

Запорізький державний медичний університет

Кафедра нормальної фізіології

Лекція №8
для студентів 2 курсу 2 медичного факультета
Спеціальність «Лабораторна діагностика»

Групи крові. Види та механізми гемостазу. Фізіологія тромбоцитів

Лектор: Жернова
Наталя Петрівна

Запоріжжя, 2016

Основою захисних функцій організму є реактивність - властивість відповідати на різноманітні впливи навколишнього середовища.

При дії патогенного фактора, принципово можливі дві відповіді: хвороба або проявиться властивість резистентності (стійкість організму до дії патогенних агентів, здатність чинити опір їм).

Резистентність активна

- включає захисно-приспосувальні реакції на дію пошкоджуючих факторів.

Резистентність пасивна

- пов'язана з анатомо-фізіологічними особливостями організму (механічні властивості шкіри, війки, слиз слизових тощо).

Серед механізмів захисту від інфекційних агентів є **неспецифічні** - включаються при потраплянні будь-якого патогенного агента (мікроби, віруси) і **специфічні** - формуються на надходження конкретного мікроорганізму. Імунна система здатна розпізнавати "своє-чуже".

Захисні функції крові забезпечуються її лейкоцитами.

Фагоцитоз - властивості деяких клітин наближатися, захоплювати і перетравлювати чужорідний об'єкт. Комплекс всіх фагоцитів крові і тканин називається **мононуклеарною фагоцитуючою системою (МФС)**.

Серед них розрізняють порівняно невеликі клітини - мікрофаги (наприклад, нейтрофіли) і великі - макрофаги (моноцити і їх тканинні нащадки).

Фагоцитоз - активний процес, що супроводжується підвищенням споживання клітиною O_2 і глюкози.

Фагоцитоз посилюється під впливом гідроперекисів водню і вільних радикалів кисню, що утворюються в клітинах, які надають токсичну дію не тільки на мікроорганізми, але і на сам фагоцит.

Це є одним з механізмів загибелі самих фагоцитів при фагоцитозі.

Гуморальні механізми включають широкий спектр чинників, наявних у крові та інших середовищах організму і нейтралізуючих безпосередньо патогенні фактори або їх токсини.

До них відносяться специфічні g-глобуліни (імунні антитіла), а також лізоцим, лізин, система комплементу, інтерферон та інші сполуки, що містяться в різних рідких середовищах організму.

У відповідь на потрапляння в організм чужорідного білка (або глікопротеїду) - антигену в лімфоїдних органах починається **проліферація лімфоцитів і синтез антитіл.**

Антигеном може бути мікроорганізм або його окремі молекули-переносники і розташовані на них детермінантні групи, що обумовлюють специфічність.

Процеси **пізнавання генетично чужорідних речовин** пов'язані з функцією лімфоцитів і моноцитів.

- ❖ Т-лімфоцити мають на мембрані **рецептори** до антигенів, завдяки яким вони дізнаються їх.
- ❖ Після **адсорбції антигену** інформація про нього передається на В-лімфоцити.
- ❖ В результаті за участю Т-хелперів **починається процес антигензалежного розвитку В-лімфоцитів** у лімфоїдних органах.
- ❖ **Роль Т-хелперів** полягає в тому, що вони з допомогою гуморальних медіаторів-митогенів стимулюють розвиток В-лімфоцитів і перетворення їх в плазматичні клітини, які синтезують специфічні імунні тіла.

T-хелпери визначають **силу імунної відповіді**. При старінні і пухлинному процесі утримання хелперів зменшується, а, наприклад, при реакції відторгнення пересадженого трансплантата збільшується.

Сила і напрям імунної відповіді регулюються так само і клітинами-супрессорами (від англ. suppress – пригнічувати), які головним чином обмежують проліферацію клонів лімфоїдних клітин, антитілоутворення, активність клітин-кілерів.

Клітини-кілери, разом з хелперами і супрессорами, беруть участь у створенні клітинного імунітету

Антитіла.

Синтез антитіл (імуноглобулінів) плазматичними клітинами відбувається в лімфоїдних органах. Можуть синтезуватися кілька типів імуноглобулінів: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. У здорової людини 75% антитіл - IgG. В залежності від характеру патологічного процесу, його стадії, активності імунітету, що розвивається, в крові і органах накопичуються різні типи антитіл.

