

ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ

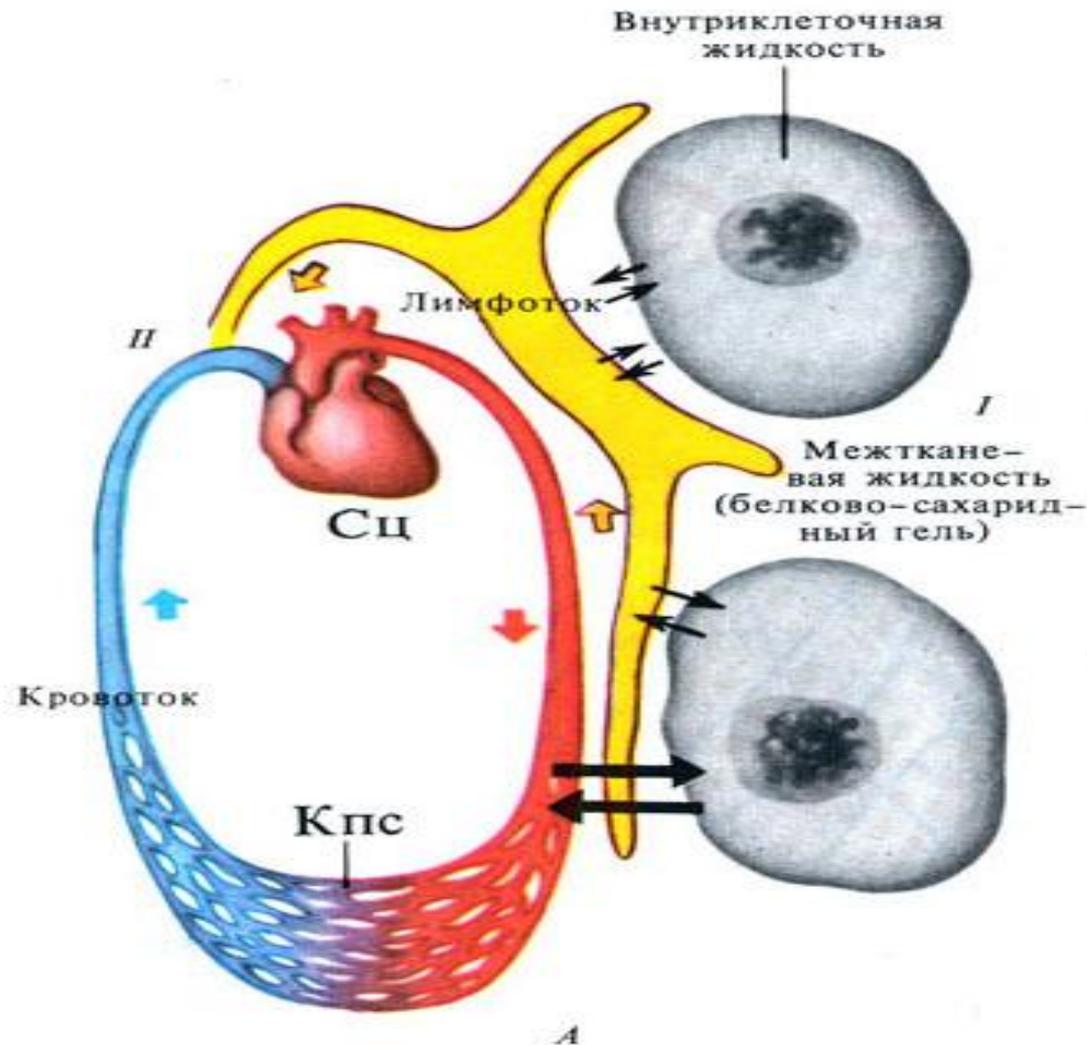
- 1. Внутренняя среда организма
- 2. Общая характеристика системы крови
- 3. Функции системы крови
- 4. Состав и количество крови
- 5. Структурно-функциональная характеристика эритроцитов
- 6. Количество эритроцитов и их функции
- 7. Гемоглобин, его состав и значение
- 8. Соединения гемоглобина, их функции

Внутренняя среда организма

- Совокупность жидкостей организма, включающая кровь, лимфу, тканевую жидкость, цереброспинальную жидкость.
- Внутренняя среда имеет относительное постоянство состава и физико – химических свойств, что создает приблизительно одинаковые условия существования клеток организма (гомеостаз, гомеостазис).

Классификация жидких сред: **А** – общие среды: I – экстравазарные (внутриклеточная и межтканевая жидкость) II – интравазарные (кровь и лимфа); **Б** – некоторые специализированные среды.

А



Классификация жидких специализированных сред

• Б

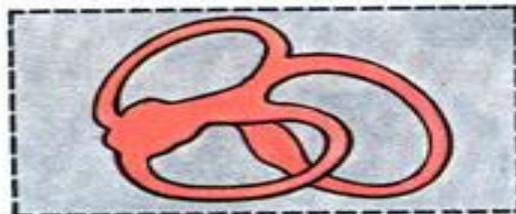


Ликвор (желудочки мозга)

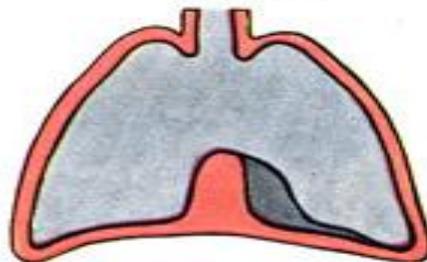


Жидкие среды
глазного яблока

Синовиальная
жидкость (смазка)



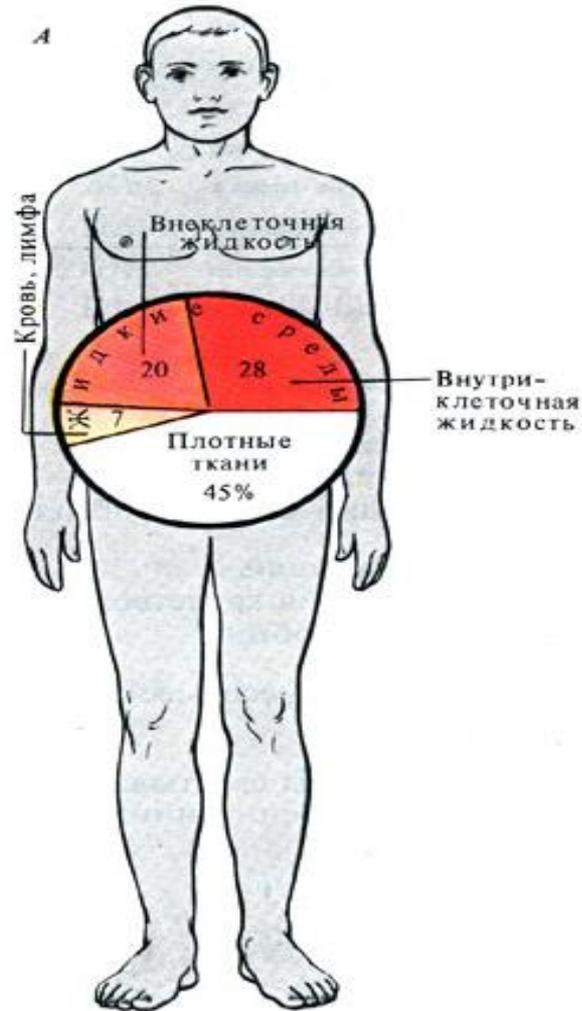
Жидкие среды внутрен-
него уха



Внутриплевральная
жидкость (смазка)

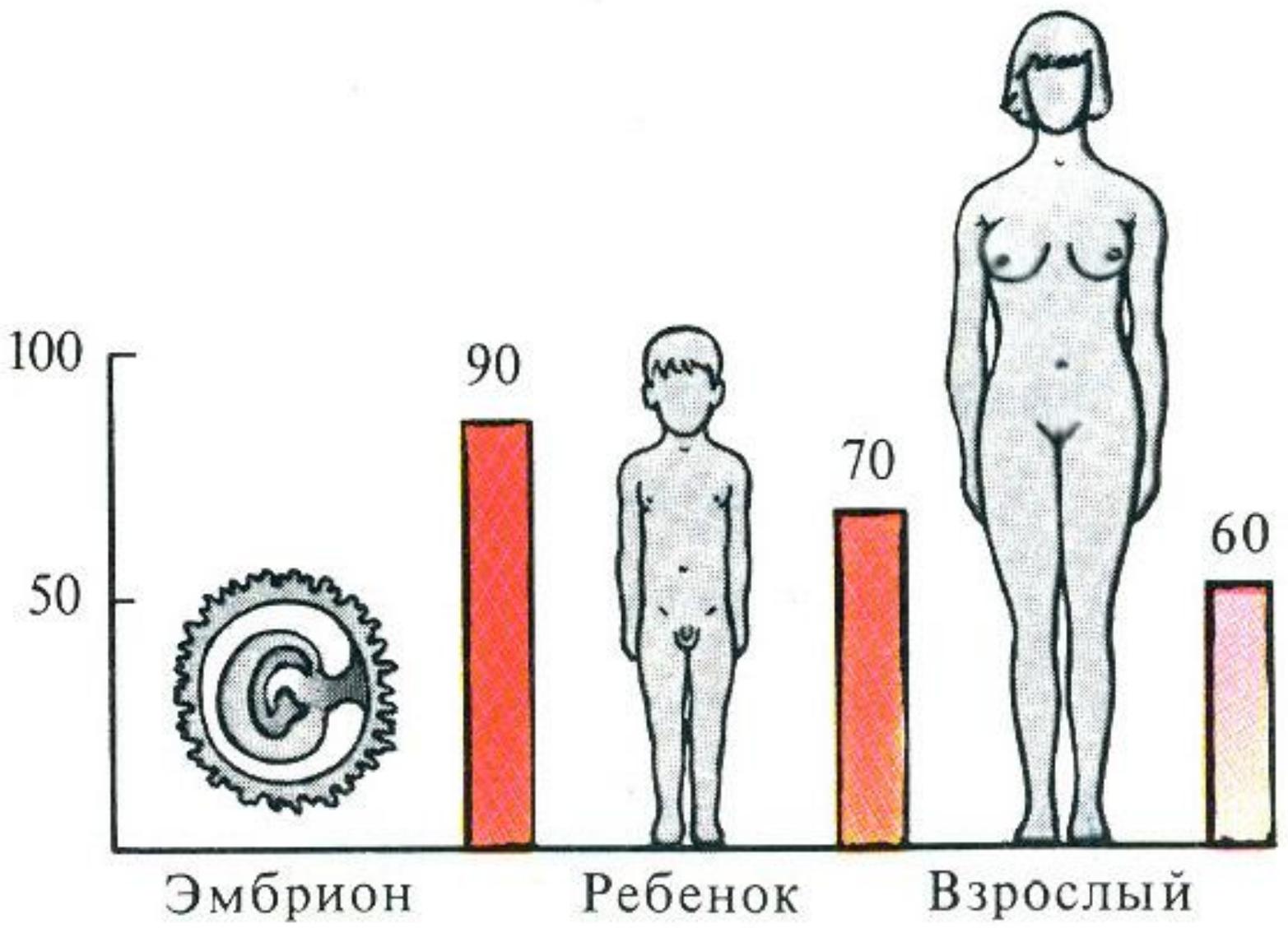
- А – распределение жидких сред (% от массы тела);
- Б – возрастные изменения содержания воды в организме.

• А

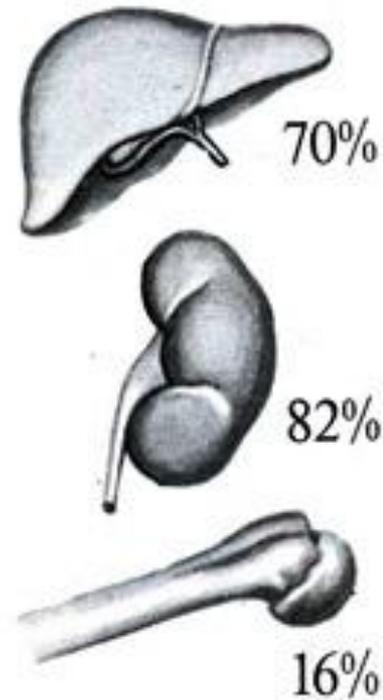
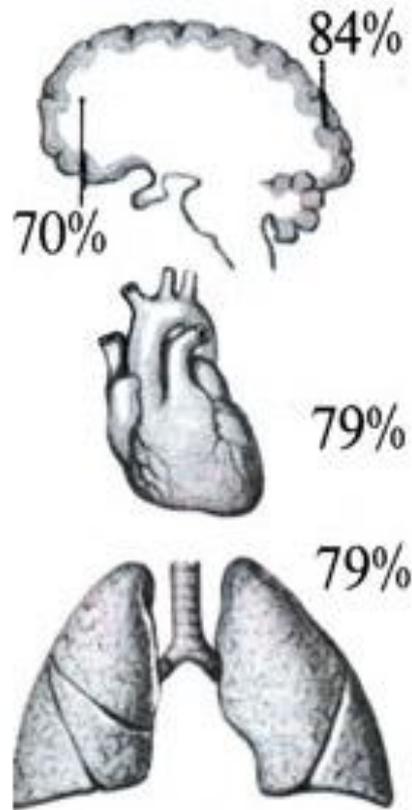


Б

Содержание воды
в организме,
% от массы тела



Содержание воды в различных органах.



Система крови

Г.Ф.Ланг, 1939

Периферическая кровь

Органы кроветворения

Органы кроверазрушения

Нейрогуморальный аппарат

Функции крови

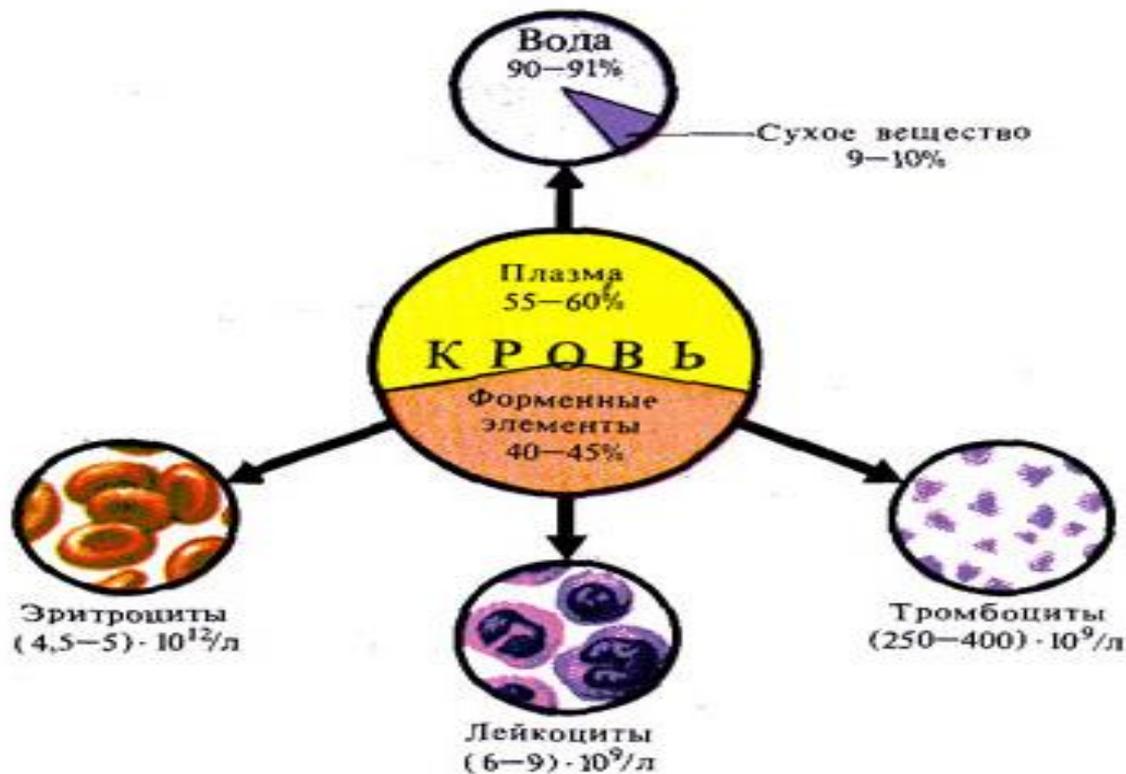
- **Транспортная** переносит газы, питательные вещества, продукты обмена веществ, гормоны, медиаторы, электролиты, ферменты и др
- **Дыхательная** гемоглобин эритроцитов переносит кислород от легких к тканям организма, а углекислый газ от клеток к легким.
- **Трофическая** перенос основных питательных веществ от органов пищеварения к тканям организма.
- **Экскреторная** (выделительная) осуществляется за счет транспорта конечных продуктов обмена веществ (мочевины, мочевой кислоты и др.) и лишних количеств солей и воды от тканей к местам их выделения (почки, потовые железы, легкие, кишечник).
- **Терморегуляторная** осуществляется за счет физиологических механизмов, способствующих быстрому перераспределению крови в сосудистом русле. При поступлении крови в капилляры кожи теплоотдача увеличивается, переход же ее в сосуды внутренних органов способствует уменьшению потери тепла.

Функции крови

- Поддерживает постоянство констант: рН, осмотическое давление, водно – солевой обмен зависит от концентрации солей и количества белка в крови и тканях, а также от проницаемости сосудистой стенки.
- **Защитная** является важнейшим фактором иммунитета. Это обусловлено наличием в крови антител, ферментов, специальных белков крови, обладающих бактерицидными свойствами, относящихся к естественным факторам иммунитета.
- Одним из важнейших свойств крови является ее **способность свертываться**, что при травмах предохраняет организм от кровопотери.
- **Гуморальная** заключается в том, что поступающие в кровь продукты деятельности желез внутренней секреции, пищеварительные гормоны, соли, ионы водорода и др. через центральную нервную систему и отдельные органы (либо непосредственно, либо рефлекторно) изменяют их деятельность.
- Креаторные связи

Состав крови.

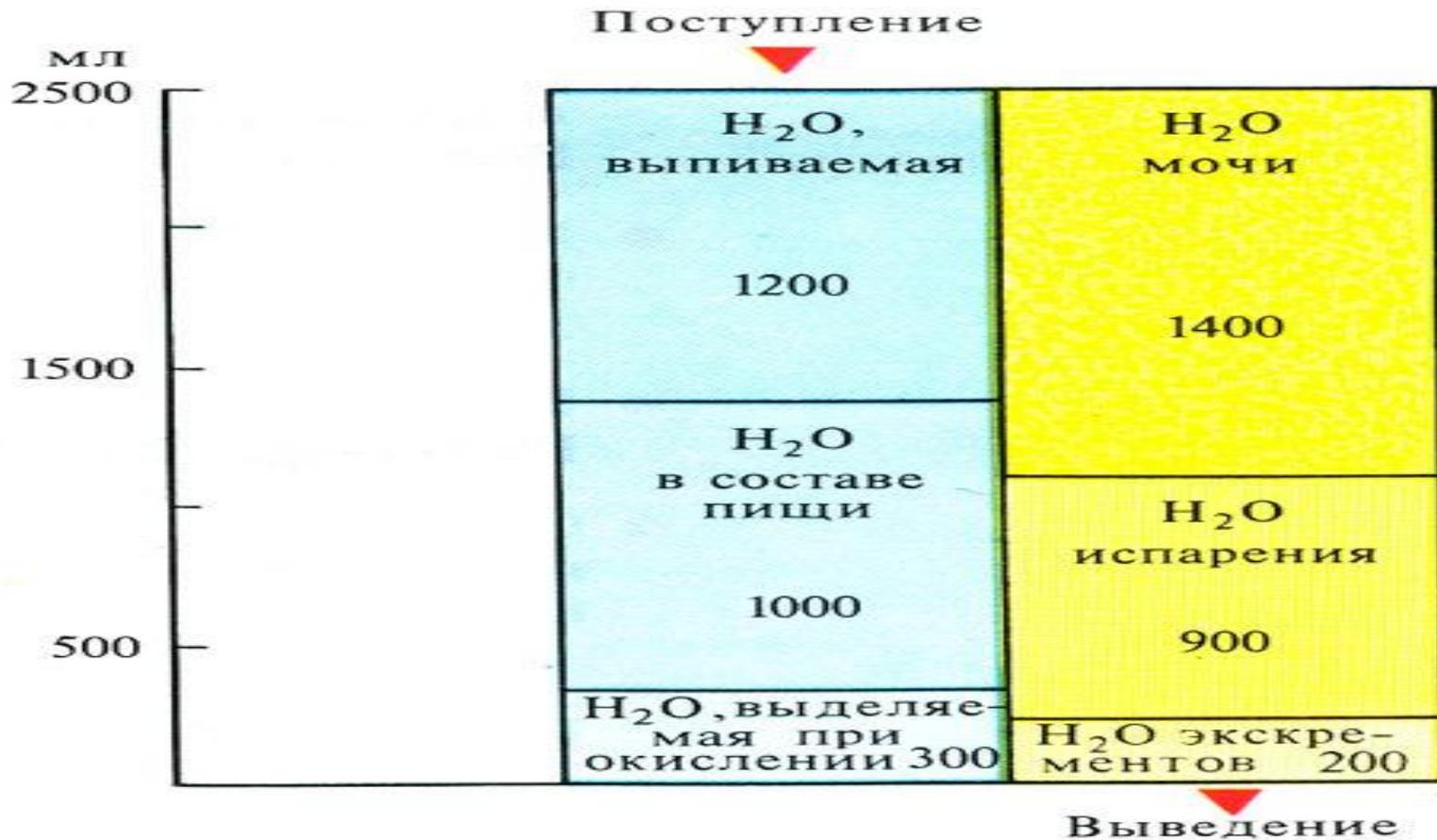
- 1



Состав и количество крови

- Гематокритный показатель- объемное соотношение плазмы и форменных элементов
- 40-45% и 55-60%
- Общее количество крови 6-8% массы тела
- Потеря 1/3 объема крови может привести к гибели

Суточный баланс воды в организме.



