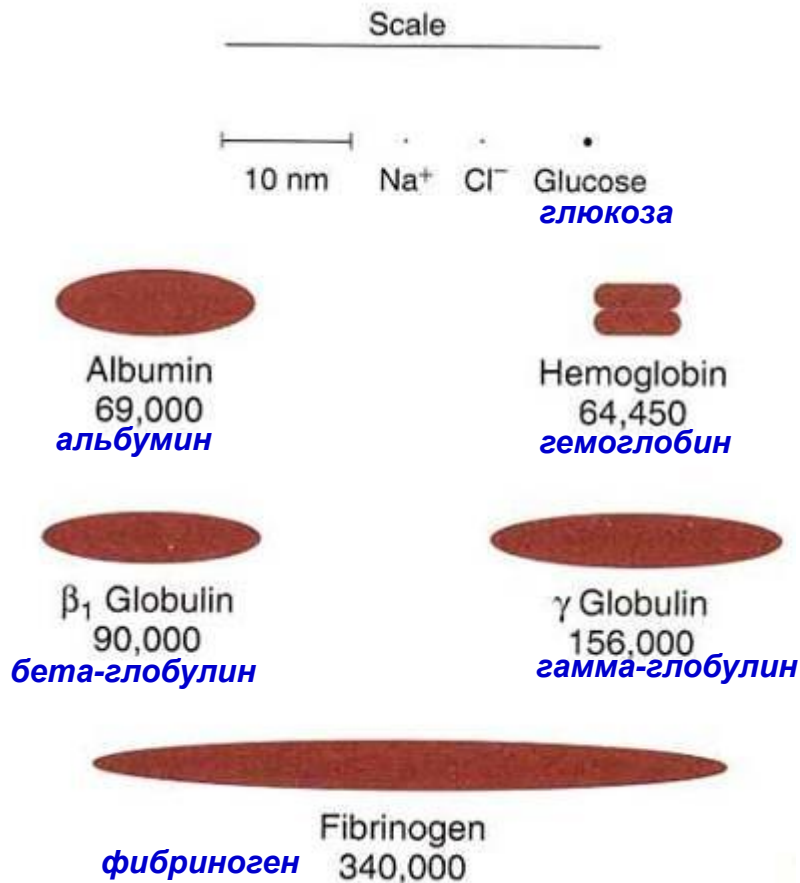
Изменение встречаемости цепей гемоглобина в ходе развития человека



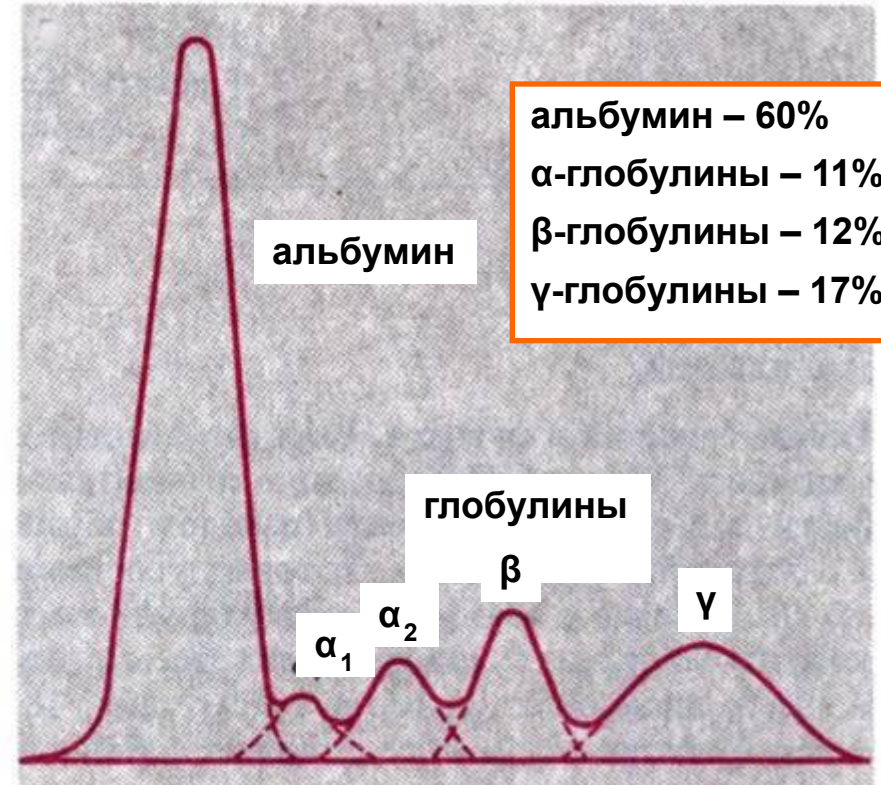
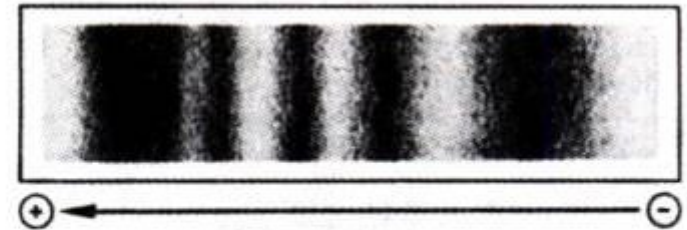
Гемоглобин плода обладает более высоким сродством к O_2 , чем гемоглобин матери