За механізмом взаємодії з
антигеном розрізняють :

а) **пряму взаємодію** антитіла з
антигеном,

б) **опосередковану** через залучення
системи комплементу

При прямій взаємодії антитіла з антигеном можуть відбуватися **чотири різновиди реакцій**:

- **аглотинація** - склеювання декількох антигенів (клітин з антигенами) один з одним;
- **преципітація**, що полягає в перетворенні розчинного антигену в нерозчинну форму;
- **нейтралізація токсинів** ,
- **лізис**
- **пошкодження** клітинної мембрани і **руйнування** клітини.

Система комплементу — комплекс складних білків, постійно присутніх в крові.

Це каскадна система протеолітичних ферментів, призначена для гуморального захисту організму від дії чужорідних агентів, вона бере участь в реалізації імунної відповіді організму.

Є важливим компонентом як вродженого, так і набутого імунітету.

Фізіологія лейкоцитів

Лейкоцити – ядровмісні клітини крові, розміри яких від 4 до 20 мкм.

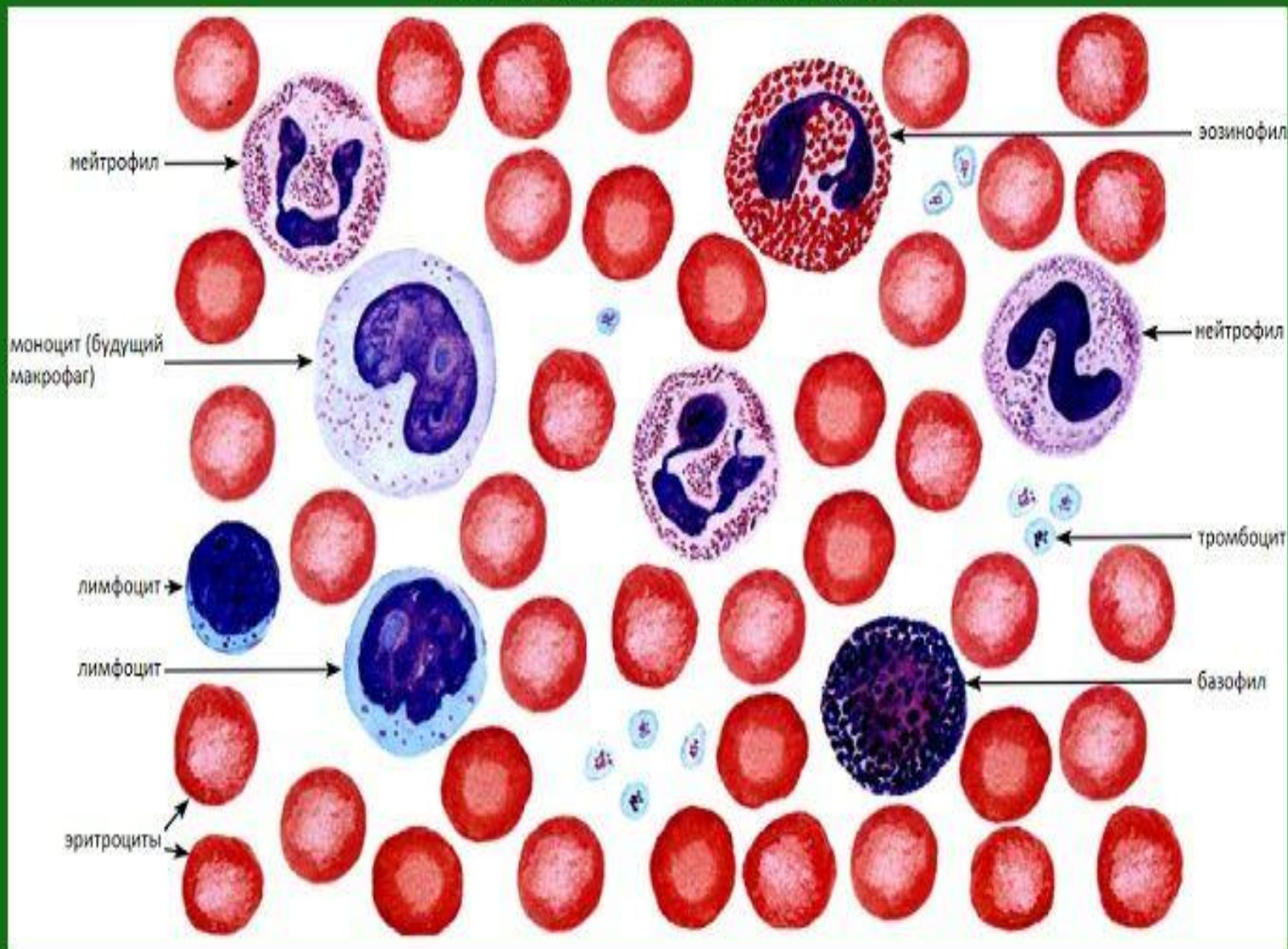
Тривалість життя від 4-5 до 20 днів для гранулоцитів і до 100 днів для лімфоцитів.