Состав и количество крови

- У детей количество крови относительно больше:
- у новорожденных оно составляет в среднем 15% от массы тела,
- у детей в возрасте 1 года — 11%.
- В физиологических условиях не вся кровь циркулирует в кровеносных сосудах, часть ее находится в так называемых кровяных депо (печень, селезенка, легкие, сосуды кожи).
- Общее количество крови в организме сохраняется на относительно постоянном уровне.

Плазма крови, ее состав.

- **В состав плазмы крови входят:**
- вода (90—92%) и
- сухой остаток (8—10%).
- Сухой остаток состоит из органических и неорганических веществ.

органические вещества плазмы

- 1) **белки плазмы** — альбумины (около 4,5%), глобулины (2—3,5%), фибриноген (0,2—0,4%).
- Общее количество белка в плазме составляет **7—8%**;
- 2) **небелковые азотсодержащие соединения** (аминокислоты, полипептиды, мочевины, мочевая кислота, креатин, креатинин, аммиак).
- Общее количество небелкового азота в плазме (**остаточного азота**) **11—15 ммоль/л (30—40 мг%)**.
- *При нарушении функции почек содержание остаточного азота в крови резко возрастает;*
- 3) **безазотистые органические вещества**: глюкоза — **4,4—6,65 ммоль/л (80—120 мг%)**, нейтральные жиры, липиды;
- 4) **ферменты и проферменты**: участвуют в процессах свертывания крови и фибринолиза (протромбин и профибринолизин), ферменты, расщепляющие гликоген, жиры, белки и др.

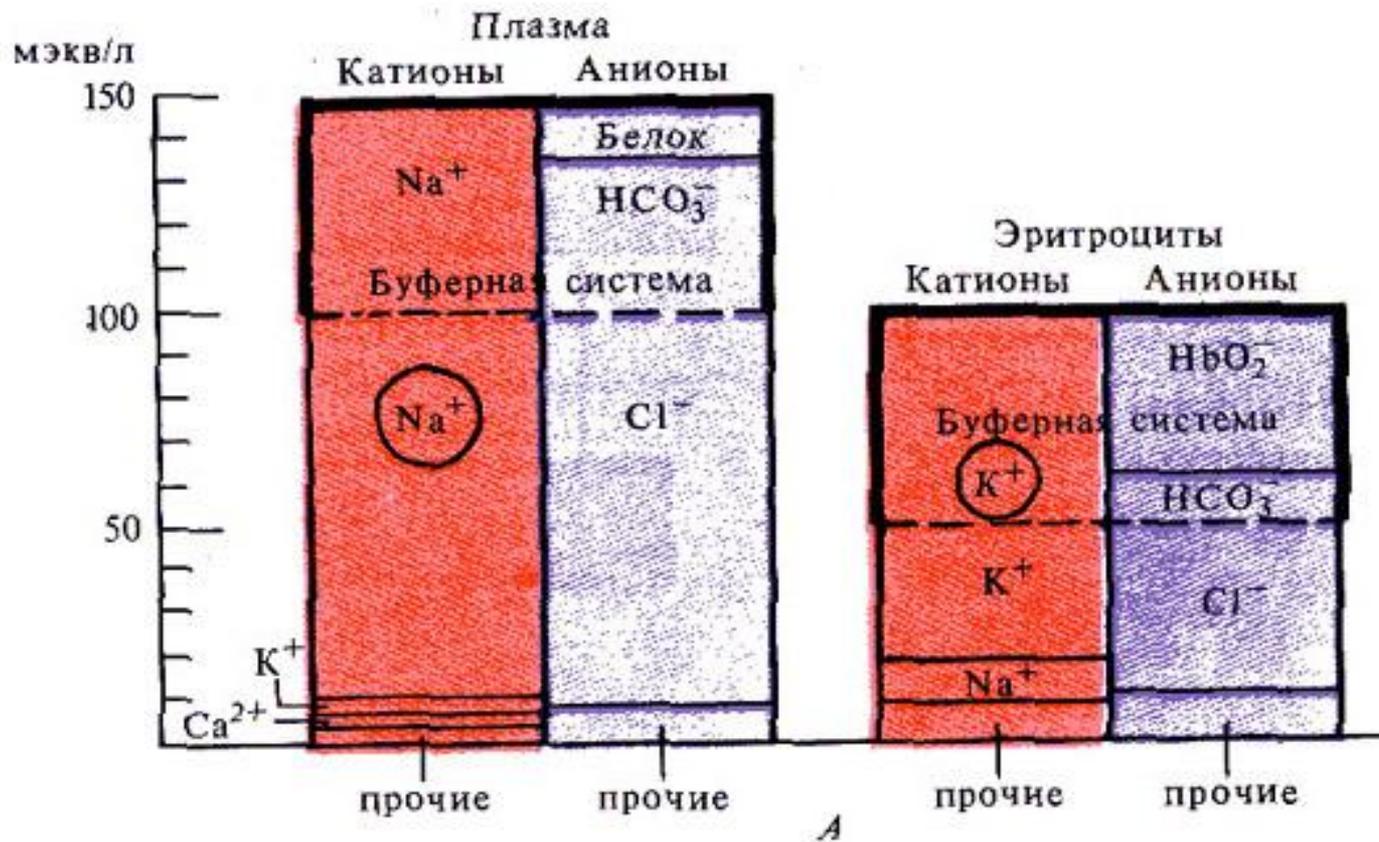
Роль белков плазмы

- - Белки обуславливают **онкотическое давление**. В среднем оно равно **26 мм рт. ст.**
- - Белки, обладая буферными свойствами, участвуют в **поддержании кислотно-основного равновесия** внутренней среды организма
- - Участвуют в **свертывании** крови
- - Гамма-глобулины участвуют в защитных (**иммунных**) реакциях организма
- - Повышают **вязкость** крови, имеющую важное значение в поддержании АД
- - Белки (главным образом альбумины) способны образовывать комплексы с гормонами, витаминами, микроэлементами, продуктами обмена веществ и, таким образом, осуществлять их **транспорт**.
- - Белки **предохраняют эритроциты от агглютинации** (склеивание и выпадение в осадок)
- - Глобулин крови – эритропоэтин – участвует в **регуляции эритропоэза**
- - Белки крови являются **резервом аминокислот**, обеспечивающих синтез тканевых белков

Неорганические вещества плазмы крови

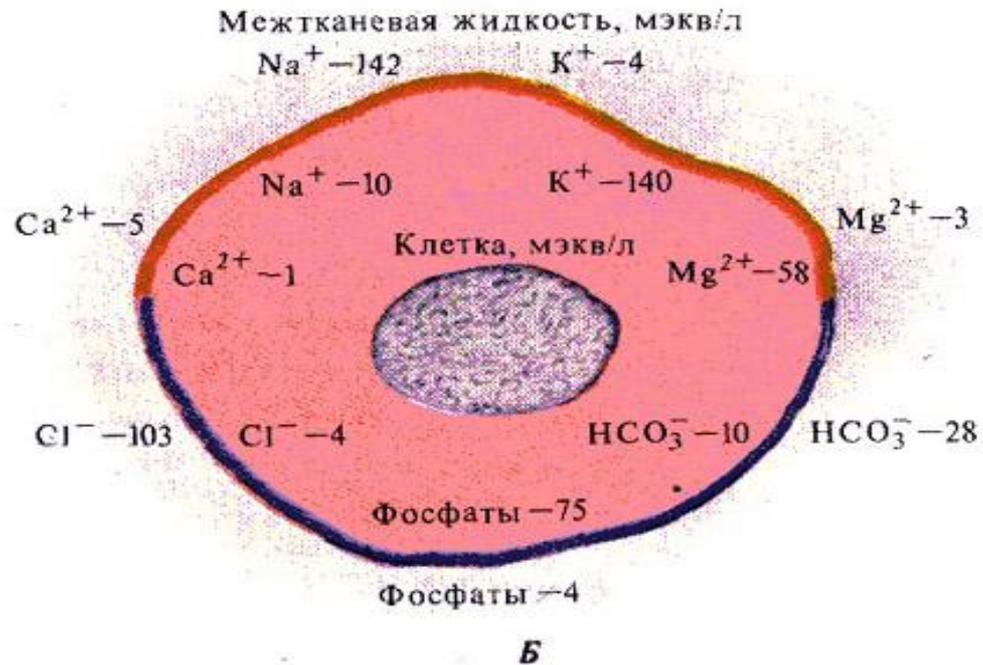
- составляют около **1 %** от ее состава.
- К этим веществам относятся преимущественно **катионы** — Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} и **анионы** Cl , HPO_4 , HCO_3

Ионный состав крови



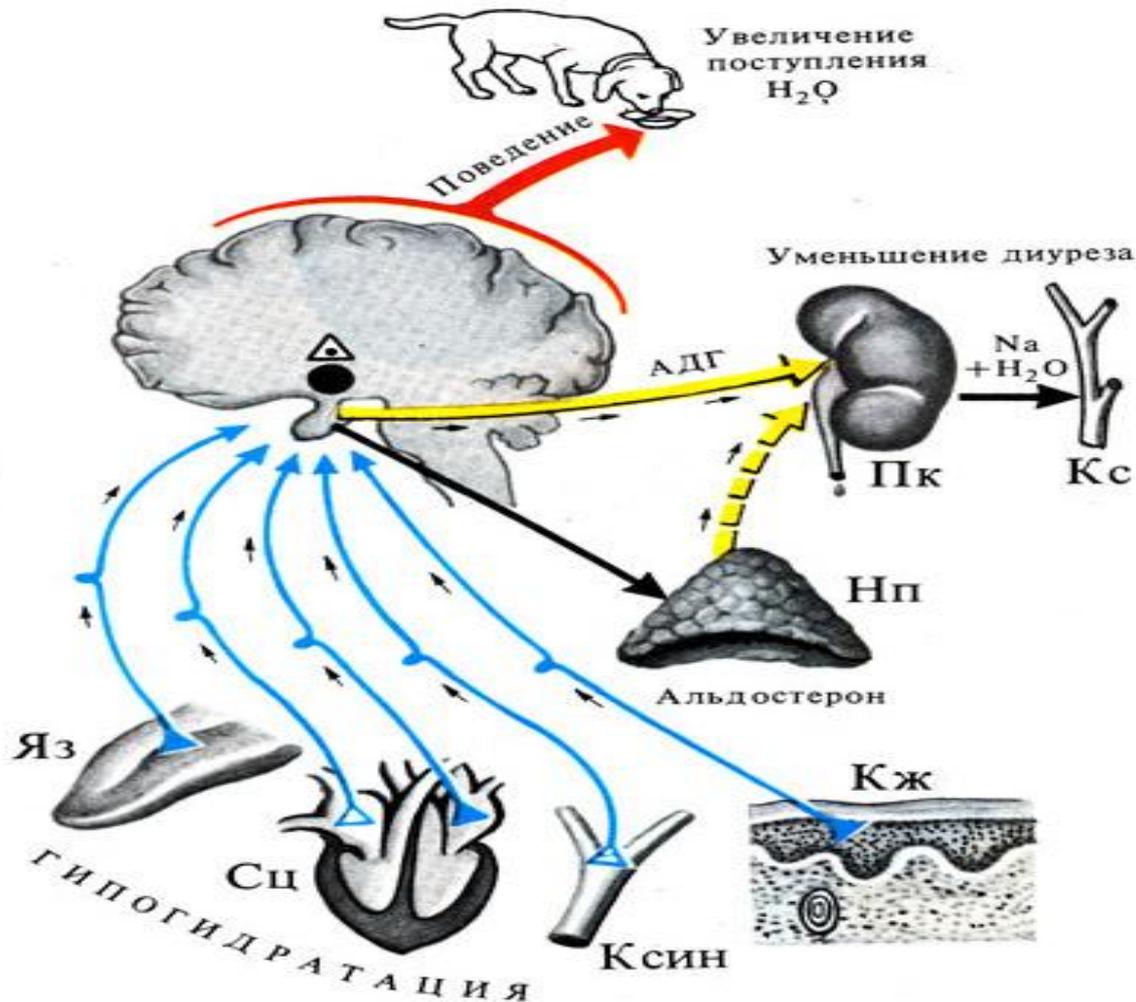
Ионный состав крови

- 2



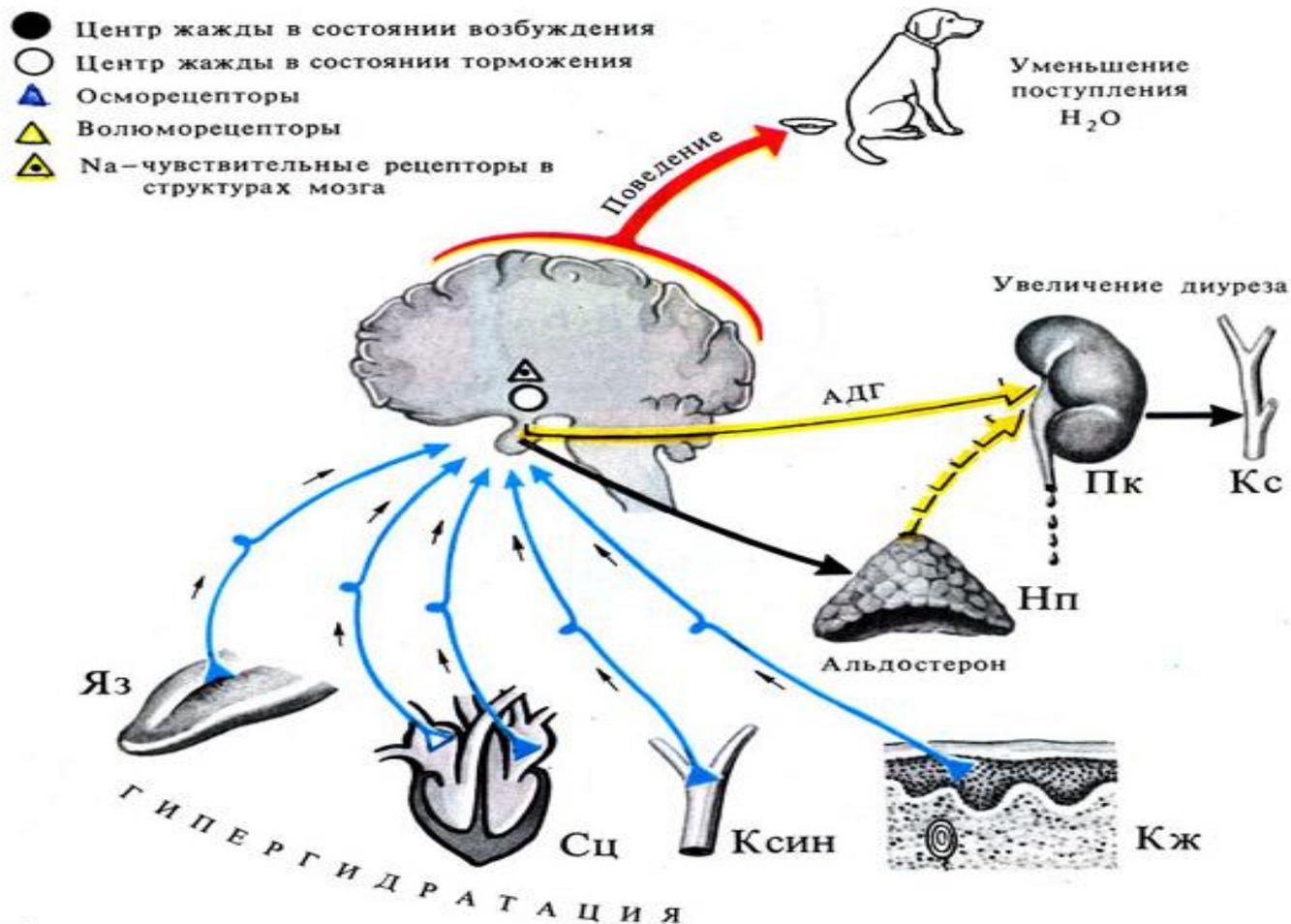
Рефлекторная регуляция водно – солевого обмена при недостатке воды в организме

- 1



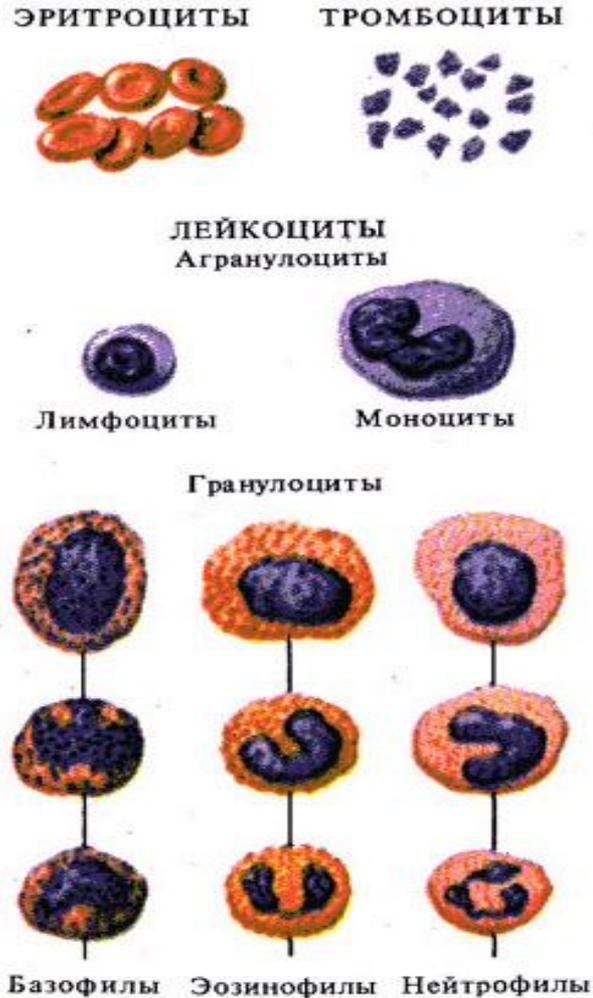
Рефлекторная регуляция водно – солевого обмена при избытке воды в организме.

• 2



Форменные элементы крови.

- 1



Эритроциты

- $4,5-5,5 \times 10^{12}/\text{л}$
- Диаметр 7,2-7,5 мкм
- Толщина 2,2 мкм
- Объем 90 мкм³
- Общая поверхность 3000 м²

Эритроциты

- с диаметром 7,5 мкм называются **нормоциты**,
- с диаметром меньше 7,5 мкм - **микроциты**,
- больше 7,5 мкм - **макроциты**.
- Нормальные двояковогнутые эритроциты называют **дискоциты (85%)**, но могут встречаться:
 - с зубчиками на поверхности (**эхиноциты**),
 - куполообразные (**стоматоциты**),
 - шаровидные (**сфероциты**).

Эритроциты

- **Зрелые эритроциты не имеют ядер, рибосом, митохондрий, лизосом.**
- **Поэтому обмен эритроцитов имеет ряд особенностей.**
- В зрелых эритроцитах не идут реакции биосинтеза белков.
- Образование энергии - только путем гликолиза, субстрат - только глюкоза.
- **В эритроцитах существуют механизмы предохранения гемоглобина от окисления.**
- Активно протекает ГМФ-путь распада глюкозы, дающий НАДФ·Н₂.
- Высока концентрация глутатиона - пептида, содержащего SH-группы.

Эритроциты

- В цитоплазме эритроцитов отсутствуют органеллы, она практически вся заполнена гемоглобином (34% общей и 90-95% сухой массы эритроцита).
- В структуре эритроцита различают **строму**, которая состоит из остова клетки и поверхностного слоя – **мембраны**.
- В мембране и цитоскелете помимо белка **спектрина** обнаружены рецепторные белки – **гликопротеины, каталитические белки** – ферменты (транспорт ионов, образуют каналы в мембране).
- Гликопротеин – **гликофорин**, содержит сиаловую кислоту.
- Мембрана проницаемая для анионов, O₂, CO₂.
- Гиалоплазма – гранулы 4-5 нм, 60% воды, 40% сухой остаток – 90-95% гемоглобин, 5-10% др. белки, глюкоза, липиды, мин. вещества.

Свойства эритроцитов

- 1. Пластичность эритроцитов-способность к обратимой деформации. ЛК = холестерин/лецитин=0,9
- 2. Осмотическая стойкость эритроцитов
- 3. Креаторные связи эритроцитов
- 4. Способность к оседанию (удельный вес 1,096, плазмы-1,027).БК = Альбумины/глобулины = 1,5-1,7
- 5. Агрегация эритроцитов
- 6. Деструкция эритроцитов

Гемолиз и его виды

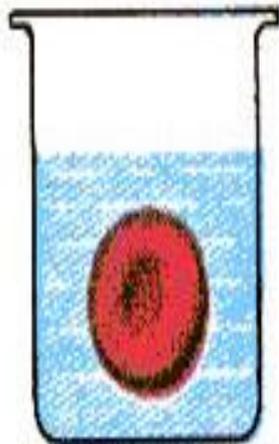
- **Гемолизом** называют разрушение эритроцитов с выходом гемоглобина в окружающую эритроциты среду. Гемолиз может наблюдаться как в сосудистом русле, так и вне организма.
- Вне организма гемолиз может быть вызван гипотоническими растворами. Этот вид гемолиза называют **осмотическим**. Резкое встряхивание крови или ее перемешивание приводит к разрушению оболочки эритроцитов — **механический гемолиз**. Некоторые химические вещества (кислоты, щелочи, эфир, хлороформ, спирт) вызывают свертывание (денатурацию) белков и нарушение целостности оболочки эритроцитов, что сопровождается выходом из них гемоглобина — **химический гемолиз**. Изменение оболочки эритроцитов с последующим выходом из них гемоглобина наблюдается также под влиянием **физических факторов**. В частности, при действии высоких температур происходит свертывание белков. Замораживание крови сопровождается разрушением эритроцитов.