В плазме крови человека содержится более 100 белков

(суммарная концентрация белка – около 70 г/л)



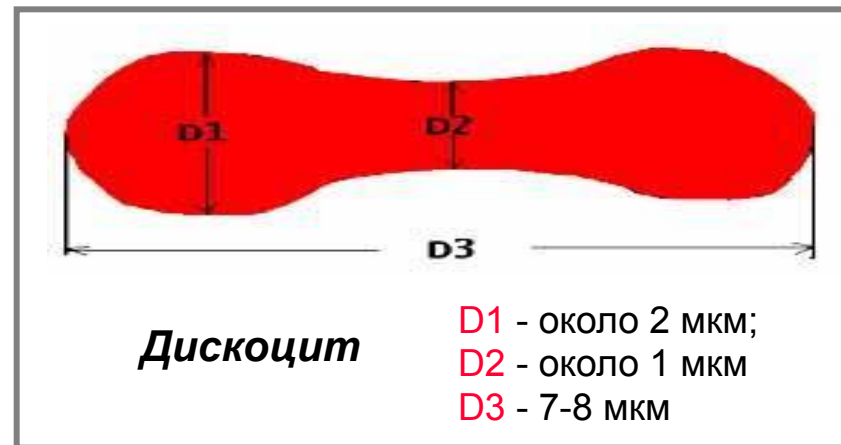
Электрофореграмма плазмы крови



Эритроциты

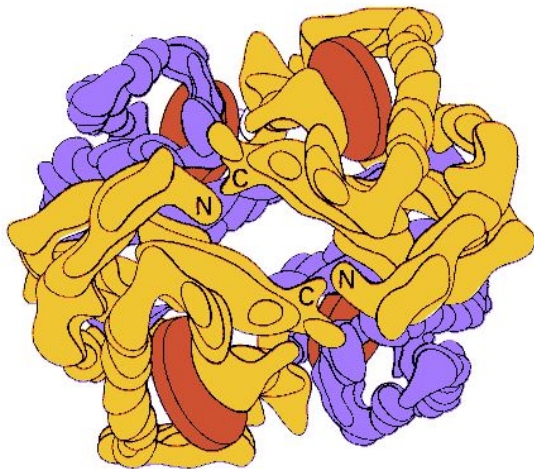
Внутреннее содержимое: раствор гемоглобина

(содержание гемоглобина в крови у мужчин 135—160 г/л, у женщин 120—140 г/л)



В состав гемоглобина входят:

1. **ГЛОБИН** - 2 пары полипептидных цепей (α , β , γ , δ)



2. **ГЕМ** - комплекс железа с протопорфирином