Кількість лейкоцитів у нормі у чоловіків і жінок однакова і становить $4-9 \times 10^9/\text{л}$

Рівень клітин у крові схильний до добових і сезонних коливань.

Збільшення їх числа називається лейкоцитозом, а зменшення - лейкопенією.

Разновидности лейкоцитов



Лейкоцити діляться на дві групи:
гранулоцити (зернисті) і агранулоцити.

гранулоцити

- нейтрофіли – 46–76 %;
- еозинофіли – 1–5 %;
- базофіли – 0–1 %.

агранулоцити

- моноцити – 2—10 %;
- лімфоцити – 20—40 %;

Нейтрофіли.

40-70% лейкоцитів крові - нейтрофіли.

Діаметр нейтрофілів 10-15 мкм.

Функції: захоплення і перетравлювання (фагоцитиоз) мікроорганізмів.

За цю властивість і свої відносно невеликі розміри нейтрофіли іменуються **микрофагами**.

Беруть участь в утворенні інтерферону
Синтезують лактоферин (фактор, що володіє бактерицидною дією)

Нейтрофильные гранулоциты



Палочкоядерные



Сегментоядерные

Моноцити складають 2-10% лейкоцитів.

Це найбільші **мононуклеарні клітини** крові, що мають діаметр 16-20 мкм.

Моноцити крові після порівняно тривалого періоду циркуляції ($T_{1/2}$ до 72 год) залишають русло крові і в тканинах перетворюються **в клітини макрофагальної системи.**

Властивості макрофагів

- Вони здатні до хемотаксису,
- беруть участь у продукції ряду компонентів комплементу, інтерферону.
- продукують у кров ендогенний піроген.
- беруть участь у впізнанні "своє-чуже" і формуванні антитіл.
- участь у реакціях клітинного імунітету: захист від пухлинних клітин, відторгнення чужорідного трансплантата.
- у регуляції процесів кровотворення, утворюючи різні інтерлейкіни.
- В цілому моноцити секретують більше 100 біологічно активних сполук.

Базофіли становлять 0,5% лейкоцитів крові.

Це клітини з сегментованим ядром, мають діаметр 10-12 мкм.

Базофіли, що знаходяться в тканинах, іменуються *огрядними клітинами*.

Базофіли містять гепарин - антизсідальну речовину і гістамін, підвищують проникність стінок капілярів.

Базофіли є також джерелом брадикініну, серотоніну та ряду лізосомальних ферментів.

Еозинофіли (1-5% лейкоцитів крові) – клітини діаметром 12-17 мкм, мають **дволопате**ве ядро.

У міру дозрівання в їх цитоплазмі утворюється **два типи ферментовмісних гранул**: малі та великі.

Функціонально еозинофіли відносяться до **мікрофагів**.

У тканинах еозинофіли є **антагоністами** базофілів, нейтралізуючи їх біологічно активні субстанції, які виділяються при анафілаксіях (гістамін, гепарин, фактор, що активує тромбоцити" та ін).

Чинять **цитотоксичний вплив** на гельмінти та їх личинки.

При тривалому знаходженні в організмі гельмінтів, алергізації розвивається **еозинофілія**

Еозинофіли в крові циркулюють недовго ($T_{1/2}$ близько 2 год), після чого вони мігрують у покривні тканини.

Вміст їх в тканинах приблизно в 100 разів більше, ніж у крові.

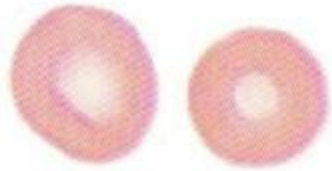
Лімфоцити складають 20-40% лейкоцитів.