Гемолиз и его виды

- В организме постоянно в небольших количествах происходит **гемолиз при отмирании старых эритроцитов**. В норме он происходит лишь в печени, селезенке, красном костном мозге. Гемоглобин «поглощается» клетками указанных органов и в плазме циркулирующей крови отсутствует.
- При некоторых состояниях организма и заболеваниях гемолиз сопровождается появлением гемоглобина в плазме циркулирующей крови (**гемоглобинемия**) и выделением его с мочой (**гемоглобинурия**).
- Это наблюдается, например, при укусе ядовитых змей, скорпионов, множественных укусах пчел, при малярии, при переливании несовместимой в групповом отношении крови.

Состояние эритроцита в растворах NaCl

- 1



Изотонический
раствор NaCl
(0,9%)



Гипертонический
раствор NaCl
(>0,9%)



Гипотонический
раствор NaCl
(<0,9%)

Метаболизм эритроцитов

- 1. Поддержание электролитного баланса эритроцитов за счет активного энергозависимого мембранного механизма (Na/K-АТФ-аза)
- 2. Запуск реакций энергопродукции в эритроцитах
- 3. Поддержание железа в геме в восстановленной (двухвалентной) форме
- 4. Поддержание клеточной мембраны и формы эритроцита за счет создания определенного соотношения между восстановленной и окисленной формами глутатиона
- 5. Поддержание внутри клетки необходимого уровня 2,3 – ДФГ – регулятора степени сродства гемоглобина к кислороду

Количественные изменения эритроцитов

- 1. **Эритроцитоз** – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в периферической крови:
относительный,
абсолютный (компенсаторный, патологический)
- 2. **Эритропения** - состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов в периферической крови:
относительная,
абсолютная

Функции эритроцитов

- 1.дыхательная
- 2.детоксицирующая
- 3.ферментативная
- 4. регуляция кислотно-основного состояния
- 5.участие в свертывании и фибринолизе
- 6.участие в иммунологических реакциях

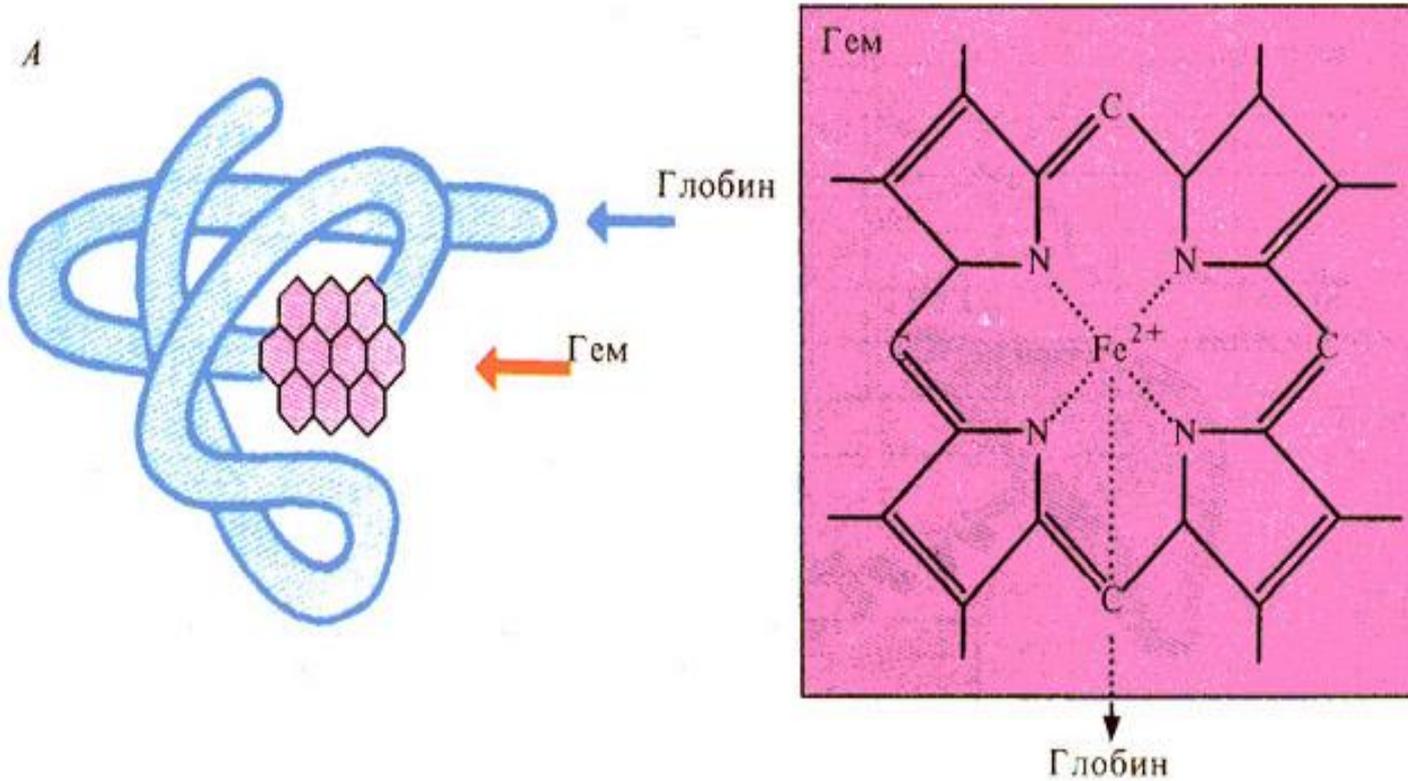
Функции эритроцитов

- **Дыхательная функция** выполняется эритроцитами за счет дыхательного пигмента гемоглобина, который обладает способностью присоединять к себе кислород и углекислый газ.
- **Питательная функция** эритроцитов состоит в адсорбировании на их поверхности аминокислот, которые транспортируются к клеткам организма от органов пищеварения.
- **Защитная функция (Детоксицирующая)** эритроцитов определяется их способностью связывать токсины (вредные, ядовитые для организма вещества) за счет наличия на поверхности эритроцитов специальных веществ белковой природы — антител. Кроме того, эритроциты принимают активное участие в свертывании крови.
- **Ферментативная функция** эритроцитов связана с тем, что они являются носителями разнообразных ферментов.

Функции эритроцитов

- **Регуляция рН крови** — осуществляется эритроцитами посредством гемоглобина. Гемоглобиновый буфер — один из мощнейших буферов, он обеспечивает 70—75% буферных свойств крови.
- **Эритроциты принимают участие в процессах свертывания крови и фибринолиза** — за счет адсорбции на мембране ферментов, факторов свертывания.
- **Эритроциты принимают участие в иммунологических реакциях** — агглютинации, преципитации, лизиса, опсонизации, реакциях цитотоксического типа (обусловлено наличием в мембране комплекса полисахаридно – аминокислотных соединений, обладающих свойствами антигенов (агглютиногенов)).

Гемоглобин



Гемоглобин

- HbA (95 -98%)
- HbA 2 (2 – 2,5%)
- Hb F (0,1 – 2%)
- HbA : HbA 2 (30 : 1)
- Молекула HbA включает две α - (141) и две β - (146) полипептидные цепи

Гемоглобин

- Муж 130-160г/л
- Жен 120-140г/л
- **Оксигемоглобин** Гемоглобин, присоединивший к себе кислород, превращается в **оксигемоглобин** (HbO_2). Кислород с гемом гемоглобина образует непрочное соединение, в котором железо остается двухвалентным.
- **Дезоксигемоглобин** Гемоглобин, отдавший кислород, называется **восстановленным**, или **редуцированным**, гемоглобином (НЬ).
- **Карбгемоглобин** Гемоглобин, соединенный с молекулой углекислого газа, называется **карбогемоглобином** (HbCO_2). Углекислый газ с белковым компонентом гемоглобина также образует легко распадающееся соединение.

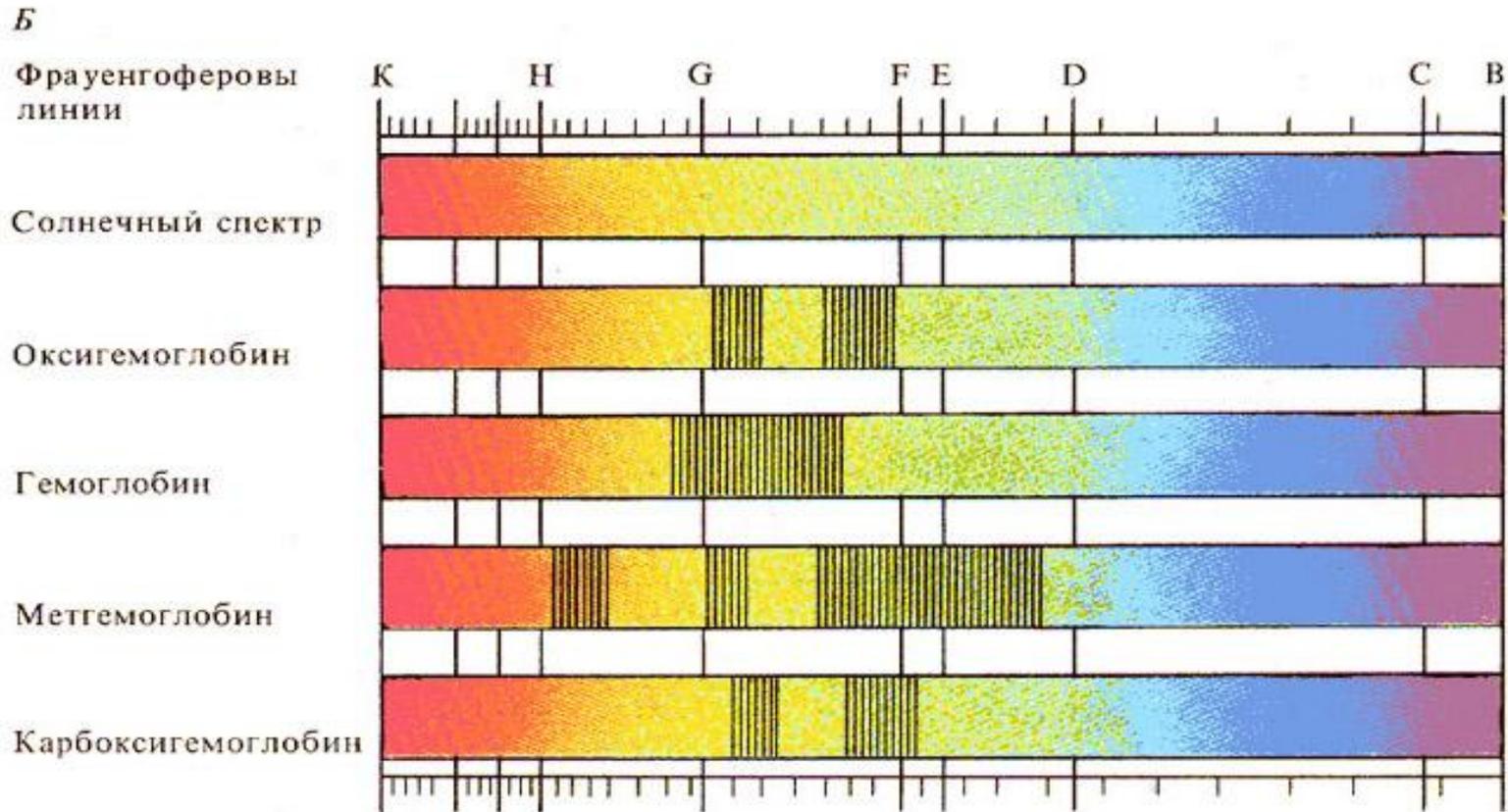
Гемоглобин

Карбоксигемоглобин Соединение гемоглобина с угарным газом называется **карбоксигемоглобином** (HbCO). Карбоксигемоглобин является прочным соединением, вследствие этого отравление угарным газом очень опасно для жизни.

Метгемоглобин При некоторых патологических состояниях, например, **при отравлении** фенацетином, амил- и пропилнитритами и т. д., в крови появляется прочное соединение гемоглобина с кислородом — **метгемоглобин**, в этом соединении молекула кислорода присоединяется к железу гема, окисляет его и железо становится трехвалентным. В случаях накопления в крови большого количества метгемоглобина транспорт кислорода тканям становится невозможным и человек погибает.

Миоглобин В скелетных и сердечной мышцах находится мышечный гемоглобин, или **миоглобин**. Миоглобин человека связывает до 14% общего количества кислорода в организме. Он играет важную роль в снабжении кислородом работающих мышц.

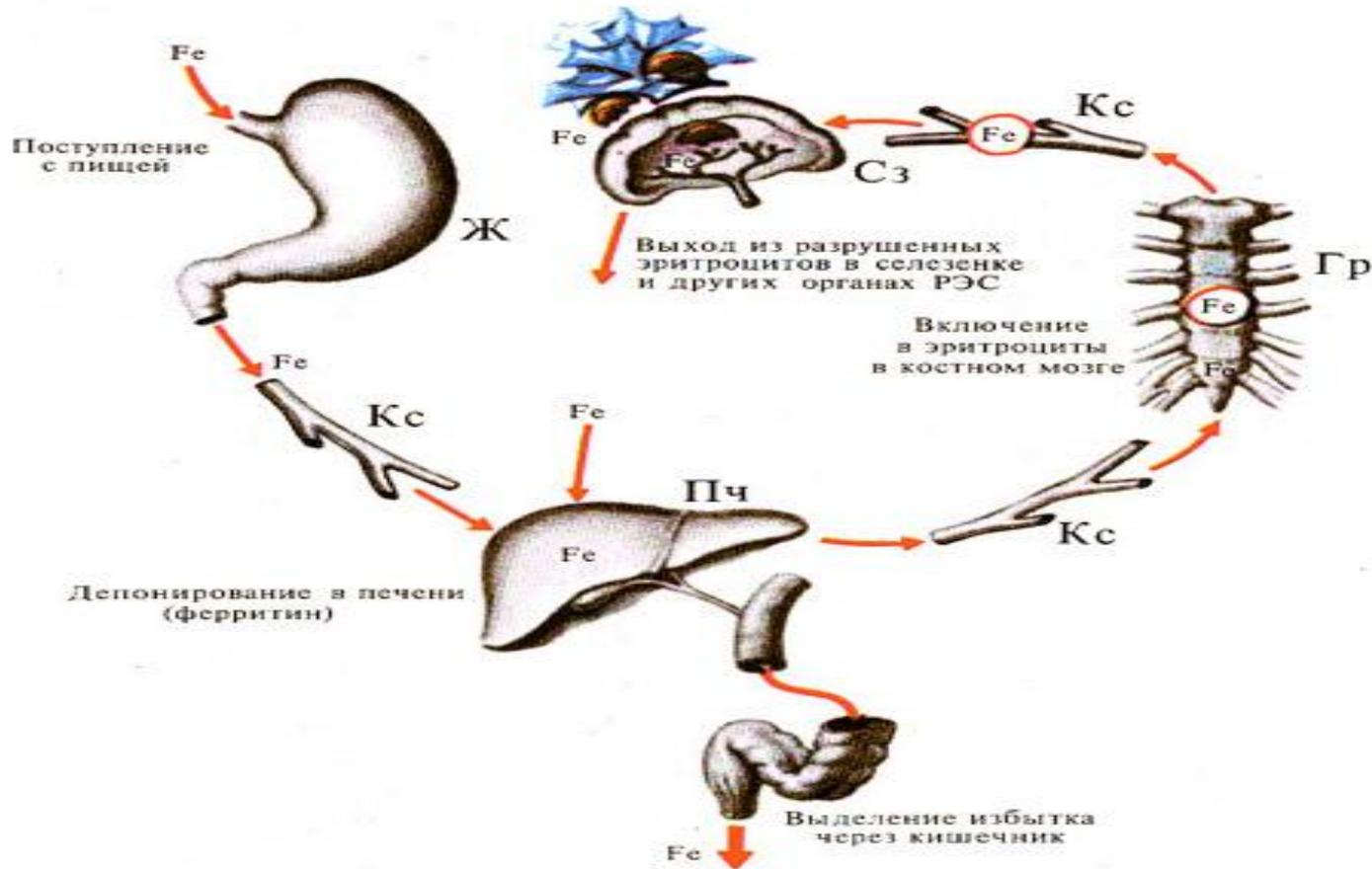
Гемоглобин



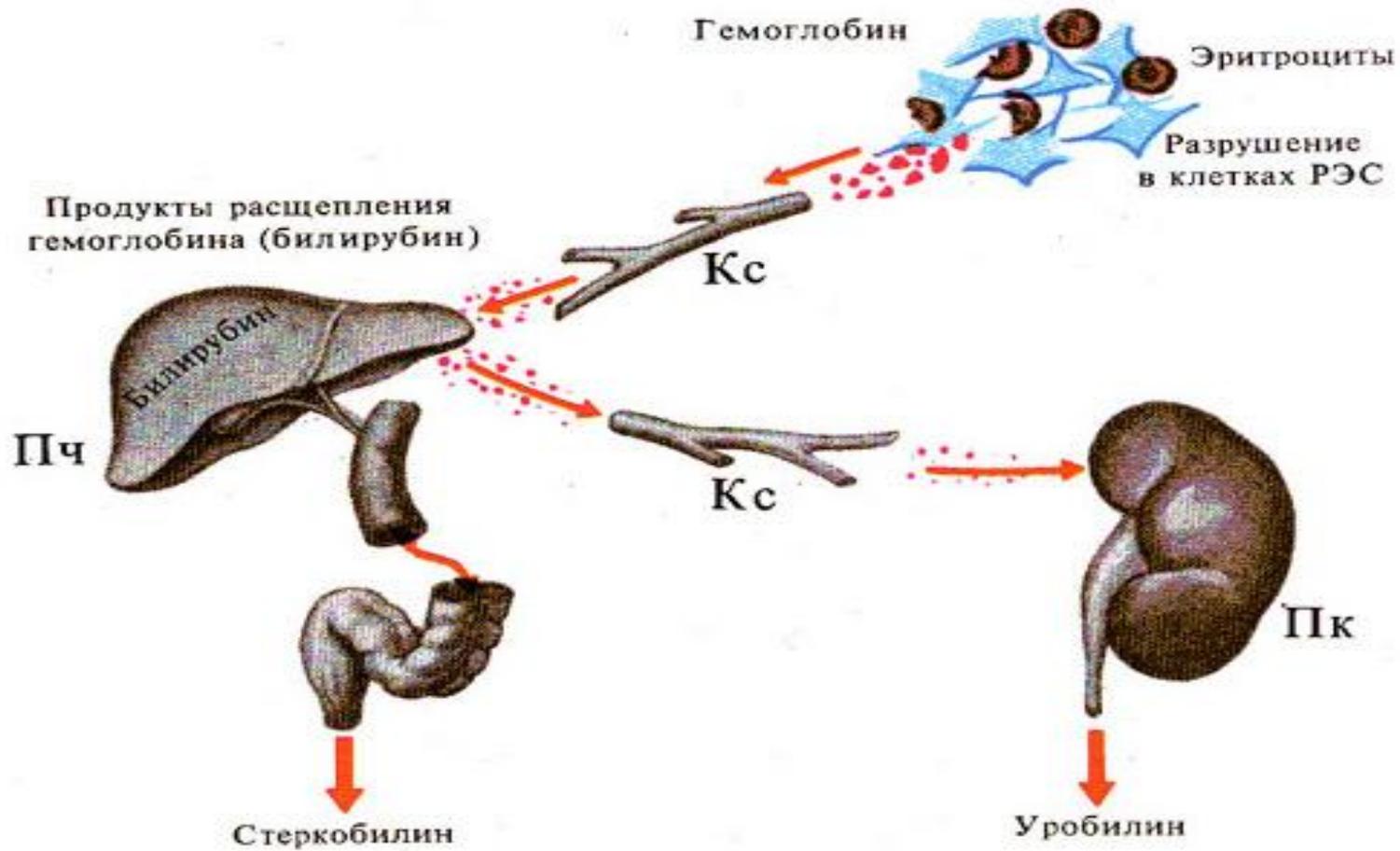
Синтез гемоглобина

- В синтезе гема – глицин, сукцинил – КоА, уксусная кислота, железо.
- В обмене эндогенного железа играют следующие соединения:
- Трансферрин (сидерофилин)
- Ферритин
- Гемосидерин
- В слизистой оболочке кишечника гемоксигеназа
- На поверхности энтероцитов находится специфический рецепторный белок апоферритин
- Содержание железа в сыворотке крови от 70 до 170 мкг% (12,5 – 30,4 мкмоль/л)
- Железосвязывающая способность сыворотки крови 30,6 – 84,6 мкмоль/л (70 -470 мкг%)

Обмен железа, входящего в состав гемоглобина



Распад гемоглобина.



КРОВЕТВОРЕНИЕ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

- **Гемопозэз** - процесс, заключающийся в серии клеточных дифференцировок, которые приводят к образованию зрелых клеток периферической крови.
- По современным представлениям единой материнской клеткой кроветворения является клетка-предшественник (**стволовая клетка**), из которой через ряд промежуточных стадий образуются эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты.

Гемоцитопозэ

- **Ткани:** миелоидная (в эпифизах трубчатых и полости многих губчатых костей), лимфоидная (тимус, селезенка, лимфатические узлы)
- **Периоды:** эмбриональный (в период внутриутробного развития), постнатальный (после рождения ребенка)
- **Регуляторные механизмы:** системные, локальные
- **Системные регуляторные механизмы** осуществляются за счет **нервной системы** (гипоталамус, вегетативная нервная система и **гуморальных факторов** - экзогенных и эндогенных).

ФАКТОРЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

- К **экзогенным факторам** относятся БАВ — витамины группы В, витамин С, фолиевая кислота, микроэлементы: железо, кобальт, медь, марганец. Указанные вещества, влияя на ферментативные процессы в кроветворных органах, способствуют созреванию и дифференцировке форменных элементов, синтезу их структурных (составных) частей.
- К **эндогенным факторам**: фактор Касла, гемопоэтины, эритропоэтины, тромбоцитопоэтины, лейкопоэтины, некоторые гормоны желез внутренней секреции.
- **Гемопоэтины** — продукты распада форменных элементов (лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов) оказывают выраженное стимулирующее влияние на образование форменных элементов крови.

МЕХАНИЗМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

- **Локальные** регуляторные механизмы - комплекс клеточных, экстрацеллюлярных и гуморальных факторов, расположенных в непосредственной близости к гемопоэтическим элементам и носящих название **кроветворного или гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ)**.
- **Компоненты ГИМ:** Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, жировые и эндотелиальные клетки, элементы микроциркуляторного русла, ЦИТОКИНЫ, ГЕМОПОЭТИНЫ.

КРОВЕТВОРЕНИЕ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

- По времени действия различают:
- **Раннедействующие гемопоэтины** : интерлейкин – 3, интерлейкин – 1, интерлейкин – 6, гранулоцитарно – макрофагальный колониестимулирующий фактор
- **Поздно действующие гемопоэтины**: гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий факторы, участвующие в регуляции грануло- и моноцитопоэза, коллаген I,II,IV типов, ретикулярные волокна, фибронектин и др. белковые компоненты внеклеточного матрикса.

Образование эритроцитов и РЕГУЛЯЦИЯ

- **Эритроциты** образуются интраваскулярно (внутри сосуда) в кроветворных тканях - желточном мешке у эмбриона, печени и селезенке у плода и красном костном мозге (в синусах) плоских костей у взрослого человека.
- 200-250млрд эритроцитов/сутки
- Продолжительность жизни эритроцитов **100—120 дней.**
- Разрушаются красные кровяные тельца в клетках системы макрофагов.

Образование эритроцитов

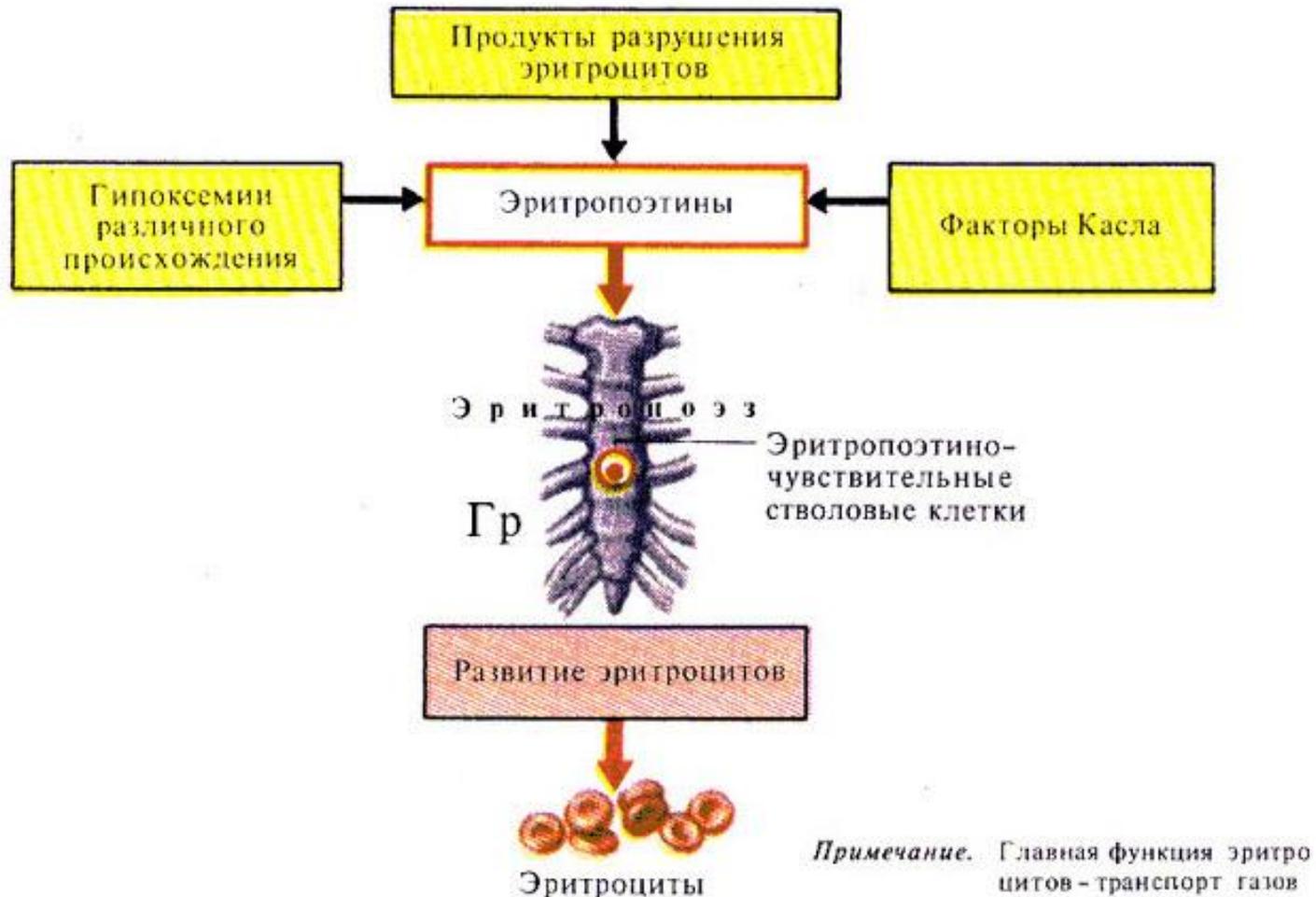
- стволовая клетка → базофильный проэритробласт → эритробласт → пронормобласт → нормобласт (базофильный, полихроматофильный, оксифильный) →
- эритроцит-нормоцит
- Ретикулоциты → эритроцит-нормоцит
- Поступающие в кровь из костного мозга эритроциты содержат базофильное вещество, окрашивающееся основными красителями. Такие клетки получили название **ретикулоцитов**.
- Содержание ретикулоцитов в крови здорового человека составляет **0,2—1,2%** .

Эритрон

- Часть кроветворной системы организма, которая непосредственно связана с выработкой красных клеток крови, называется **эритроном**.
- Эритрон не является каким-либо одним органом, рассеян по всей кроветворной системе красной крови, включающей периферическую кровь, органы эритропоэза и эритроциторазрушения.
- Эритрон включает в себя **4 категории клеток**:
 - 1. эритрокариоциты
 - 2. ретикулоциты костного мозга
 - 3. ретикулоциты крови
 - 4. зрелые эритроциты крови

Регуляция эритропоэза

• 1



Эритропоэтины

- По физико-химическим свойствам эритропоэтины относятся к группе кислых гликопротеинов.
- Биологическая активность эритропоэтина в значительной мере обусловлена наличием в молекуле остатков тирозина, триптофана, сиаловой кислоты.
- Человеческий эритропоэтин - димер с молекулярной массой от 46 000 до 50 000-60 000 Д. Содержание белка - 65,5%, углеводов - около 30%.

Синтез эритропоэтинов

- **Основным местом синтеза эритропоэтина являются почки.**
- Местом образования почечного эритропоэтина является **юктагломерулярный аппарат (ЮГА) почек.**
- Есть работы, доказывающие канальцевое происхождение эритропоэтина.
- Почечный эритропоэтин называют **эритрогенином.**
- В небольших концентрациях **он вырабатывается печенью и слюнными железами.**
- Эритропоэтин обнаруживается в плазме крови здоровых людей.
- Выделяется эритропоэтин с мочой, а также в составе слюны и желудочного сока.
- В процессе взаимодействия почечного эритрогенина со специализированными белками плазмы крови α -глобулинами, вырабатываемыми в печени, образуется активная форма эритропоэтина.

Механизмы действия эритропоэтинов

- **Молекулярные механизмы** действия эритропоэтина - мембранный тип рецепции с эритропоэтинчувствительными клетками.
- Вторичным сигналом, который возникает при взаимодействии эритропоэтина с рецепторами клеточной мембраны и действует на ядро, является изменение внутриклеточных концентраций циклических нуклеотидов, ионов калия и кальция.
- **Основным стимулятором образования эритропоэтина является гипоксия** различного происхождения (при сердечной, легочной недостаточности, кровопотере, гемолизе эритроцитов, снижении барометрического давления).

Механизмы стимуляции эритропоэтинов

- 1. Прямое воздействие крови с пониженным парциальным давлением O_2 на клетки ЮГА и канальцевый аппарат, продуцирующие эритропоэтин.
- 2. Опосредованный эффект через активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях гипоксии, усиление выброса гормонов адаптации - глюкокортикоидов, катехоламинов, стимулирующих гуморальным путем образование эритропоэтина в почках и усиление процессов эритропоэза в костном мозге.
- Синтез эритропоэтина контролируется рефлекторным механизмом: хеморецепторы каротидного синуса → гипоталамус → спинной мозг → симпатические нервы почек.

Модуляторы эритропоэза

- **Тропные гормоны** аденогипофиза (АКТГ, ТТГ, ГТГ), соматотропин
- **Пролактин**, обеспечивает стимуляцию эритропоэза во время беременности
- **Тиреоидные гормоны** - путем повышения почечной продукции эритропоэтина и путем прямого действия на эритропоэтинчувствительные клетки, реализуемым через
- β_2 -адренорецепторы
- **Инсулин** в больших фармакологических концентрациях
- **Глюкагон** оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз
- **Витамины и микроэлементы**

Модуляторы эритропоэза

- Микроэлементы железа, меди, марганца и цинка необходимы для:
- а) созревания эритробластов, дифференцировки их в нормоциты;
- б) для синтеза гема и глобина (железо, кобальт, медь);
- в) стимуляции образования эритропоэтинов (кобальт);
- г) повышения обмена веществ в кроветворных органах, усиления насыщения эритроцитов гемоглобином (марганец).
- Чрезмерные концентрации марганца в организме затрудняют всасывание железа, приводят к развитию анемии.
- Недостаток содержания меди в организме вызывает развитие микроцитарной нормохромной анемии.
- Цинк входит в состав различных гормонов (инсулина, половых гормонов, гормонов гипофиза), витаминов и в соответствии с этим также является одним из важнейших регуляторов эритропоэза.

Модуляторы эритропоэза

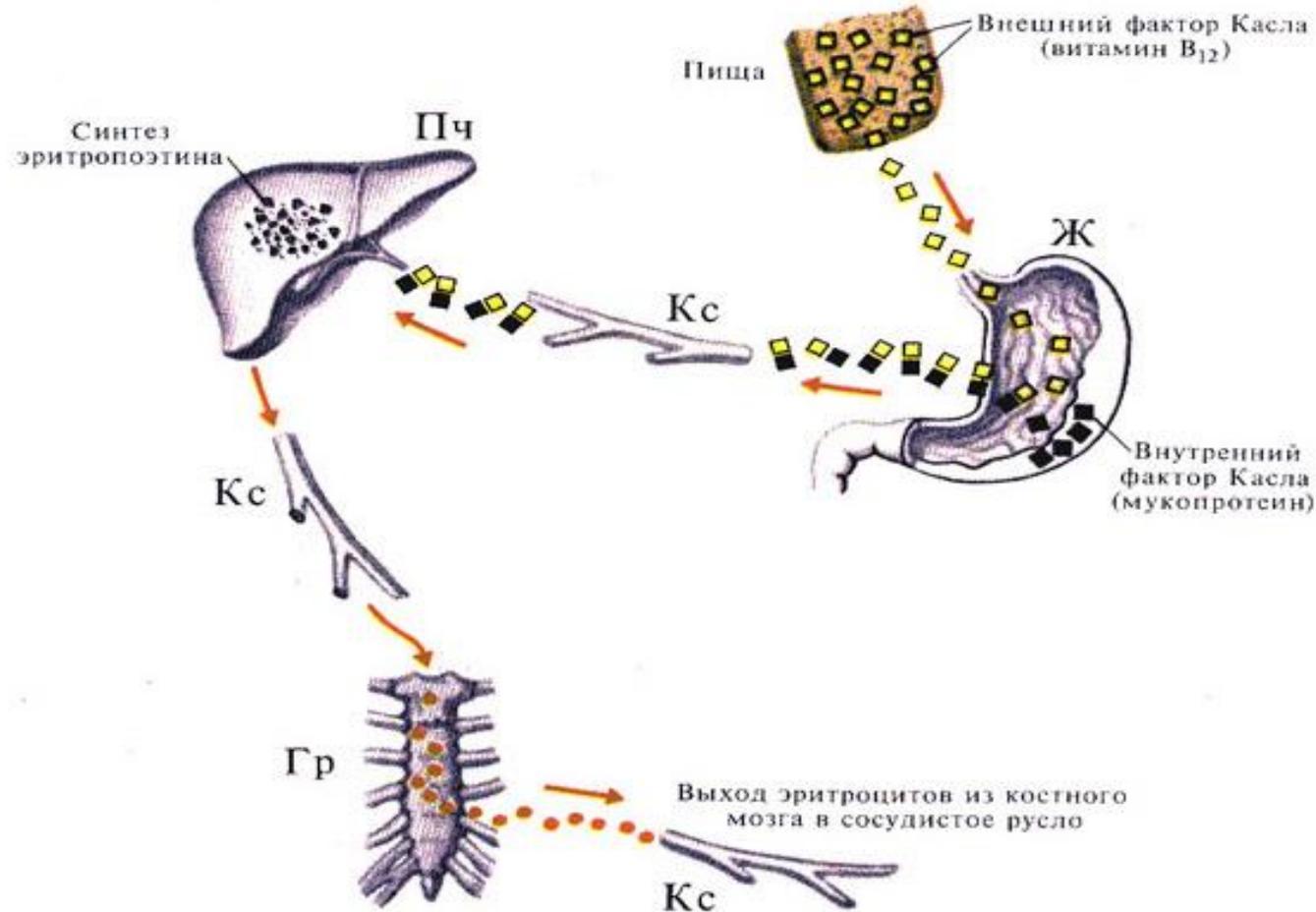
- Фолиевая кислота стимулирует процессы биосинтеза ДНК в клетках костного мозга.
- При недостаточности фолиевой кислоты возникает мегалобластический тип кроветворения, характеризующийся нарушением дифференцировки и митотической активности эритроидных клеток костного мозга, появлением мегалобластов, мегалоцитов в периферической крови.
- Богатыми источниками являются зеленые листья растений и дрожжи. Фолиевая кислота содержится также в печени, почках, мясе и других продуктах.
- Фолиевая кислота синтезируется микроорганизмами кишечника в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей организма
- Суточная потребность в свободной фолиевой кислоте для здорового человека составляет 1-2 мг.

Модуляторы эритропоэза

- Витамин B_{12} - кобаламин, суточная 0,003 мг для взрослого человека. Основными источниками являются мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца.
- Усвоение витамина B_{12} , поступающего в организм с пищевыми продуктами, возможно лишь при взаимодействии его с внутренним фактором Касла -гастромукопротеином, который продуцируется париетальными клетками слизистой оболочки желудка.
- При взаимодействии внешнего фактора (витамин B_{12}) с внутренним образуется термоустойчивый комплекс, в котором витамин B_{12} защищен от утилизации его микрофлорой кишечника.
- Основным местом депонирования витамина B_{12} является печень.
- У человека и животных недостаток витамина B_{12} приводит к развитию макроцитарной, мегалобластической анемии.

Регуляция эритропоэза

• 2



Регуляция кроветворения

- 1



Лейкоциты

- 4×10^9 /л до 9×10^9 /л.
- ядросодержащие клетки, структурная организация которых идентична другим клеткам организма.
- Размеры лейкоцитов варьируют от 4 до 20 мкм.
- Продолжительность жизни от 4-5 до 20 дней для гранулоцитов и моноцитов, для лимфоцитов — до 100-120 дней.
- Нейтрофилы - 50-75%:
 - юные (метамиелоциты) 0-1%,
 - палочкоядерные 1-5%, сегментоядерные 45-70%
- Эозинофилы 1-5%
- Базофилы 0-1%

Лейкоциты

- Лейкоциты делятся на 2 группы: 1) **гранулоциты** (зернистые);
- 2) **агранулоциты** (незернистые).
-
- К зернистым лейкоцитам относятся: 1) **нейтрофильные**;
- 2) **эозинофильные**;
- 3) **базофильные**.
-
- К незернистым лейкоцитам относятся: 1) **моноциты**;
- 2) **лимфоциты**.

Лейкограмма

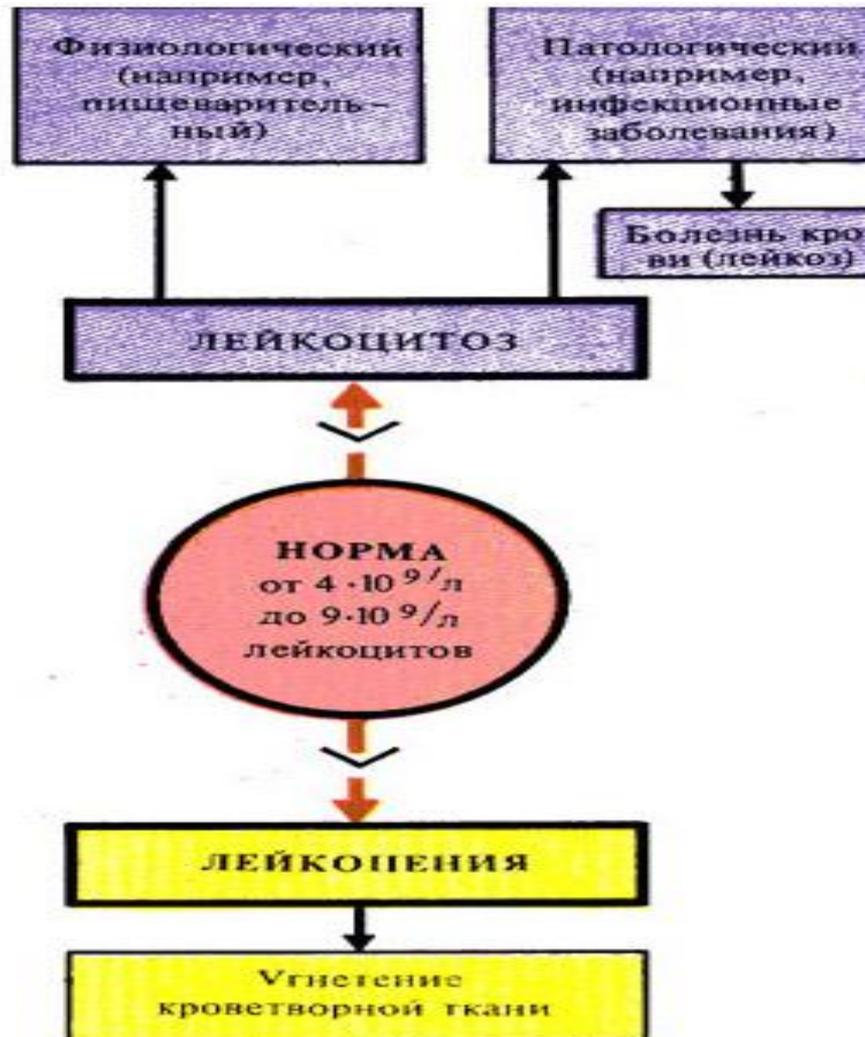
- Нейтрофилы - 46-76%:
- юные (метамиелоциты) 0-1%,
- палочкоядерные 1-5%,
- сегментоядерные 45-70%
- Эозинофилы 1-5%
- Базофилы 0-1%
- Моноциты - 2-10%
- Лимфоциты - 18-40%

Нейтрофильный индекс

- отношение молодых (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных) форм нейтрофильных лейкоцитов к старым (сегментоядерным).
- В норме он равен 0,065.
- Индекс позволяет судить о состоянии красного костного мозга.
- Различают сдвиг в лейкоцитарной формуле влево и вправо.
- **Сдвиг влево** является следствием повышенной функции красного костного мозга и сопровождается увеличением содержания в крови молодых форм нейтрофилов.
- **Сдвиг вправо** - понижение функции красного костного мозга - характеризуется увеличением содержания в крови старых форм нейтрофильных лейкоцитов.
-

Изменения содержания лейкоцитов в крови.