T-лімфоцити:

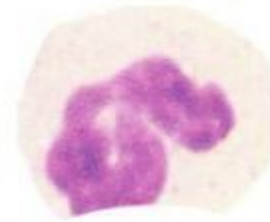
- служать основним ефектором клітинного імунітету (T-кіллери),
- регулюють вираженість імунної відповіді (T-супресори),
- забезпечують впізнавання "чужого".

B-лімфоцити:

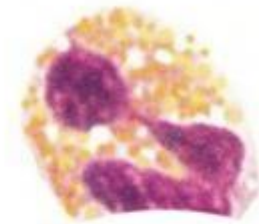
- здійснюють синтез антитіл (перетворюючись у плазматичні клітини),
- забезпечують імунну пам'ять,
- участь у реакціях клітинного імунітету (B-кіллери, B-супресори).



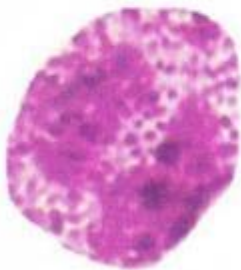
Erythrocyty



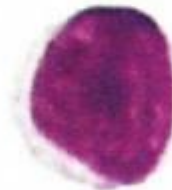
Neutrofil



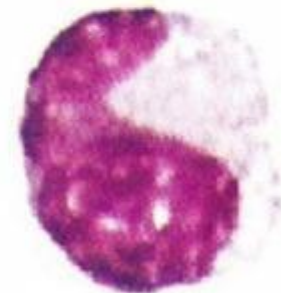
Eozinofil



Bazofil



Lymfocyt



Monocyt

Процентний вміст лейкоцитів у периферичній крові називається лейкоцитарною формулою, зрушення якої в різні сторони свідчать про патологічні процеси, що протікають в організмі.

	Нейтрофіли			Эозино фили	Базо- фили	Лимфоц иты	Моноц иты
	метам иэлоци ты	Палочко ядерные	Сегмент оядерны е				
%	0-1	1-5	45-70	1-5	0-1	20-40	2-10
Абс. кол-во в 1мкл	до 90	50-400	3000- 5600	50-250	до 90	1800- 3000	150- 600

Розрізняють **зсув вправо** – зниження функції червоного кісткового мозку, **що супроводжується збільшенням кількості старих форм нейтрофільних лейкоцитів.**

Зсув вліво є наслідком посилення функцій червоного кісткового мозку, **в крові збільшується кількість молодих форм лейкоцитів.**

У нормі співвідношення між молодими і старими формами лейкоцитів становить 0,065 і називається **індексом регенерації.**

ФУНКЦІЇ ЛЕЙКОЦИТІВ

- амебоподібна рухливість, міграція (здатність проникати через стінку непошкоджених судин), фагоцитоз.
- захисна,
- деструктивна,
- регенеративна,
- ферментативна функції.

Захисна властивість пов'язана з бактерицидною і антитоксичною дією агранулоцитів, участю в процесах згортання крові і фібринолізу.

Деструктивна дія полягає у фагоцитозі відмираючих клітин.

Регенеративна активність сприяє загоєнню ран.

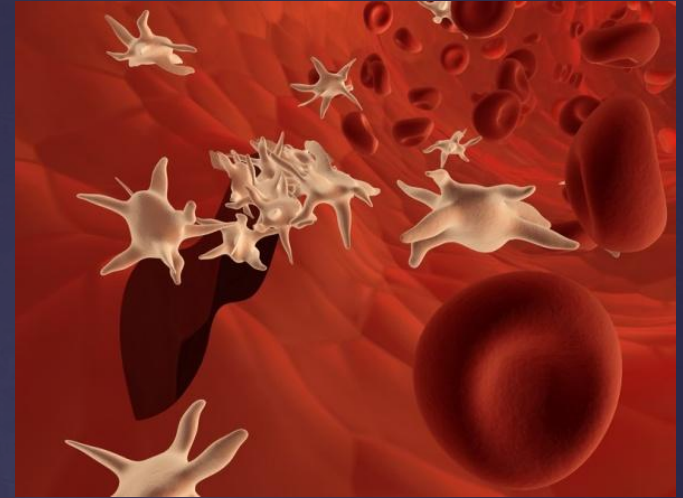
Ферментативна роль пов'язана з наявністю ряду ферментів.