• 1

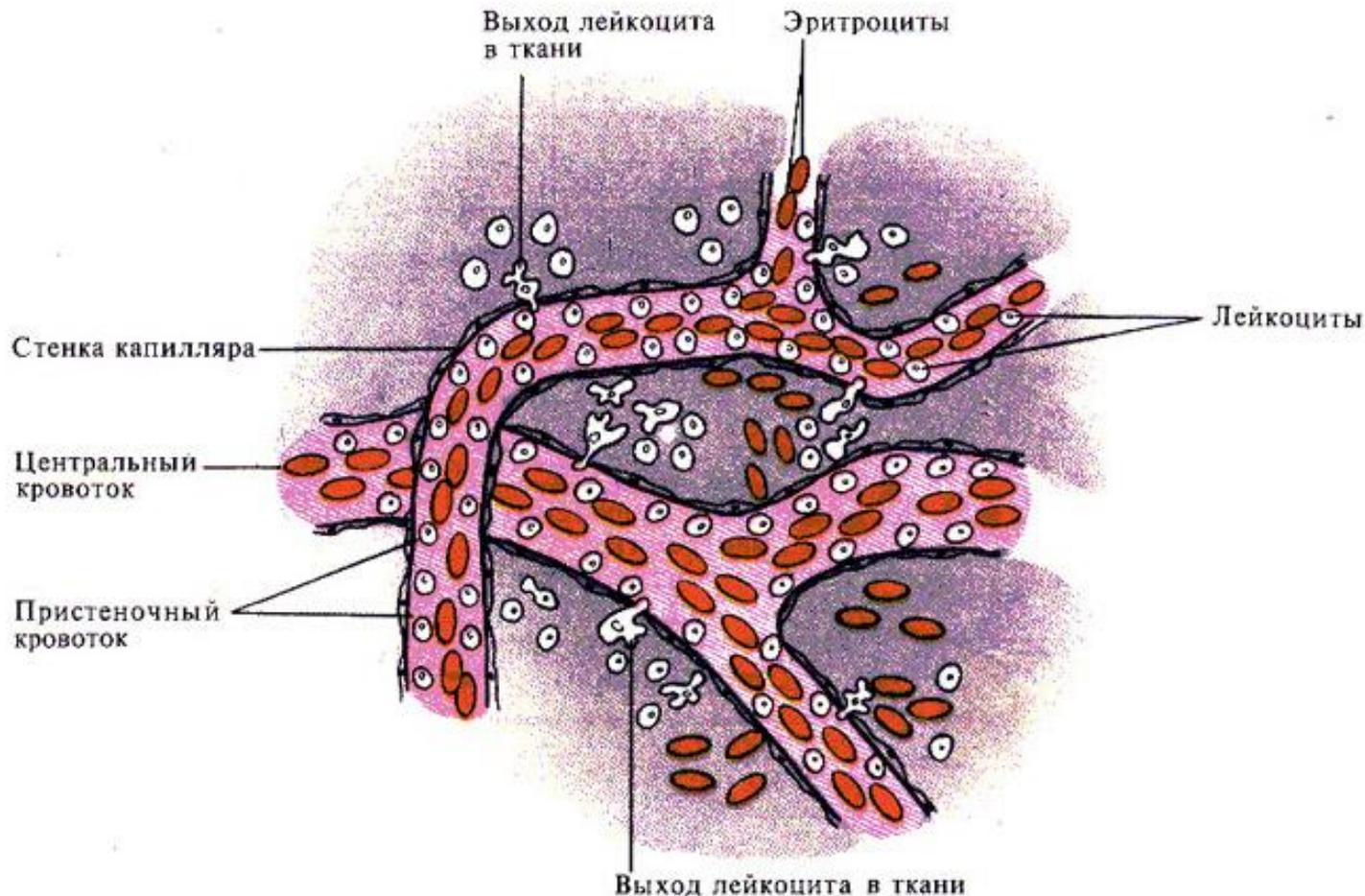


Физиологические свойства

- 1) амёбовидная подвижность;
- 2) миграция (диapedез) - способностью лейкоцитов проникать через стенку неповрежденных капилляров;
- 3) фагоцитоз.

Перемещение лейкоцитов с током крови и выход их из сосудистого русла

- 1



Функции лейкоцитов

- 1) **защитная** (бактерицидное действие, антитоксическое, участие в иммунных реакциях, участие в процессе свертывания крови и фибринолиза);
- 2) **деструктивная** (фагоцитоз отмирающих клеток ткани);
- 3) **регенеративная** - способствуют заживлению поврежденных тканей;
- 4) **ферментативная** - лейкоциты являются носителями ряда ферментов.

Иммунитет

- способность организма защищаться от генетически чужеродных тел и веществ.
- **наследственный и приобретенный**, возникший при перенесенных инфекционных заболеваниях, иммунизации (прививках), передаче антител плоду или ребенку от матери через плаценту или с молозивом.
- **активный** иммунитет, возникающий при введении антител в форме антисывороток или иммуноглобулинов от иммунизированного донора, а также от матери через плаценту или молозиво
- **клеточный** иммунитет, обусловленный активностью клеток, в частности Т-лимфоцитами
- **гуморальный** иммунитет, обусловленный В-лимфоцитами и специфическими биологическими веществами (антителами).

Фагоцитоз

- процесс активного захватывания, поглощения и переваривания микроорганизмов, разрушенных клеток и инородных частиц **фагоцитами**.
- Процесс фагоцитоза обеспечивается клетками-**фагоцитами** при наличии **фагоцитабельного объекта** в определенных условиях среды.
- В зависимости от локализации выделяют **внутрисосудистый и тканевой фагоцитоз**, который может быть **завершенным и незавершенным**.
- Завершенный фагоцитоз заканчивается полным уничтожением чужеродного объекта и обуславливает развитие высокой неспецифической резистентности к действию инфекционных патогенных факторов.
- Незавершенный фагоцитоз не обеспечивает противомикробной защитной функции и способствует генерализации инфекционного процесса.

Фагоцитоз

- В зависимости от размеров чужеродных частиц различают:
- **истинный фагоцитоз** - подвергаются объекты от 0,5 до 50 мкм,
- **ультрафагоцитоз** – размер объекта менее 0,01 мкм,
- **пиноцитоз** - менее 0,001 мкм.

- Клетки, обладающие способностью к фагоцитозу, делятся на две группы: **микрофаги** и **макрофаги**.
- **Микрофаги** - полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы)
- **макрофаги** - моноциты костного мозга и крови, свободные и фиксированные макрофаги тканей.
- Моноциты трансформируются в тканевые макрофаги по мере их миграции из кровотока.

Мононуклеарнофагоцитирующая система (МФС)

- макрофаги соединительной ткани называются **гистиоцитами**,
- печени - звездчатыми **ретикулоэндотелиоцитами** (купферовские клетки),
- легких - **альвеолярными макрофагами**,
- лимфатических узлов и селезенки - **свободными** и частично **фиксированными макрофагами**,
- серозных оболочек — **перитонеальными** и **плевральными макрофагами**,
- костной ткани - **остеокластами**,
- нервной системы - **микроглиальными клетками**.
- макрофаги костного мозга - **монобласты** и **промоноциты**.
- Несмотря на некоторые структурные различия, все перечисленные клетки объединяют не только общность происхождения из стволовой клетки, но и высокая метаболическая и фагоцитарная активность.

формы макрофагов

- **Свободные макрофаги** рассеяны по всему организму - макрофаги соединительной ткани, серозных полостей, легочные макрофаги, макрофаги воспалительных экссудатов.
- Макрофаги воспалительного экссудата и инфильтрата представлены, главным образом, моноцитами, мигрирующими в очаг воспаления из кровяного русла.
- **Фиксированные макрофаги** встречаются в соединительной ткани, в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, ЦНС, синовиальных оболочках, костях.
- Фиксированные макрофаги печени (купферовские клетки) выстилают синусоиды печени и выступают в их просветы, обладают большой фагоцитарной активностью, их цитоплазма богата лизосомами, содержит кислую фосфатазу, гликопротеазы и другие ферменты.

ТИПЫ макрофагов

- **МОНОЦИТОГЕННЫЙ,**
- **ГИСТОГЕННЫЙ,** отличающиеся ультраструктурой и ферментной активностью.
- Моноцитогенные макрофаги развиваются из гемопоэтической стволовой клетки,
- гистиогенные - из так называемой полифункциональной мезенхимальной клетки.
- Между макрофагами и фибробластами поддерживается состояние подвижного равновесия, специфичного для каждой ткани.

росторегулирующие факторы

- колониестимулирующий фактор (КСФ).
- эритропоэтин
- интерлейкин 1
- ферменты, влияющие на внеклеточные процессы: лизосомальные ферменты, активатор плазминогена, коллагеназу, эластазу;
- лизоцим, белки комплемента (C_2 , C_3 , C_4), интерферон, простагландины, монокины, цитотоксины против опухолевых клеток.

Стадии фагоцитоза

- **1) стадия приближения;**
- **2) стадия аттракции;**
- **3) стадия поглощения;**
- **4) стадия киллинга (убиения)**
жизнеспособных объектов и
- **переваривания** лизосомальными ферментами.

стадия приближения

- движение фагоцита по направлению к градиенту **хемоаттрактанта** (вещества, вызывающего хемотаксис).
- На поверхности фагоцита имеются рецепторы для **хемоаттрактантов** (клетка способна «чувствовать» градиент хемотаксического сигнала еще до того, как начинается ее движение).
- **Хемоаттрактанты** делятся на **цитотоксины**, непосредственно реагирующие с фагоцитами, и **цитотоксигены**, индуцирующие появление эндогенных хемоаттрактантов.
- На плазматической мембране фагоцитов **неактивная проэстераза-1** → хемоаттрактант → превращается в активную **эстеразу-1**.
- Взаимодействие фагоцитов с хемотаксическим веществом сопровождается выраженной гиперполяризацией плазматической мембраны. Это обусловлено взаимодействием хемоаттрактанта со специфическими рецепторами на мембране фагоцитов, в результате чего повышается проницаемость мембраны для ионов Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Mg^{2+} .
-

стадия аттракции

- **включает опсонизацию, распознавание и прикрепление фагоцита к объекту фагоцитоза.**
- Процесс узнавания чужеродного объекта и его последующее прилипание к поверхности фагоцита осуществляется с помощью **опсонинов** сыворотки крови, обеспечивающих активацию фагоцитоза.
-
- Опсонины резко повышают скорость фагоцитоза и переваривания поглощенных бактерий, являются молекулярными посредниками при взаимодействии фагоцитов с чужеродными объектами.
- Взаимодействие опсонизированных и неопсонизированных частиц с фагоцитами осуществляется через специфические и неспецифические рецепторы.

стадия поглощения

- начинается с взаимодействия опсонинов, покрывающих частицу, и соответствующих специфических поверхностных рецепторов фагоцитов.
- Процесс соединения опсонинов с рецепторами при фагоцитозе обеспечивает последовательный охват частицы псевдоподиями со всех сторон наподобие движения застёжки «молния».
- Частица погружается в цитоплазму вместе с окружающим участком плазматической мембраны, формируется **фагосома**.
- Поглощение частиц - это активный энергозависимый процесс, стимулирующий выработку АТФ и ее распад, гликолиз и гликогенолиз в нейтрофилах и перитонеальных макрофагах и окислительное фосфорилирование в альвеолярных макрофагах.

стадия киллинга

- происходит взаимное сближение фагосомы с лизосомами и первичными азурофильными гранулами, вторичными специфическими гранулами фагоцита, содержащими различные ферменты.
- Сближение завершается контактом мембран, последующим повреждением слитой гранулярной мембраны и излиянием содержащихся в гранулах ферментов в фагосому.
- Под влиянием поступивших в фагосому различных лизосомальных ферментов происходит переваривание составных частей поглощенной частицы.

ОПСОНИНЫ

- **ОПСОНИНЫ** - компоненты плазмы крови, способные осаждаться на поверхности чужеродного объекта и делать его более фагоцитательным.
- Различают:
- 1) **Термолабильные опсоины** — компоненты комплемента, проявляющие свои свойства при классическом или альтернативном путях активации комплемента (основной опсонический компонент — **субкомпонент C₃**).
- Опсоническими свойствами обладают также C₄ и C₅, термолабильные α₁ и β-глобулины, сывороточный 2-HS-гликопротеид, С-реактивный белок, фибронектин и др.
- 2) **Термостабильные опсоины** - иммуноглобулины IgG₁, IgG₃ и IgM, опсоническая активность которого в несколько сот раз превышает активность IgG.

регуляция фагоцитоза

- **Тироксин и половые гормоны** повышают активность фагоцитоза. **Эстрогены** индуцируют гиперплазию элементов МФС в печени за счет купферовских клеток.
- Большие дозы **гидрокортизона** тормозят гистиомоноцитарную реакцию в очагах воспаления, способствуют незавершенности фагоцитоза благодаря способности препятствовать дегрануляции лизосом.
- **Адреналин** активирует аденилатциклазу, создает условия для накопления цАМФ в клетках, угнетает активность фагоцитов. Физиологические дозы адреналина повышают интенсивность фагоцитоза за счет: а) выброса лейкоцитов из депо и развития перераспределительного лейкоцитоза;
- б) усиления выработки лейкопоэтина, под влиянием которого возникает истинный лейкоцитоз;
- в) активации фосфорилаз, повышения интенсивности гликолиза, что обеспечивает активацию всех энергозависимых процессов в фагоцитах.

регуляция фагоцитоза

- **Ацетилхолин** и **холинергические препараты**, повышающие уровень внутриклеточного **циклического гуанозинмонофосфата**, стимулируют фагоцитоз.
- Наличие в среде **лейкотоксинов** и **антифагинов**, вырабатываемых некоторыми микробами (например, возбудителями анаэробной газовой гангрены), оказывают отрицательное влияние на процесс фагоцитоза вследствие развития отрицательного хемотаксиса фагоцитов, а также нарушения их функциональных свойств.

Нейтрофильные лейкоциты

- Созревание клеток в костном мозге сопряжено со значительными изменениями их морфологических свойств.
- Зрелые сегментоядерные нейтрофилы задерживаются в синусах костного мозга в течение 3-4 дней.
- Количество депонированных в синусах костного мозга нейтрофилов превышает число циркулирующих клеток в 10-20 раз.
- В условиях нормы миелоцит и юный нейтрофилы находятся в костном мозге, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы — в кровотоке.
- **Первичные гранулы** содержат набор ферментов, главным образом, гидролитических, и являются типичными лизосомами.
- **Вторичные гранулы** образуют типичную специфическую зернистость нейтрофилов, содержат гликоген, липиды, ряд ферментов, а также лизоцим.

метаболизм нейтрофилов

- Способность получать энергию за счет анаэробного гликолиза, что обеспечиваем их функции даже в крайне неблагоприятных условиях (например, при воспалениях, отеках тканей, плохо кровоснабжаемых).
- Основным субстратом для гликолиза является глюкоза, в меньшей степени - галактоза и фруктоза, гликоген, жирные кислоты. Расщепление глюкозы в нейтрофилах может осуществляться по пентозо-фосфатному пути.
- Нейтрофильные лейкоциты продуцируют гуморальные неспецифические факторы защиты - **комплемент, лизоцим, интерферон**, а также **миелопероксидазы, лактоферрин, катионные белки** с сильными антимикробными свойствами.

Особенности фагоцитоза нейтрофилов

- Первыми прибывают в место повреждения тканей, что связано с их выраженной двигательной активностью.
- Наблюдается сначала беспорядочное (спонтанное) перемещение нейтрофилов, а затем целенаправленное перемещение их к объектам фагоцитоза (хемотаксис).
- Амебовидная подвижность нейтрофилов обусловлена образованием «двигательных» псевдоподий за счет сократительного аппарата - актомиозиновых структур.
- Хемотаксис нейтрофилов вызывается рядом хемотаксических факторов или соединений. Значительная их часть выделяется бактериями. Хемотаксические факторы вызывают уменьшение отрицательного заряда поверхности нейтрофилов, что облегчает их адгезию и агглютинацию.

Особенности фагоцитоза нейтрофилов

- Реакции фагоцитоза у нейтрофилов неразрывно связаны с деятельностью кислородозависимых антимикробных систем нейтрофилов и сопровождаются активацией окислительных процессов в нейтрофилах, увеличением поглощения кислорода и выработкой перекиси водорода и супероксида.
- Существуют кислороднезависимые системы, проявляющие антибактериальное действие в фагосомах при отсутствии кислорода. К компонентам этой системы относятся дегидрогеназы лизосом, лизоцим, лактоферрин, катионные белки и некоторые другие соединения.
- Наряду с фагоцитозом защитная функция нейтрофилов обеспечивается выделением в окружающую среду **лизосомальных энзимов**, с гидролитическими свойствами лизоцима, разнообразных белков, молочной кислоты, которые оказывают **бактериостатическое и бактериолитическое** действие, участвуют в разрушении поврежденных при воспалении тканей и клеток организма.

Лизоцим, интерферон, лейкотриены

- **Лизоцим** - низкомолекулярный катионный белок, расщепляющий мукополисахариды. Обладает сильным антимикробным действием в отношении многих бактерий, особенно грамположительных. В нейтрофильных лейкоцитах он не синтезируется, а только депонируется.
- **Интерферон** - фактор противовирусной защиты (вирусиндуцированный интерферон - влияет на процесс трансляции). Мишенью его действия являются ядерные структуры клетки.
- Помимо antiviralного, интерферон оказывает **антипролиферативное и противоопухолевое** действие. Подавляет трансформацию лимфоцитов и выработку антител, активирует макрофаги, усиливает цитотоксическое действие сенсibilизированных лимфоцитов. Одновременно его можно рассматривать в качестве медиатора иммунного ответа.

Лизоцим, интерферон, лейкотриены

- **Лейкотриены** - производные арахидоновой кислоты, образуются при активации фосфолипидов мембран комплексом ферментов
- Оказывают выраженное влияние на течение иммунных процессов, являются важнейшими медиаторами воспаления, стимулируют продукцию супероксида, освобождение лизосомальных ферментов, повышают сосудистую проницаемость, усиливают экссудацию плазмы.
- Нейтрофильные лейкоциты **участвуют в гемостатических реакциях организма**, обладают способностью активировать контактную фазу процесса свертывания крови, так как содержат кининазы и ферменты, стимулирующие кининогенез.

Эозинофилы

- диаметр в пределах 12 мкм, основные функции реализуются вне кровотока - в периферических тканях.
- Цитоплазма заполнена специфическими гранулами, содержащими в большом количестве пероксидазу, В-глюкоуронидазу, фосфолипиды, полисахариды, аминокислоты, кислую фосфатазу (лизосомы).
- Основную часть энергии для жизнедеятельности получают в результате аэробного и анаэробного гликолиза.
- В качестве энергетического субстрата используется глюкоза. Ее метаболизм осуществляется гликолитическим путем, энергия утилизируется в виде АТФ, креатинфосфата и гликогена.

Эозинофилы

- **Участвуют в развитии воспалительных, иммунологических реакций**
- **обладают фагоцитарной активностью (микрофаги)** в отношении микробных клеток, комплексов антиген-антитело.
- **принимают участие в процессах свертывания крови и фибринолиза**, обладают способностью синтезировать плазминоген.
- **в участке воспаления обеспечивают инактивацию брадикинина** и ряда других биологически активных веществ.

Механизмы функций эозинофилов

- Обеспечиваются способностью эозинофилов к амёбовидному перемещению под действием различных хемотаксических факторов (**эозинофильными хемотаксическими факторами анафилаксии**), образующихся при сенсibilизации и аллергизации организма.
- Группа соединений, вызывающих хемотаксис эозинофилов, выделяется Т-лимфоцитами при их взаимодействии с макрофагами.
- Определенной хемотаксической активностью обладает гистамин.

Базофилы

- Базофилы - клетки диаметром 8-10 мкм. Гранулы богаты гистамином, мукополисахаридами: гепарин, гиалуроновая кислот, небольшое количество гликогена.
- **Функции базофилов** связывают с их участием в **аллергических и воспалительных реакциях** за счет содержания в них биологически активных веществ, в частности, гистамина и гепарина.
- **Дегрануляция и освобождение гистамина** из базофилов осуществляются под воздействием гуморального и клеточного факторов. В качестве гуморальных факторов выступают иммуноглобулины, в частности **иммуноглобулин E (Ig E)**.

Базофилы

- В сенсibilизированном организме дегрануляция базофилов происходит в кровеносном русле, в костном мозге, тканях (крапивница, сенная лихорадка и др. аллергические заболевания).
- Способны к движению, что обеспечивает их поступление в места проявления иммунологических реакций.
- Способны к фагоцитозу, функция не являются ведущей.
- Оказывают **влияние на систему свертывания крови и фибринолиз** (прокоагулянтные факторы, калликреин и вазоактивные амины).
- Участвуют в **регуляции жирового обмена** (гепарин способен активировать липопротеиновую липазу, регулирующую расщепление β -липопротеидов).

Агранулоциты

- Моноциты 2-10%
- Лимфоциты 20-40%
- Т-лимфоциты 40-70% в крови: хелперы, супрессоры, киллеры
- В-лимфоциты 20-30% в крови
- 0 – лимфоциты 10-20%

Моноциты

- предшественники тканевых макрофагов →
- **мононуклеарно-фагоцитарной системы.**
- в ткани живут от 60 дней до нескольких лет,
- сохраняют способность к рециркуляции (снова переходить в кровяное русло).
- крупные клетки, 12 - 18 мкм. Макрофаги - 10 - 30 мкм
- содержат лизосомы, образуют псевдоподии, множества выростов и инвагинаций на мембране, содержащей рецепторы для Fc-фрагмента компонента C₃ и лимфокинов.
- Основным источником энергии для моноцитов и макрофагов является аэробный гликолиз.

Моноциты

- клеточные факторы неспецифической резистентности организма за счет наличия у них фагоцитарной и бактерицидной активности.
- Фагоцитарная функция обеспечивается выраженной способностью к миграции и накоплению в очагах воспаления, регионарных лимфатических узлах, селезенке, печени.
- Бактерицидное действие моноцитов и макрофагов осуществляется за счет миелопероксидазы и каталазы, перекиси водорода, катионных белков, лактоферрина и других факторов.
-
-

Моноциты

- **Адгезивность** - способность прикрепляться к поврежденным и чужеродным поверхностям,
- **агрегационная активность.**
- **защитная функция** - моноциты и макрофаги предотвращают распространение патогенных микроорганизмов, эндотоксинов, поглощают и разрушают патологически измененные эритроциты, старые клетки, денатурированные белки, микроагрегаты фибрина.
- Таким образом они **обеспечивают реакции клеточного (противоинфекционного и противоопухолевого) иммунитета.**

Моноциты

- **вырабатывают различные биологически активные вещества**, воздействующие на другие клеточные элементы:
- 1) **ферменты**: коллагеназа, эластаза, лизосомные протеазы, активаторы плазминогена;
- 2) **неспецифические гуморальные факторы иммунитета** - комплемент, интерферон, лизоцим, пероксидаза, катионные белки;
- 3) **факторы, регулирующие активность окружающих клеток**: лимфоцитстимулирующие факторы, ингибиторы клеточной пролиферации и колониестимулирующие факторы (КСФ).

Моноциты

- Важной функцией этих клеток является участие в **процессе свертывания крови и фибринолиза** → макрофагальномоноцитарный механизм гемокоагуляции → альтернативный плазменной ферментной системе свертывания крови.
- В физиологических условиях эта группа клеток практически не продуцирует факторов свертывания крови и фибринолиза.
- активация эндотоксинами, бактериальными продуктами, компонентами системы комплемента, продуктами тканевого распада сопровождается выработкой и секрецией в окружающую среду: тромбопластина, всех витамин — К-зависимых факторов свертывания крови, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), особого активатора протромбина, активированного плазменного фактора X, активаторов плазминогена.

Моноциты

- **Макрофаги и моноциты обладают способностью распознавать антигены,**
- участвуют в их первичной обработке
- вместе с Т- и В-лимфоцитами принимают участие в реакции гуморального иммунитета.

- **Функции моноцитов и макрофагов опосредуются через выработку и секрецию интерлейкинов-1, 2, 3 и др.**
- **интерлейкин-1** способствует освобождению из эндотелиоцитов и макрофагов: витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, активаторов плазминогена, фактора активации тромбоцитов, угнетает антикоагулянтную активность крови.

Моноциты

- **Интерлейкин-2** активирует Т-лимфоциты-киллеры, NK-лимфоциты.
- **Интерлейкин-3** - фактор активации базофилов, фактор гемопоэза.
- **Интерлейкин-4** способствует активации свертывания крови, активации фибринолиза.
- **Интерлейкин-6** - фактор роста и дифференцировки лимфоцитов, вызывает разрушение чужеродных клеток, выделение тромбопластина, в частности, из раковых клеток.

Лимфоциты

- Различают большие, средние и малые лимфоциты. Малые лимфоциты - диаметр до 5-8 мкм, средние 8-12 мкм, большие - 12-15 мкм.
- Малые лимфоциты трансформируются в средние и большие в результате активации антигенами.
- По специфическому набору маркеров-рецепторов определяют принадлежность лимфоцитов к той или иной популяции клеток.
- Наряду с ними имеются и специфические рецепторы для антигенов, отвечающие за специфическое связывание данного антигена.

Лимфоциты

- **Функция - участие в реакциях специфического иммунитета - клеточного и гуморального.**
- Продукция, дифференцировка и функционирование лимфоцитов происходят в **лимфоидных органах:**
- **костный мозг** (пул стволовых клеток)
- **центральные лимфоидные органы** (тимус, скопление лимфоидной ткани по ходу пищеварительного тракта)
- **периферические лимфоидные органы и структуры** (лимфатические узлы, селезенка).
-

Дифференцировка лимфоидных клеток

- Продукция и дифференцировка лимфоидных клеток происходят в три основных этапа:
- **первый** — миграция полипотентных стволовых клеток из костного мозга в центральные лимфоидные органы,
- **второй** — миграция Т- и В-лимфоцитов в периферические лимфоидные органы,
- **третий** этап - рециркуляция, взаимодействие их в процессе иммуногенеза.

Группы лимфоцитов

- **Т-лимфоциты участвуют в клеточном иммунитете.**
- **Т-киллеры** - осуществляют иммунный лизис клеток-мишеней (возбудителей инфекционных заболеваний, актиномицетов, микобактерий, опухолевых клеток), участвуют в реакциях отторжения трансплантата — пересаженного органа. Клоны Т-лимфоцитов киллеров формируются в результате воздействия антигенного стимула через систему макрофагов.
- **Т-эфффекторы (хелперы)** — осуществляют реакции гиперчувствительности замедленного типа при многих инфекционных заболеваниях, участвуют в передаче антигенного сигнала на В-лимфоцит, в его превращении в плазматическую клетку и в синтезе антител.
- **Т-амплифаейры** - по своей функции напоминают Т-хелперы, Т-амплифаейры активируют иммунный ответ в пределах Т-системы лимфоцитов.

Группы лимфоцитов

- **Т-супрессоры** - подавляют иммунный ответ на антигены, предотвращают возможность развития аутоиммунных реакций, подавляя клоны лимфоцитов, способных реагировать на собственные антигены организма.
- **Т-клетки иммунной памяти** - «архив» информации о встречах организма с антигенами, обеспечивают иммунный ответ в случае повторного контакта организма с данным антигеном.
- **Тд-клетки** - вырабатывают специальные вещества, регулирующие активность стволовых клеток.
- **Т₁-лимфоциты** — короткоживущие, малоциркулирующие, содержащиеся преимущественно в тимусе и селезенке, обладающие в основном супрессорной активностью;
- **Т₂-лимфоциты** — более зрелые, долгоживущие, рециркулирующие клетки, содержатся преимущественно в лимфатических узлах, периферической крови, им присущи хелперные и киллерные свойства.
- На клеточной мембране Т-лимфоцитов имеются рецепторы-маркеры:
- **Е-рецептор и Fc-рецептор.**
-

В-лимфоциты

- процесс обучения происходит в лимфатических узлах кишечника, костном мозге, миндалинах.
- Популяция В-клеток сложна и гетерогенна.
- Различают В-супрессоры, подавляющие иммунный ответ,
- В-клетки иммунной памяти, В-киллеры, осуществляющие цитолиз клеток-мишеней.
- **В-лимфоциты обеспечивают реакции гуморального иммунитета, выделяют клетки-продуценты антител, причем каждая лимфоидная клетка способна продуцировать антитела одной специфичности.**
- Образование антител осуществляется по трехзвеневой кооперации с участием макрофага и Т-лимфоцита-хелпера →
- В-лимфоцит превращается в ходе пролиферативного процесса в антителообразующую клетку-**плазмоцит**.
- Среди В-лимфоцитов есть клетки, продуцирующие неспецифические иммуноглобины.

Другие виды лимфоцитов

- **НК-клетки** - натуральные или естественные киллеры — смешанная клеточная популяция полигенного происхождения.
- Обладают выраженной цитолитической активностью в отношении ряда клеток-мишеней, обеспечивают реакции клеточного иммунитета, в том числе противоопухолевого, участвуют в удалении стареющих клеток организма;
- **О-лимфоциты** - не несут на своей поверхности маркеров Т- и В-лимфоцитов, они способны осуществлять лизис клеток-мишеней при отсутствии комплемента;
- **К-лимфоциты** -являются разновидностью О-лимфоцитов.
- **Двойные клетки (D-лимфоциты)** - несут на поверхности маркеры Т- и В-лимфоцитов, способны выполнять функции этих лимфоцитов.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛЕЙКОПОЭЗА

- **Лейкопоэз** - процесс клеточных превращений в органах кроветворения, в результате которых появляются зрелые лейкоциты периферической крови.
- Различают **миелопоэз** - созревание гранулоцитов и моноцитов, **лимфопоэз** - процесс образования лимфоцитов.
- Важная роль в **регуляции миелопоэза** отводится **лейкопоэтинам** или так называемому **колониестимулирующему фактору (КСФ)**.
- молекулярная масса - 17700 Д, 36500 Д, 45000 Д, 93000 Д.
- **Для стимуляции продукции моноцитов достаточны низкие концентрации КСФ, для активации гранулоцитарного ряда — высокие концентрации КСФ.**

ингибиторы миелопоэза.

- **лактоферрин,**
- **кислый изоферритин,**
- **гранулоцитарные кейлоны.**
- **в физиологических условиях темпы гранулоцитопоэза определяются равновесием КСФ и кейлонов.**
- **АКТГ, глюкокортикоидов, катехоламинов →**
- **Лейкоцитоз**
- **глюкокортикоиды обладают способностью тормозить непосредственно митотическую активность гранулоцитов в костном мозге и ускорять процессы старения, созревания гранулоцитов.**
- **СТГ**
- **андрогены.**

Лимфопозэ

- Лимфокины
- Антитела
- Лимфоцитарные кейлоны
- Лимфопоэтины
- Гормоны
- Простагландин E_1
- Простагландин E_2
- α_2 -гликопротеин, α -липопротеин, β_2 -фетопропротеин
- ненасыщенные жирные кислоты, С-реактивный белок.

ФИЗИОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА

- **Неспецифические** механизмы защиты - не имеют специфики в противодействии чужеродному началу, эффективны против любых чужеродных веществ: кожа, эпителий слизистых оболочек, клеточные и гуморальные факторы внутренней среды организма.
- **Специфические** механизмы защиты направлены против конкретных определенных чужеродных агентов и обеспечивают специфическое ему противодействие.

Неспецифические механизмы защиты

- а) система комплемента,
- б) кининовая система,
- в) пропердиновая система,
- г) лейкоцины, плакины, β -лизины,
- д) внеклеточные и внутриклеточные белки с энзиматической активностью.

Система комплемента.

- C_{3a} прочно фиксируется рецепторами вызывает цепь каскадных энзиматических реакций: а) **фиксацию** на мембране комплекса C_6-C_9 , полимеризация, гибель (цитотоксический эффект)
- б) **опсонизацию** микроорганизмов и их повышенную фагоцитируемость макрофагами
- в) **образование медиаторов острой фазы воспаления** под влиянием C_{3a} и C_{5a} , мишень - тучные клетки, активируются, выбрасывают в окружающую среду гистамин и серотонин, расширяют капилляры и увеличивают их проницаемость для плазмы и фагоцитируемых клеток.
- Вместе с C_{3a} и C_{5a} они создают градиент веществ, привлекающих фагоциты в очаг воспаления.

Кининовая система.

- начальный компонент - фактор Хагемана (ХПа фактор), активируется на отрицательно заряженной поверхности, превращение брадикиногена в брадикинин - мощный медиатор воспаления.
- Брадикинин расширяет капилляры, резко усиливает их проницаемость для плазмы крови и способствует привлечению фагоцитирующих клеток в очаг воспаления.

Пропердиновая система.

- состоит из трех компонентов: а) белка Р или собственно **пропердина**,
- б) **фактора В** - бета-гликопротеида,
- в) **протеазы Д**, являющейся проферментом.
- Пропердин активируется эндотоксином бактерий при участии Mg^{2+} .
- Под влиянием пропердина активируется протеаза Д, а под ее воздействием — фактор В. Последний активирует систему комплемента, которая оказывает литическое воздействие на клетки.

Лейкины, плакины, бета - лизины.

- **Лейкины** выделяются лейкоцитами,
- **плакины** - тромбоцитами
- оказывают отчетливое бактериолитическое действие,
- литическое действие на стафилококки и анаэробные микроорганизмы оказывают β -лизины плазмы крови.

Внеклеточные и внутриклеточные белки

- **лизоцим**, разрушает полисахаридные внеклеточные капсулы некоторых бактерий,
- **внутриклеточные белки - α - и β -интерфероны**, препятствующие внутриклеточному размножению вирусов.

Неспецифическая клеточная система

- **А. Фагоцитирующие клетки крови и тканей (фагоциты)** — нейтрофилы, моноциты и макрофаги.
- макрофаги: а) **фактор некроза опухоли (ФНО)**.
- б) **интерлейкины (ИЛ)** - 1,6,8 (биологически активные пептиды),
- в) **активные формы кислорода** — синглетный кислород, ион гидроксила (OH^-), перекись водорода H_2O_2 , оксид азота (NO) и супероксид анион (O_2^-) (кислородный взрыв)
- **ФНО способствует выходу фагоцитов** из капилляра в очаг воспаления, а также активных макрофагов;
- **ИЛ-8 создает градиент хемотаксиса** для нейтрофилов;
- **ИЛ-6 индуцирует синтез белка** острой фазы воспаления в печени, усиливающего фагоцитоз бактерий;
- **ИЛ-1** действует на гипоталамус и **вызывает повышение температуры тела** и озноб. **Кислородный взрыв** приводит к синтезу и секреции в фагоцитах широкого спектра веществ, токсичных для микроорганизмов.

НК клетки.

- лимфоциты, обладающие цитотоксической активностью. маркерной молекулой является CD_{16}^{+}
- способны прикрепляться к клеткам-мишеням, секретировать токсичные для них белки, убивать их или вызывать апоптоз.
- НК-клетки распознают клетки, пораженные некоторыми вирусами, опухолевые клетки.
- содержат на мембране рецепторы, реагирующие со специфическими углеводами поверхности клеток-мишеней.
- Их отличия от киллеров (CD_8^{+}) состоит в том, что они убивают клетки, на мембране которых нет антител.

специфические механизмы защиты

- Иммунный ответ осуществляется двумя системами:
- а) **Т-системой иммунитета;**
- б) **В-системой иммунитета.**
- Первая обеспечивает клеточную, вторая - гуморальную форму защиты.
- Составляющими элементами Т-системы иммунитета являются:
а) **тимус;** б) различные субпопуляции **тимусзависимых клеток** (Т-лимфоцитов); в) **антигенраспознающие рецепторы**, находящиеся на поверхности Т-лимфоцитов (Т-клеточные рецепторы = ТКР); г) группа регуляторных **молекул - цитокины.**
- **Т-система иммунитета формирует противовирусный и противоопухолевый иммунитет.**

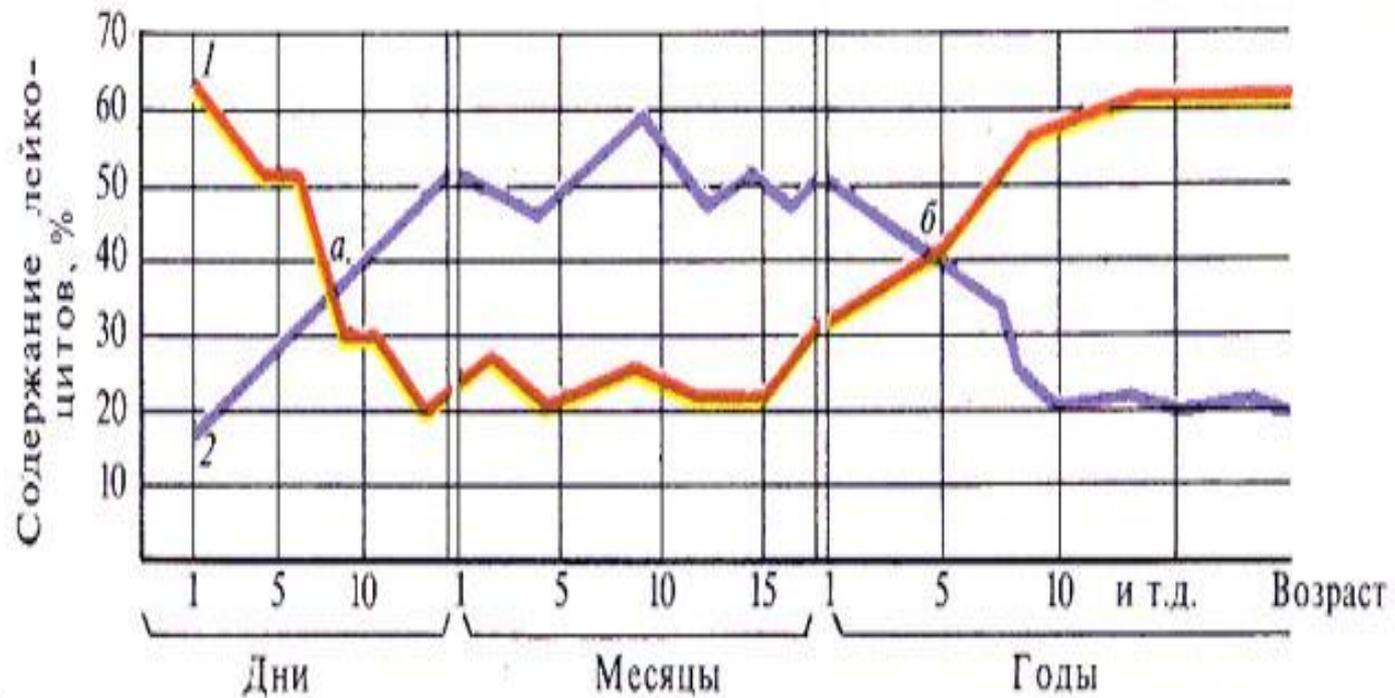
специфические механизмы защиты

- В-система иммунитета состоит из:
- а) **костного мозга** - основной источник клеток, продуцирующих антитела (В-лимфоциты);
- б) собственно **В-лимфоцитов**;
- в) набора различных **антител-иммуноглобулинов**.

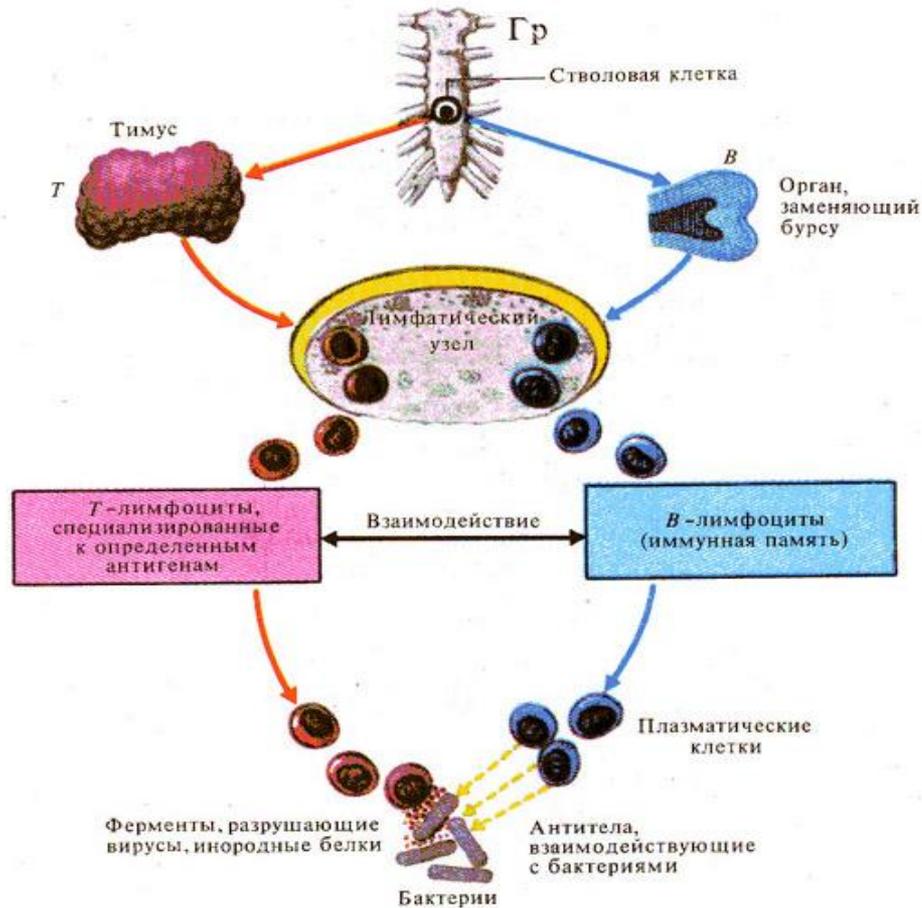
- Конечным результатом В-системы является накопление специфических антител, которые нейтрализуют бактерии или их токсины, т.е. это **антибактериальный иммунитет**.

Изменения содержания лейкоцитов в крови.