Тромбоцити – без'ядерні клітини крові, діаметром 1,5–3,5 мкм. Вони мають сплющену форму, і їх **кількість** у чоловіків і жінок однакова і **складає 180-320 x 10⁹/л.**

Для тромбоцитів характерні наступні властивості:

- 1) **амебоподібна рухливість;**
- 2) **швидке руйнування;**
- 3) **здатність до фагоцитозу;**
- 4) **здатність до адгезії;**
- 5) **здатність до агрегації.**

Функції тромбоцитів



- трофічна
- динамічна
- регуляція судинного тону́су
- участь у процесах згортання крові.

Трофічна функція полягає в забезпеченні судинної стінки поживними речовинами, за рахунок яких судини стають більш пружними.

Регуляція судинного тону - наявність серотоніну, що викликає скорочення гладком'язових клітин.

Тромбоксан А₂ (похідні арахідонової кислоти) забезпечує наступ судинозвужувального ефекту за рахунок зниження судинного тону.

Тромбоцит бере активну участь у процесах **згортання крові за рахунок вмісту в гранулах тромбоцитарних факторів**, які утворюються або в тромбоцитах, або адсорбуються в плазмі крові.

Динамічна функція полягає у процесах адгезії і агрегації тромбів.

Гемостаз – складна біологічна система пристосувальних реакцій, що забезпечує збереження рідкого стану крові в судинному руслі і зупинку кровотеч з пошкоджених судин шляхом тромбування.

Система гемостазу включає наступні компоненти:

- 1) судинну стінку (ендотелій);
- 2) формені елементи крові (тромбоцити, лейкоцити, еритроцити);
- 3) плазмові ферментні системи (систему згортання крові, систему фібринолізу, клекреїн-кінінову систему);
- 4) механізми регуляції.

Функції системи гемостазу.

1. Підтримання крові в судинному руслі у рідкому стані.
2. Зупинка кровотечі.
3. Опосередкування міжбілкових і міжклітинних взаємодій.
4. **Опсонічна** – очищення кров'яного русла від продуктів фагоцитозу небактерійної природи.
5. **Репаративна** – загоєння пошкоджень і відновлення цілісності й життєздатності кровоносних судин і тканин.

Фактори, що підтримують рідкий стан крові:

- 1) тромборезистентність ендотелію стінки судин;
- 2) неактивний стан плазмових факторів згортання крові;
- 3) присутність у крові природних антикоагулянтів;
- 4) наявність системи фібринолізу;
- 5) безперервний циркулюючий потік крові.

Тромборезистентність ендотелію судин забезпечується за рахунок антиагрегантних, антикоагулянтних і фібринолітичних властивостей.

Антиагрегантні властивості:

- 1) синтез простацикліну, який володіє антиагрегаційною та судинорозширювальною дією;
- 2) синтез оксиду азоту, що володіє антиагрегаційною та судинорозширювальною дією;
- 3) синтез ендотелінів, які звужують судини і перешкоджають агрегації тромбоцитів.

Антикоагулянтні властивості:

- 1) синтез природного антикоагулянту **антитромбіну III**, який інактивує тромбін. Антитромбін III взаємодіє з гепарином, утворюючи антикоагулянтний потенціал на межі крові і стінки судини;
- 2) синтез **тромбомодуліну**, який пов'язує активний фермент тромбін та порушує процес утворення фібрину за рахунок активації природного антикоагулянту протеїну C.

Фібринолітичні властивості забезпечуються синтезом тканинного активатора **плазміногену**, який є потужним **активатором** системи фібринолізу.

Розрізняють два механізми гемостазу:

- 1) судинно-тромбоцитарний (мікроциркулярний);
- 2) коагуляційний (згортання крові).

Повноцінна **гемостатична функція** організму можлива за умови тісної взаємодії цих двох механізмів.

Судинно-тромбоцитарний гемостаз

1. Рефлекторний спазм судин

2. Адгезія - приклеювання тромбоцитів до місця пошкодження. До волокон колагену прилипають тромбоцити. Тромбоцит змінює свою форму і викидає псевдоподії. Найважливішим плазмовим фактором адгезії тромбоцитів є синтезуємий **фактор Віллебранда**. До нього, а також до фібронектину і колагену пошкоджених тканин активно прилипають тромбоцити своїми рецепторами глікопротеїнів I і II. Це перша початкова хвиля агрегації.