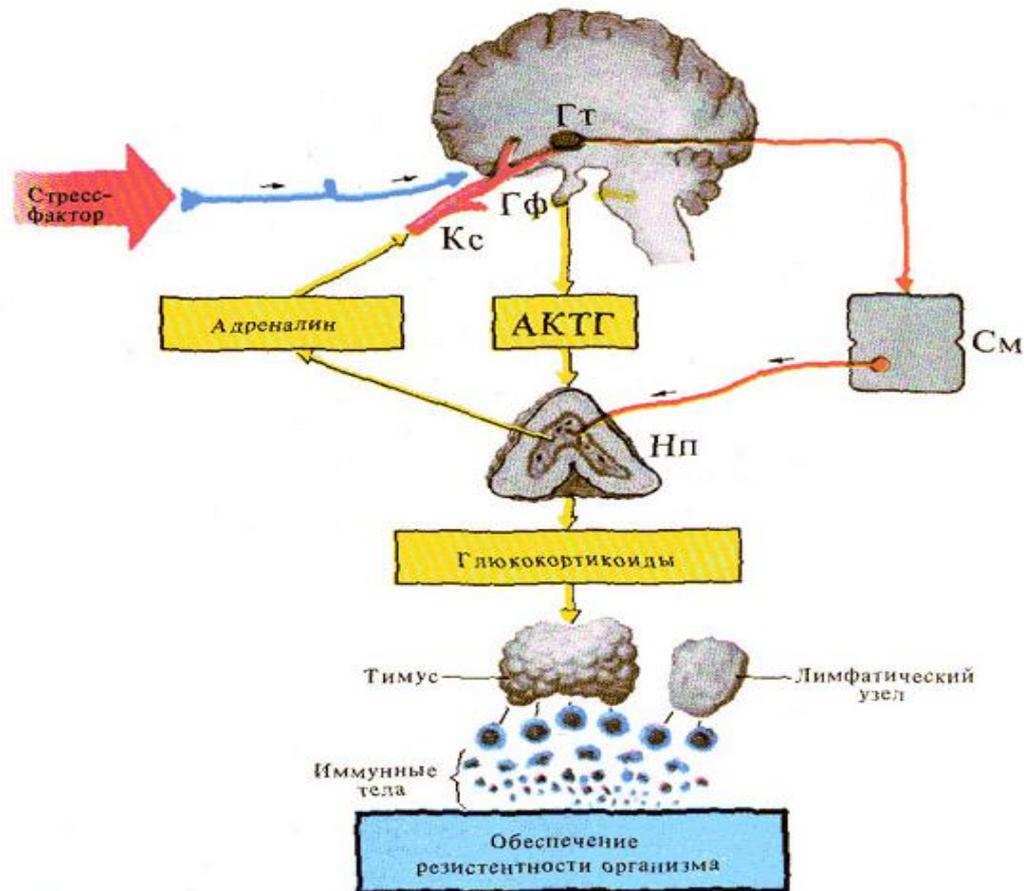
- 1



Участие лимфоцитов в реакциях иммунитета

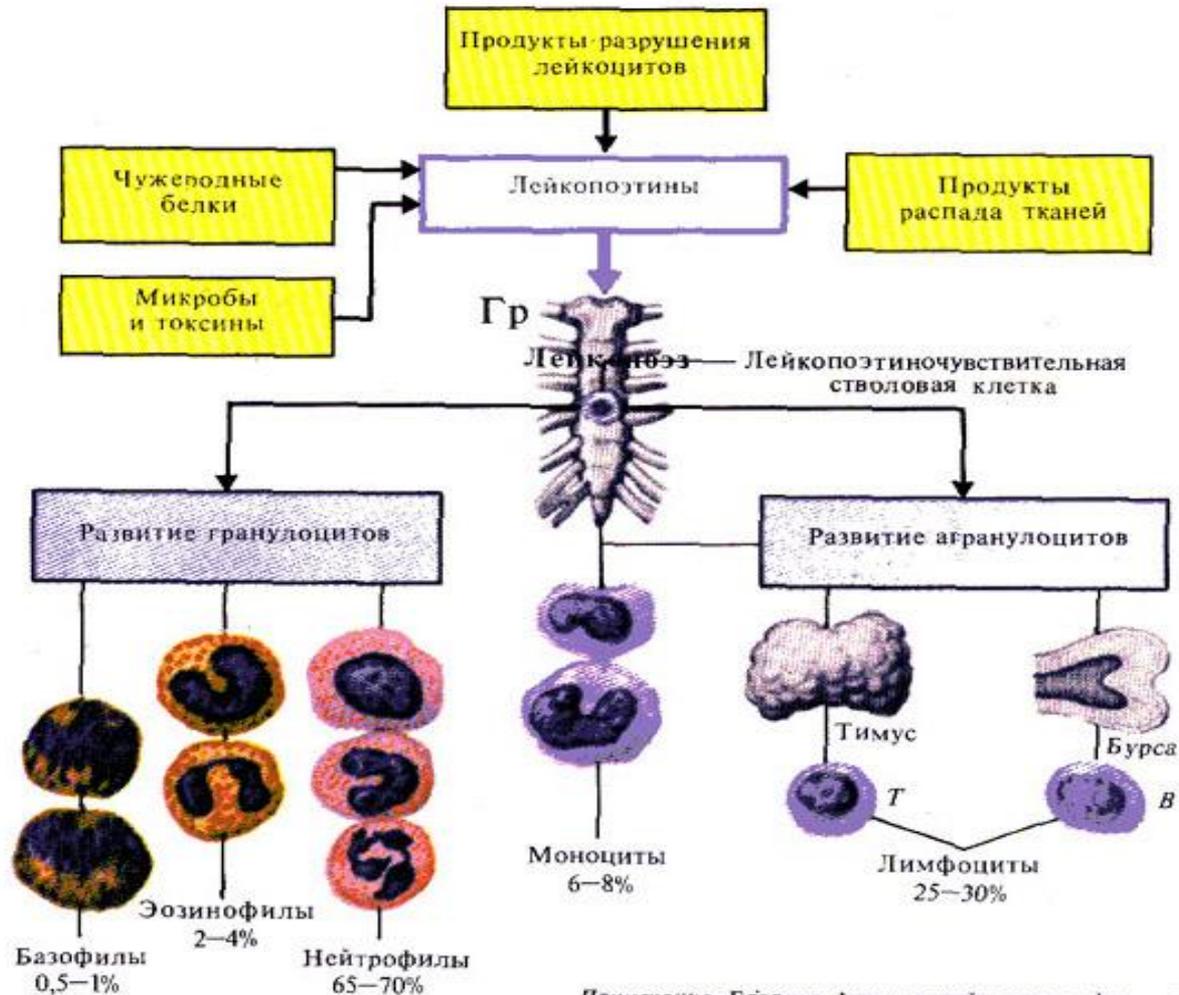


Участие лимфоцитов в реакциях адаптации



Регуляция кроветворения

• 2



Примечание. Главная функция лейкоцитов - фагоцитоз (клеточный иммунитет) и гуморальный иммунитет.

Физико – химические свойства

- Вязкость плазмы 1,7 – 2,2, цельной крови 5
- Относительная плотность крови 1.050-1.060, эритроцитов 1.090, плазмы 1.025-1.034
- Осмотическое давление 7.6атм, онкотическое давление 0.03-0.04атм

Основные константы крови человека.

Таблица 1. Основные константы крови человека

Количество крови	7% массы тела	Катионы:	
Вода	90–91%	Na ⁺	1,8–2,2 г/л
Плотность	1,056–1,060 г/см ³	K ⁺	1,5–2,2 г/л
Вязкость	4–5 усл. ед. (по отношению к воде)	Ca ²⁺	0,04–0,08 г/л
pH	7,35–7,45	Осмотическое давление	7,6–8,1 атм (768,2–818,7 кПа)
Общий белок (альбумины, глобулины, фибриноген)	65–85 г/л	Онкотическое давление	25–30 мм рт. ст. (3,325–3,99 кПа)
		Показатель депрессии	–0,56°C

Вязкость крови

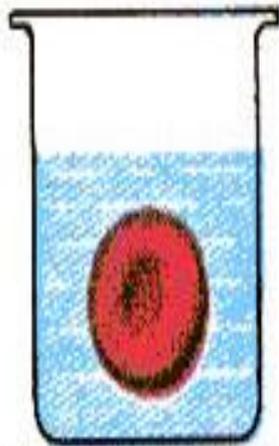
- **Величина внутреннего трения или свойство жидкости оказывать сопротивление при перемещении слоев.**
- Единица измерения вязкости - пуаз.
- **Факторы:** 1) агрегация и деформируемость эритроцитов;
- 2) величина гематокрита — повышение показателя гематокрита, как правило, сопровождается увеличением вязкости крови;
- 3) концентрация фибриногена, растворимых комплексов фибринмономера и продуктов деградации фибрина/фибриногена - повышение их содержания в крови увеличивает ее вязкость;
- 4) соотношение альбумин/фибриноген и соотношение альбумин/глобулин - снижение данных соотношений сопровождается повышением вязкости крови;
- 5) содержание циркулирующих иммунных комплексов - при повышении их уровня в крови вязкость возрастает;
- 6) геометрия сосудистого русла.

Осмотическое давление крови

- Осмотическое давление крови, лимфы, тканевой жидкости определяет обмен воды между кровью и тканями
- $ОД=7,6$ атм. Около 60% приходится на долю NaCl.
- Осмотическое давление, создаваемое белками называется онкотическим давлением = $0,03 - 0,04$ атм 25-30 мм тр ст, $1/200$ осмот. д.
- Более чем на 80% онкот. д. определяется альбуминами. Несмотря на малую величину онкотическое давление играет решающую роль в обмене воды между кровью и тканями.
- Влияет на процессы образования тканевой жидкости, лимфы, мочи, всасывания воды в кишечнике.

Состояние эритроцита в растворах NaCl

- 1



Изотонический
раствор NaCl
(0,9%)

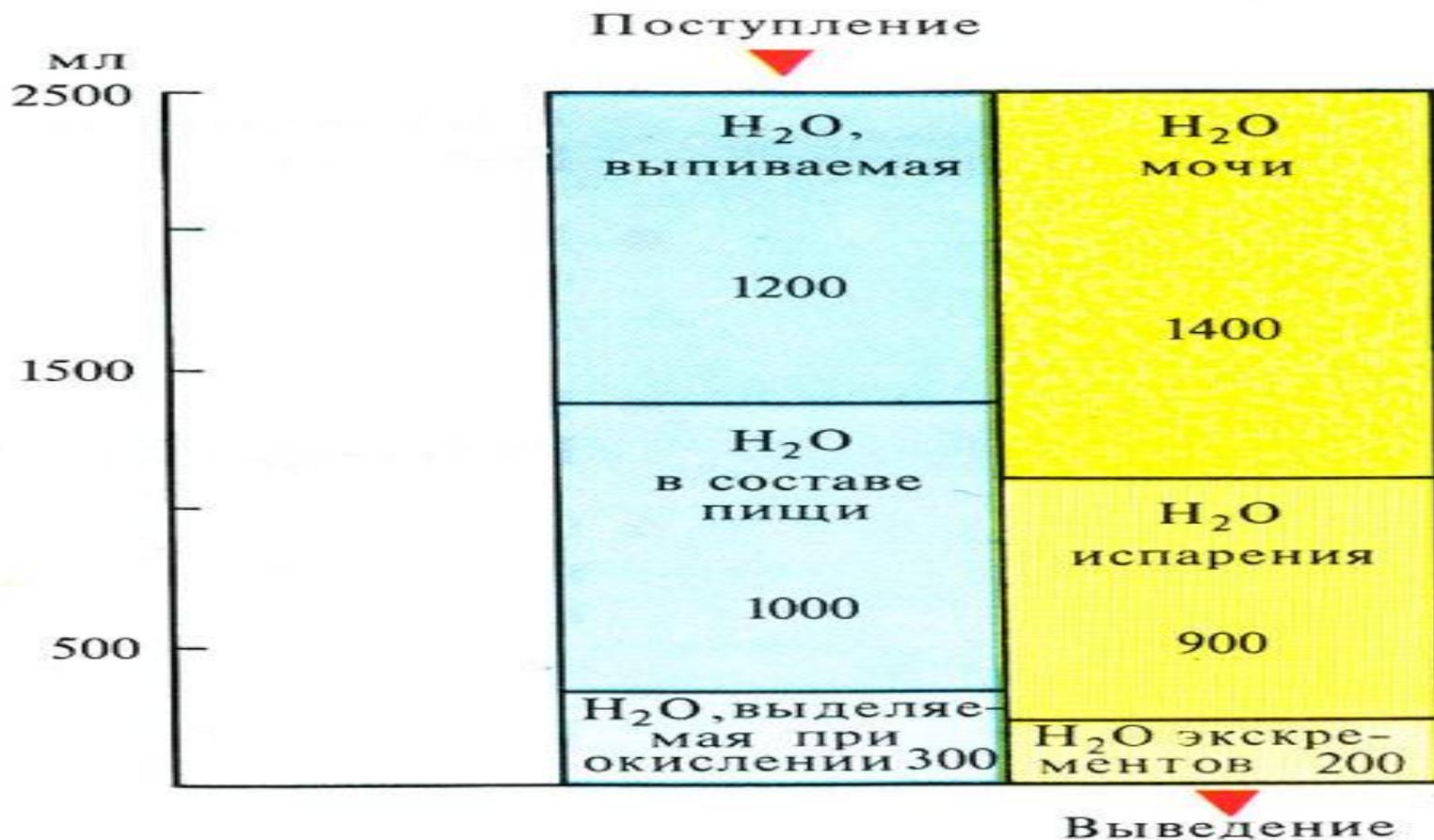


Гипертонический
раствор NaCl
(>0,9%)



Гипотонический
раствор NaCl
(<0,9%)

Суточный баланс воды в организме.



Реакция крови

- рН крови 7.35-7.45
- рН внутриклеточная 7.0-7.2
- Буферная система гемоглобина 75%,
ННб, КНб
- Карбонатная
- Фосфатная
- Белки

Кислотно-основное состояние

- **Гемоглобиновый буфер** (75% всей буферной емкости крови).
- Гемоглобин, как и другие белки, является амфолитом.
- Формы - восстановленный (редуцированный) гемоглобин Hb и окисленный (оксигемоглобин) KbO_2 .
- Переход окисленной формы гемоглобина в восстановленную форму предупреждает сдвиг pH в кислую сторону во время контакта крови с тканями,
- образование оксигемоглобина в легочных капиллярах предотвращает сдвиг pH в щелочную сторону за счет выхода из эритроцитов CO_2 и иона хлора и образования в них бикарбоната.

Кислотно-основное состояние

- **Бикарбонатный буфер** состоит из слабой угольной кислоты H_2CO_3 и бикарбонатов: NaHCO_3 в плазме и KHCO_3 в клетках.
- При рН крови 7,4 в плазме бикарбоната в 20 раз больше, чем углекислоты.
- При образовании в плазме избытка кислореагирующих продуктов ионы водорода соединяются с анионами бикарбоната (HCO_3).
- Избыток углекислоты поступает в эритроциты, разлагается на углекислый газ и воду (ангидраза).
- Углекислый газ переходит в плазму и удаляется через легкие.

Кислотно-основное состояние

- Бикарбонатный буфер нейтрализует избыток оснований:
- ионы OH^- связываются углекислотой и вместо самого сильного основания OH^- образуется менее сильное HCO_3^-
- избыток которого в виде бикарбонатных солей выделяется почками.
- До тех пор пока количество угольной кислоты и бикарбоната натрия изменяется пропорционально и соотношение между ними сохраняется 1:20, рН крови остается в пределах нормы,
- поэтому содержание составных частей бикарбонатного буфера является важнейшим показателем кислотно-основного состояния организма.

Кислотно-основное состояние

- **Фосфатный буфер** - соли одно- (NaH_2PO_4) и двузамещенных (Na_2HPO_4) фосфатов.
- Механизм компенсации сводится к образованию подвижных фосфатов в клетке и фосфорных солей мочи.
- При нормальном рН в плазме соотношение фосфатных солей 1:4.
- Буфер имеет значение в почечной регуляции КОС.
- При избытке в крови H_2CO_3 происходит обменная реакция
$$\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{NaHCO}_3 + \text{NaH}_2\text{PO}_4'$$
- избыток H_2CO_3 устраняется, а концентрация NaHCO_3 увеличивается, поддерживая постоянство отношений компонентов бикарбонатного буфера.

Кислотно-основное состояние

- **Белковая буферная система:** белки содержат кислые и основные радикалы, могут взаимодействовать с основаниями и кислотами.
- **Роль почек** в регуляции активной реакции крови:
- регулируют концентрацию в крови бикарбоната и выделяют все поступающие в организм или образующиеся нелетучие кислоты.
- В процессе обмена образуются серная и фосфорная кислоты (примерно в 100 раз меньше, чем угольной кислоты). Выделяются значительно медленнее и только через почки. Экскреция кислот при обычной смешанной пище у здорового человека превышает выделение оснований, поэтому моча имеет кислую реакцию (рН 5,3-6,5) и концентрация ионов водорода примерно в 800 раз выше, чем в крови.

Кислотно-основное состояние

- **Регуляция КОС с участием печени :**
- 1) окисляет до конечных продуктов недоокисленные вещества крови, оттекающей от кишечника;
- 2) синтезирует мочевины из азотистых шлаков (из аммиака и хлорида аммония), поступающих из желудочно-кишечного тракта в кровь портальной вены;
- 3) печени присуща выделительная функция, при накоплении в организме избыточного количества кислых или щелочных продуктов метаболизма они могут выделяться с желчью в желудочно-кишечный тракт.

Кислотно-основное состояние

- Концентрация водородных ионов в крови зависит от деятельности **желудка и кишечника**.
- Клетки слизистой желудка секретируют соляную кислоту в очень высокой концентрации. Из крови ионы хлора выделяются в полость желудка в соединении с ионами водорода, образуясь в эпителии желудка с участием карбоангидразы.
- Взамен хлоридов в плазму в процессе желудочной секреции поступает бикарбонат. (Железы слизистой кишечника секретируют сок, богатый бикарбонатами).
- Нарушение всасывания желудочного и кишечного сока (при сильной и длительной потере) вызывает сдвиг кислотно-щелочного состояния.

Кислотно-основное состояние

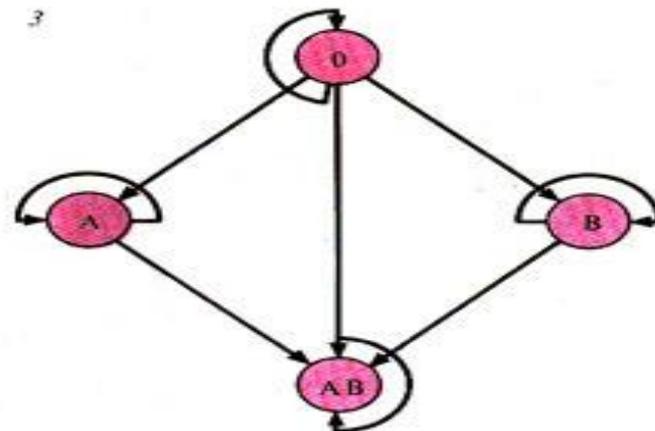
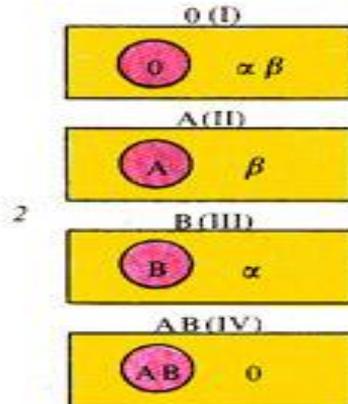
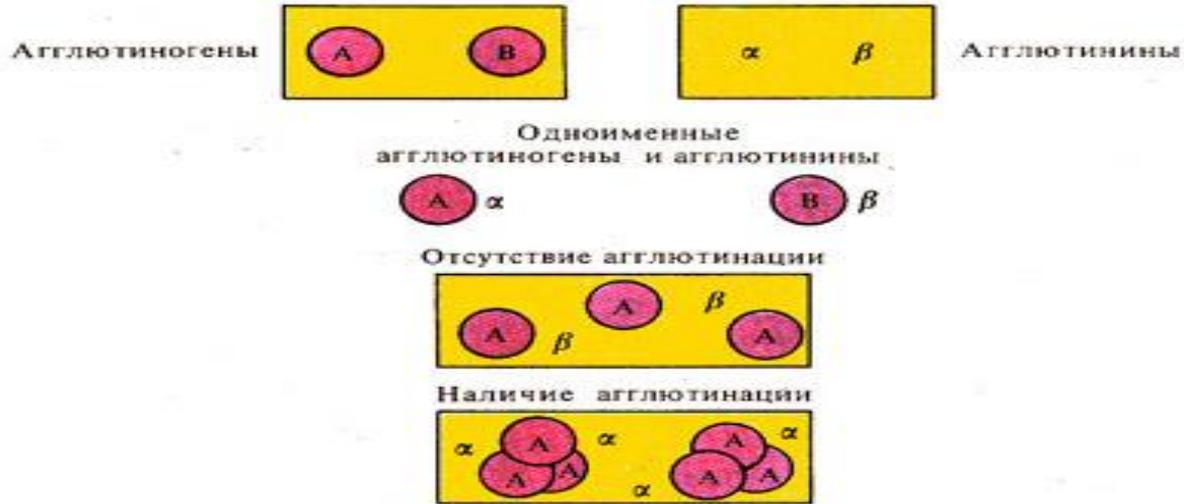
- Попадающие в кровь кислоты и основания снижают свою концентрацию за счет разведения внеклеточной жидкостью.
- Происходит связывание избытка кислот или оснований буферными основаниями или «кислой» частью буферных систем и клеток. Это механизм первой линии защиты.
- Вторая линия защиты — механизмы дыхательной компенсации, при которой происходит увеличение или угнетение легочной вентиляции.
- Далее присоединяются более медленно действующие процессы восстановления реакции крови- почки.
- Буферные системы не регулируют рН крови, а лишь уменьшают размах его колебаний. Регулируют рН различные органы и системы, главными из которых являются легкие и почки.