3. Зворотна агрегація (скупчення)

тромбоцитів. Поява ниткових відростків, зміна форми тромбоцитів відбувається ще при підході до місця пошкодження. Це сприяє «склеюванню» тромбоцитів один з одним (по 10-20) і прилипання в такому вигляді до стінки судини. Внаслідок цього формується **первинний**, так званий **білий тромб**, що прикриває ушкоджену ділянку. Але він ще не щільний і може пропускати плазму крові.

4. Необоротна агрегація тромбоцитів - наступний етап перетворення білого тромбу. Основним стимулятором зміцнення тромбу є **тромбін**, який (через 5-10 с після пошкодження) утворився під час реакцій коагуляційного гемостазу, що відбуваються паралельно. Важливо те, що тромбін викликає агрегацію у дозах, значно менше тих, які потрібні для створення справжнього тромбу.

5. Ретракція тромбоцитарного тромбу. Із зруйнованих тромбоцитів виходить пластинчастий фактор (ПФ-6) - тромбостенін. ПФ-6 нагадує актоміозин. Він здатний скорочуватися і тим самим зменшувати розмір і ущільнювати згусток. В агрегації тромбоцитів, крім названих факторів, що беруть участь небілкові (Ca^{2+} , Mg^{2+}) та плазмові білкові кофактори (альбумін, фібриноген та ін).

Коагуляційний гемостаз забезпечує зупинку кровотечі в судинах м'язового типу.

Зупинка кровотечі здійснюється за рахунок згортання крові – **гемокоагуляції**.

Процес згортання крові полягає в **переході** розчинного білка плазми **фібриногену** в нерозчинний білок **фібрин**.

Кров з рідкого стану переходить у желеподібний, утворюється згусток, який закриває просвіт судини. Згусток складається з фібрину і осілих формених елементів крові – еритроцитів.

Згусток, прикріплений до стінки судини, називається **тромбом**, він піддається надалі **ретракції** (скороченню) і **фібринолізу** (розчиненню).

У згортанні крові беруть участь фактори згортання крові.

Плазменные факторы свертывания крови

Фактор	Название	Активная форма, функция
I	Фибриноген	Образует полимер фибрин
II	Протромбин	Тромбин, фермент. Полимеризуется в фибриноген, активирует факторы V, VIII, XIII, стимулирует противосвертывающую систему
III	Тромбопластин (фермент)	Кофактор фактора VII
IV	Ионы кальция	Участвует в активировании и агрегации тромбоцитов, полимеризации фибриногена, стабилизации фибрина. Связывает факторы протромбинного комплекса с фосфолипидами
V	Проакцелерин (плазменный Ас-глобулин)	Регуляторный белок, активирует фактор X
VI	Исключен из классификации	
VII	Проконвертин	Активирует фактор X, ускоряет превращение протромбина в тромбин
VIII	Антигемофильный глобулин	Кофактор фактора X
IX	Плазменный компонент тромбопластина (Кристалмас-фактор)	Участвует в качестве катализатора, активирует фактор X в комплексе с фактором VIII и IV
X	Фактор Стюарта — Пауэра	Участвует в образовании протромбиназы, превращающей протромбин в тромбин
XI	Предшественник плазменного тромбопластина	Участвует в активировании факторов VIII и IX
XII	Фактор Хагемана	Участвует в активировании фактора XI, превращении прекалликреина в калликреин
XIII	Фибриназа	Стабилизирует фибрин, участвует в формировании плотного сгустка

Фактори згортання формених елементів крові .

Еритроцитарні:

- 1) фосфоліпідний фактор;
- 2) велика кількість АДФ;
- 3) фібриназа.

Лейкоцитарні – апопротеїн III, значно прискорює згортання крові, що сприяє розвитку поширеного внутрішньосудинного згортання крові.

Тканинним фактором є тромбопластин, який міститься в корі головного мозку, легенів, плаценти, ендотелію судин, сприяє розвитку поширеного внутрішньосудинного згортання крові.

Фази згортання крові

Згортання крові – складний ферментативний, ланцюговий (каскадний), матричний процес, сутність якого полягає в переході розчинного білка фібриногену на нерозчинний білок фібрин.

Процес називається каскадним, так як в ході згортання йде послідовна ланцюгова активація факторів згортання крові. Процес є матричним, так як активація факторів гемокоагуляції відбувається на матриці. Матрицею служать фосфоліпиди мембран зруйнованих тромбоцитів і уламки клітин тканин.

Сутність **першої фази** полягає в активації X-фактора згортання крові і утворення протромбінази.

Протромбіназа – це складний комплекс, що складається з активного X-фактора плазми крові, активного V-фактора плазми крові і третього тромбоцитарного фактора. **Активація** X-фактора відбувається двома способами. Поділ ґрунтується на джерелі матриць, на яких відбувається каскад ферментативних процесів. При **зовнішньому механізмі активації** джерелом матриць є тканинний тромбoplastин (фосфоліпідні осколки клітинних мембран пошкоджених тканин), при **внутрішньому** – оголені колагенові волокна, фосфоліпідні осколки клітинних мембран формених елементів крові.

Сутність другої фази – утворення активного протеолітичного ферменту тромбіну з неактивного попередника протромбіну під впливом протромбінази. Для здійснення цієї фази необхідні іони Са.

Сутність третьої фази – перехід розчинного білка плазми крові фібриногену в нерозчинний фібрин.

Ця фаза здійснюється три 3 стадії.

1. **Протеолітична.** Тромбін володіє естеразною активністю і розщеплює фібриноген з утворенням фібринмономерів. Каталізатором цієї стадії є іони Ca, II і IX протромбінові фактори.
2. **Фізико-хімічна, або полімеризаційна, стадія.** В її основі лежить спонтанний самозбірний процес, який призводить до агрегації фібрин-мономерів, що йде за принципом «бік у бік» або «кінець в кінець». Самозбірка здійснюється шляхом формування поздовжніх і поперечних зв'язків між фібринмономерами з утворенням фібрин-полімеру (фібрину-S). Волокна фібрину-S легко лізуються не тільки під впливом плазміну, але і комплексних сполук, які не мають фібринолітичної активності.

3. Ферментативна. Відбувається стабілізація фібрину в присутності активного XIII фактора плазми крові. Фібрин-S переходить у фібрин-I (нерозчинний фібрин). Фібрин-I прикріплюється до судинної стінки, утворює мережу, де заплутуються формені елементи крові (еритроцити) і утворюється червоний кров'яний тромб, який закриває просвіт пошкодженої судини. Надалі спостерігається ретракція кров'яного тромбу – нитки фібрину скорочуються, тромб ущільнюється, зменшується в розмірах, з нього видавлюється сироватка, багата ферментом тромбіном. Під впливом тромбіну фібриноген знову переходить у фібрин, за рахунок цього тромб збільшується в розмірах, що сприяє кращій зупинці кровотечі. Процесу ретракції тромбу сприяє тромбостенін – контрактивний білок кров'яних пластинок і фібриноген плазми крові. З плином часу тромб піддається фібринолізу (або розчиненню). Прискорення процесів згортання крові називається гіперкоагуляцією, а уповільнення – гіпокоагуляцією.

Фізіологія фібринолізу

Система фібринолізу – ферментативна система, що розщеплює нитки фібрину, які утворилися у процесі згортання крові, на розчинні комплекси. Система фібринолізу повністю протилежна системі згортання крові. Фібриноліз обмежує поширення згортання крові по судинах, регулює проникність судин, відновлює прохідність і забезпечує рідкий стан крові в судинному руслі.

Процес фібринолізу проходить у три фази.

Під час I фази лізозінази, надходячи в кров, призводять проактиватор плазміногену в активний стан. Ця реакція здійснюється в результаті відщеплення від проактиватора ряду амінокислот.

II фаза – перетворення плазміногену в плазмін за рахунок відщеплення ліпідного інгібітора під дією активатора.

В ході III фази під впливом плазміну відбувається розщеплення фібрину до поліпептидів та амінокислот. Ці ферменти отримали назву продуктів деградації фібриногену / фібрину, вони мають виражену антикоагулянтну дію. Вони інгібують тромбін і гальмують процес утворення протромбінази, пригнічують процес полімеризації фібрину, адгезію та агрегацію тромбоцитів, підсилюють дію брадикініну, гістаміну, ангеотензіну на судинну стінку, що сприяє викиду з ендотелію судин активаторів фібринолізу.

Розрізняють **два види фібринолізу** – ферментативний та неферментативний.

Ферментативний фібриноліз

здійснюється за участю протеолітичного ферменту плазміну. Відбувається розщеплення фібрину до продуктів деградації. **Неферментативний**

фібриноліз здійснюється комплексними сполуками гепарину з тромбогенними білками, біогенними амінами, гормонами, відбуваються конформаційні зміни в молекулі фібрину-S.