Группы крови

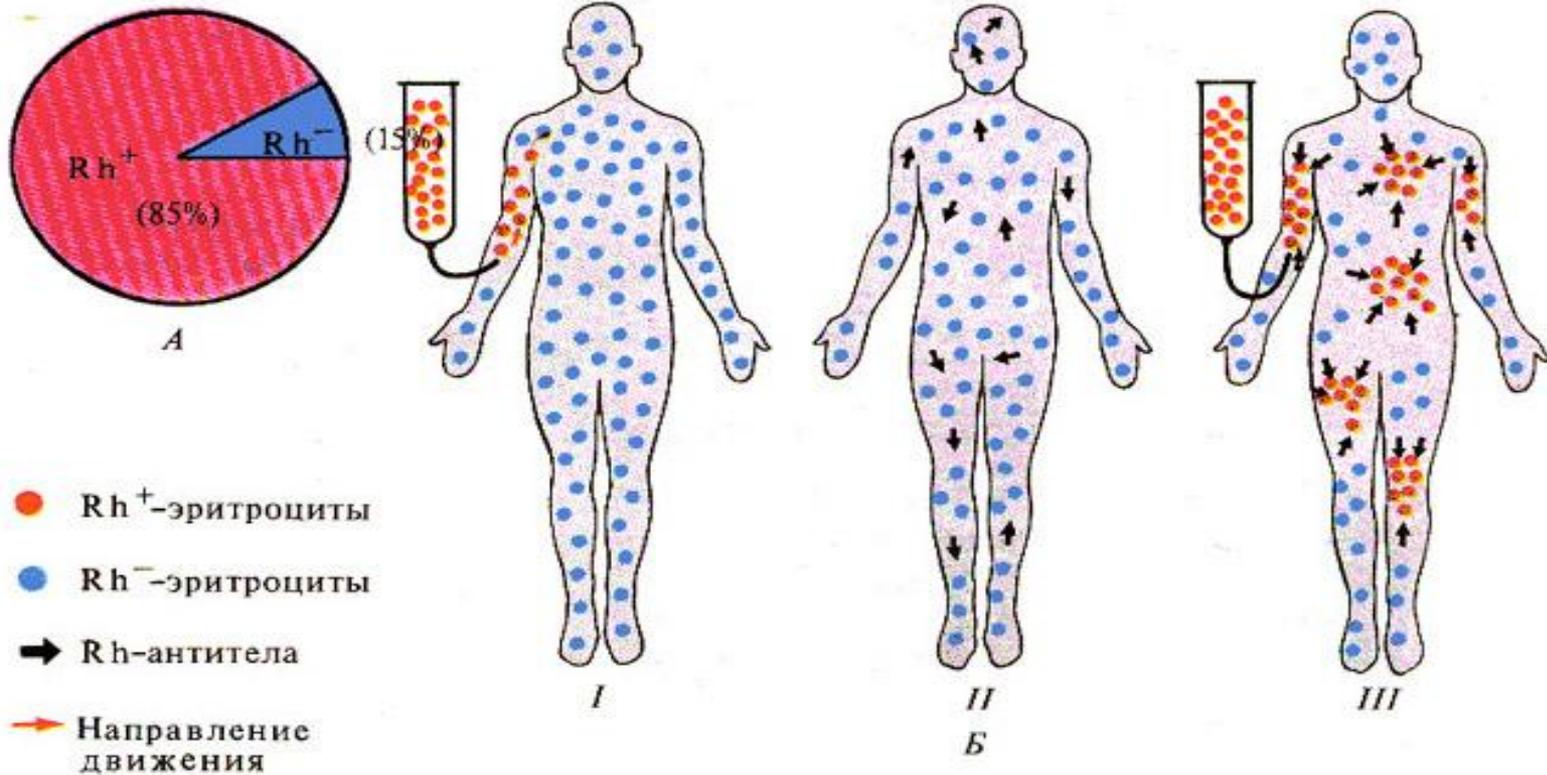
- 1901 К. Ландштейнер, 1903 Я. Янский
- Агглютинины α, β
- Агглютиногены А, В
- I (0) α, β
- II (A) А, β
- III (B) В, α
- IV (AB)

Групповые свойства крови:

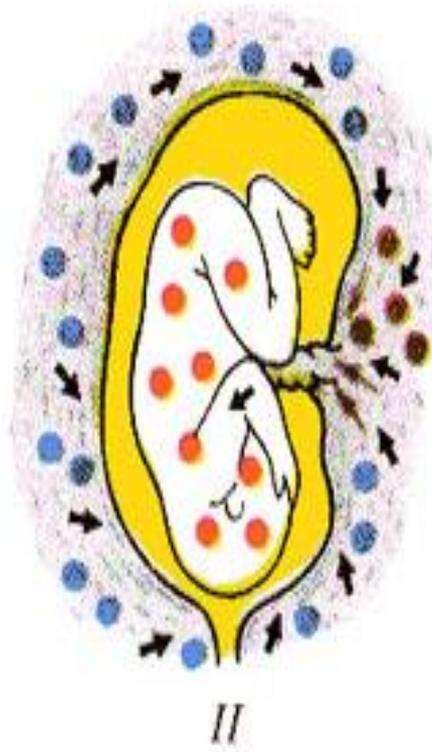
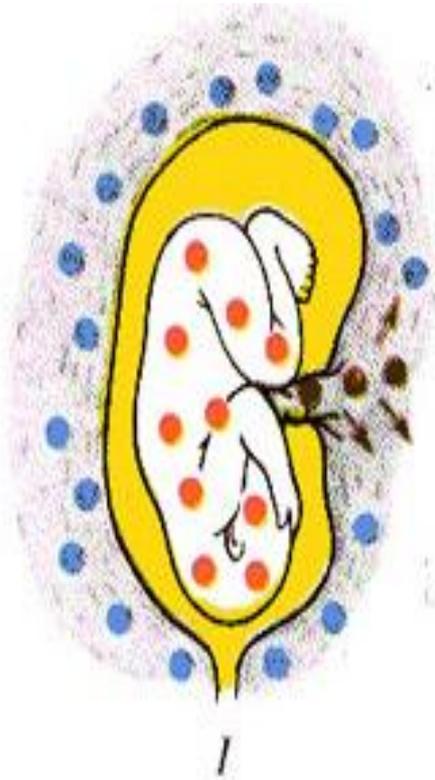
• 1



Резус-фактор (Rh).



Резус-фактор (Rh).



Свертывание крови

- Система гемокоагуляции: кровь, ткани, нейрогуморальный аппарат
- 1872 А.А.Шмидт, 1905 П.Моравиц
- Фазы:1. образование протромбиназы
- 2. образование тромбина
- 3. образование фибрина
- Предфаза – сосудисто-тромбоцитарный гемостаз
- Послефаза – ретракция, фибринолиз

Компоненты

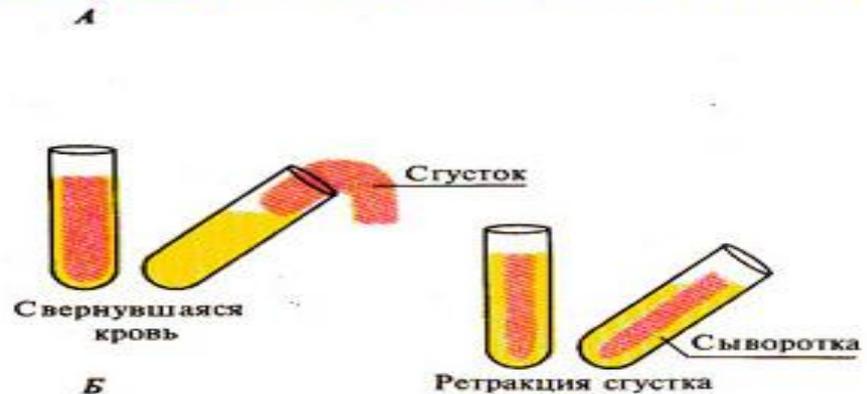
- Стенки сосудов
- Форменные элементы
- Плазменные факторы:
 - I фибриноген
 - II протромбин
 - III тромбопластин
 - IV кальций
 - V-IV акцелерин

Плазменные факторы

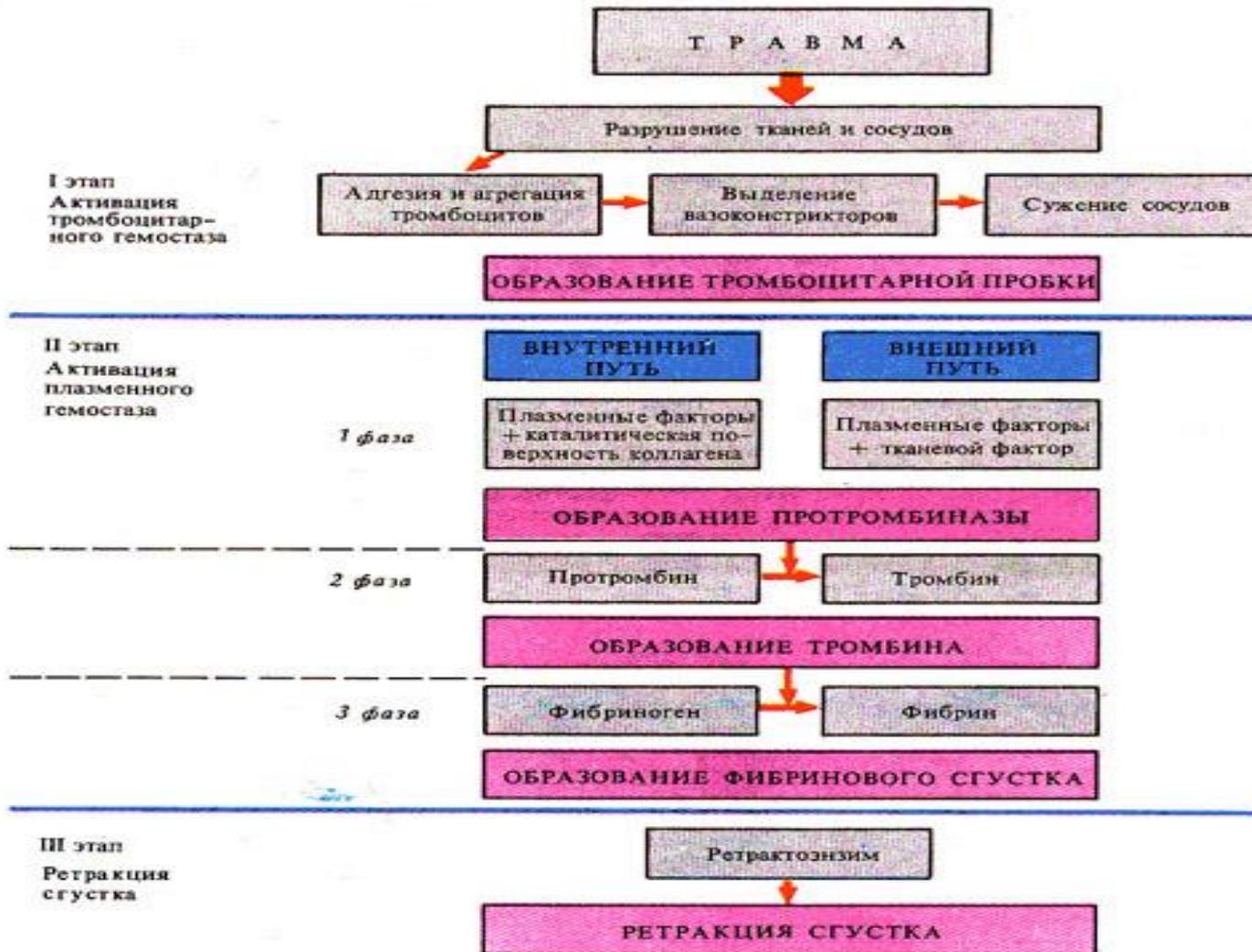
- VII конвертин
- VIII антигемофильный глобулин А
- IX фактор Кристмаса
- X фактор Стюарта - Прауэра
- XI плазменный предшественник тромбопластина
- XII фактор Хагемана
- XIII фибринстабилизирующий
- Флетчера прекалликреин
- Фитцджеральда кининоген

Плазменные факторы свертывания крови

I Фибриноген	VIII Антигемофильный глобулин А
II Протромбин	IX Фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В
III Тканевой фактор	X Фактор Стюарта-Проуэра
IV Ca^{2+}	XI Плазменный предшественник тромбопластина
V Ас-глобулин, проакцелерин	XII Фактор Хагемана
VII Проконвертин	XIII Фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, плазменная трансглутаминаза, фибринолигаза
	XIV Белок С



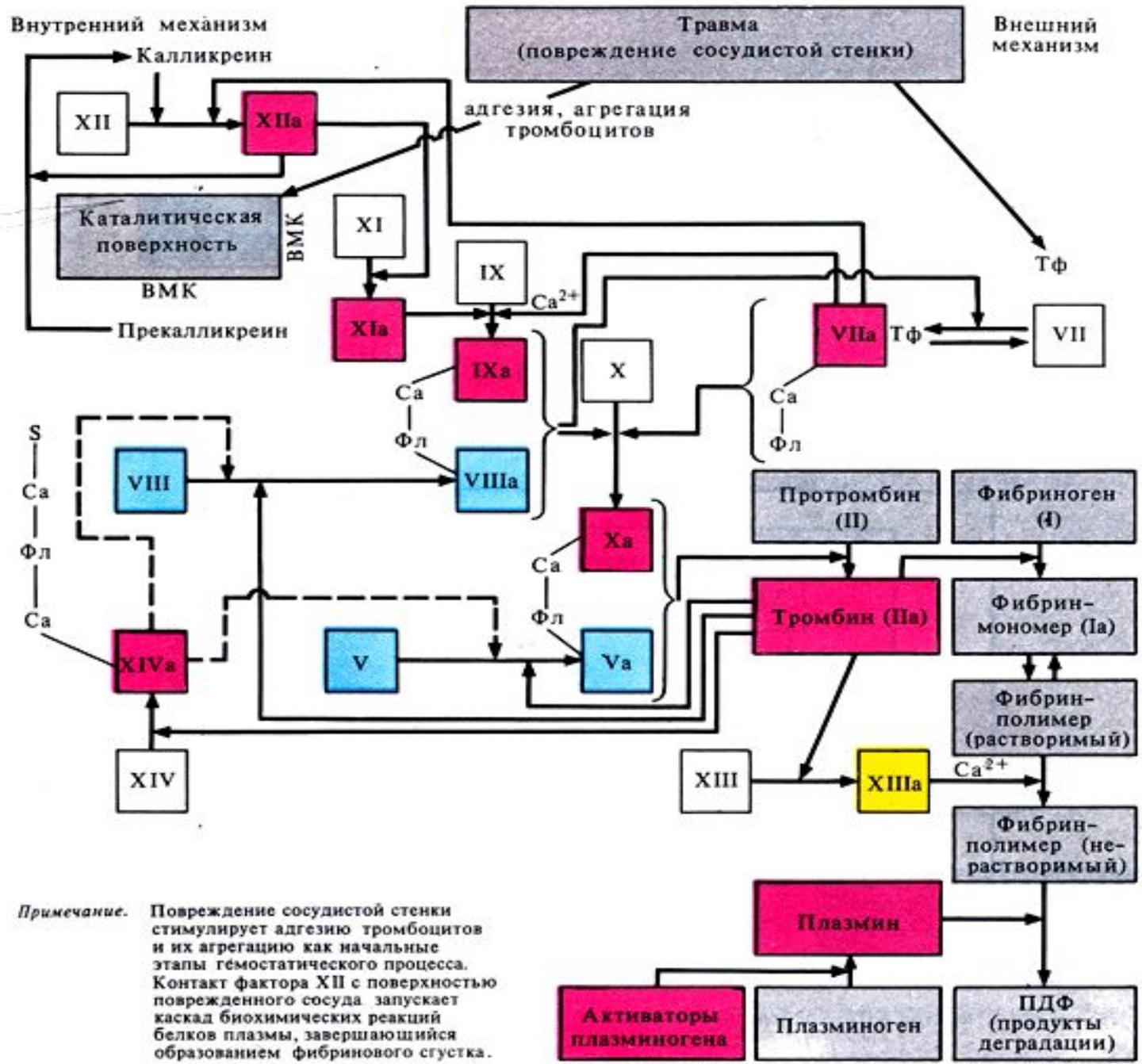
Этапы и фазы свертывания крови



Тромбоциты

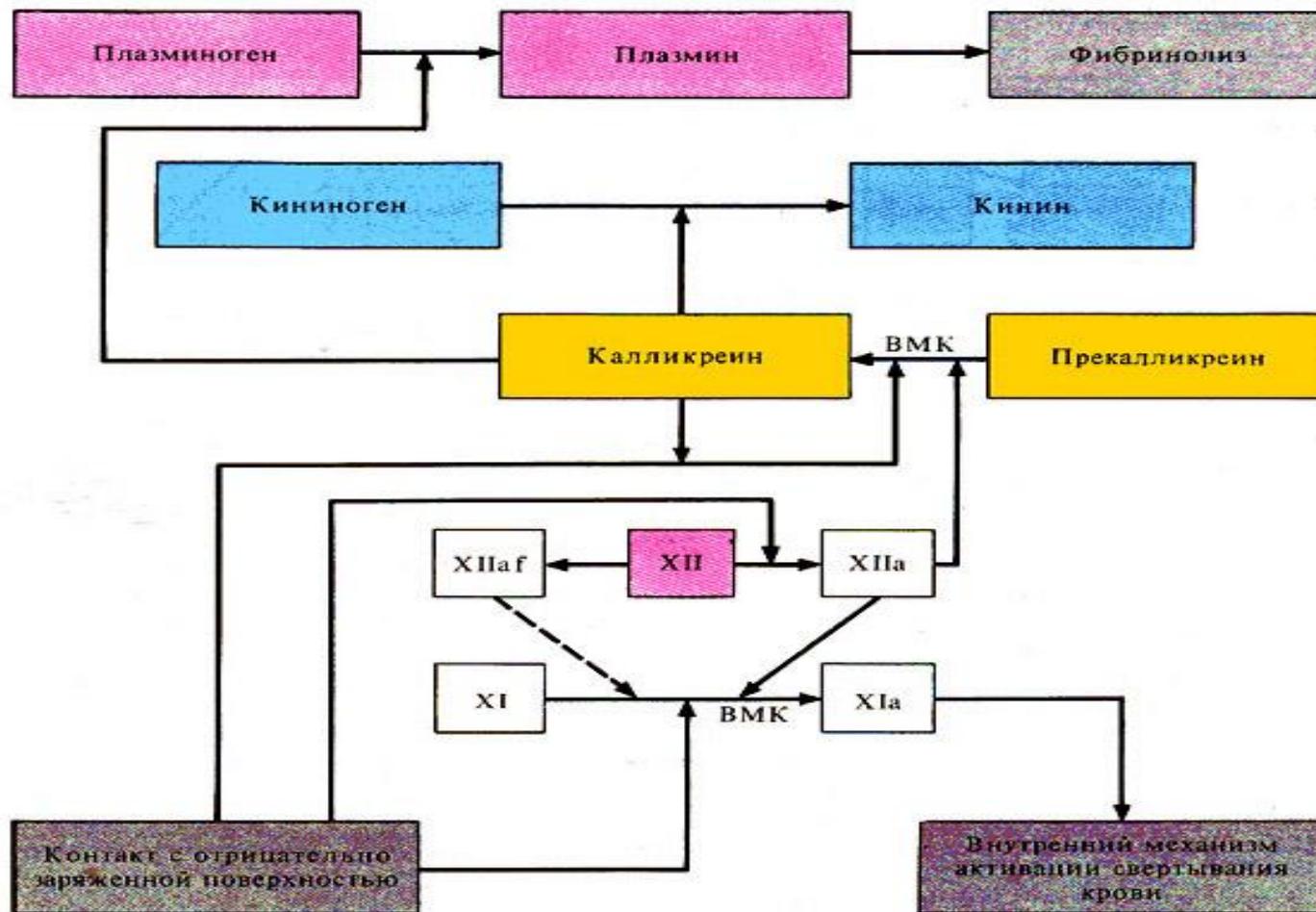
- $200-400 \times 10^9 / \text{л}$
- 0,5-4 мкм
- Сосудисто – тромбоцитарный гемостаз
- Спазм сосудов
- Адгезия
- Агрегация
- ретракция

• 1



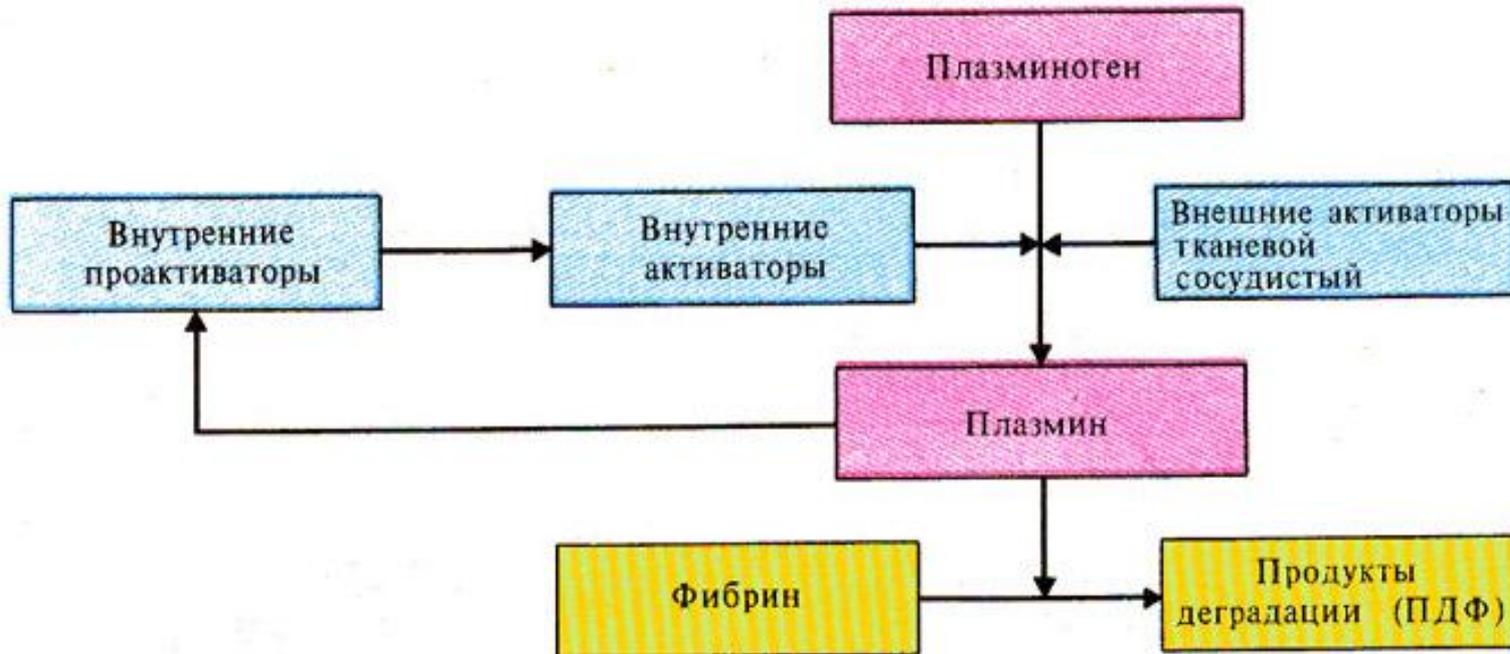
Примечание. Повреждение сосудистой стенки стимулирует адгезию тромбоцитов и их агрегацию как начальные этапы гемостатического процесса. Контакт фактора XII с поверхностью поврежденного сосуда запускает каскад биохимических реакций белков плазмы, завершающийся образованием фибринового сгустка.

Механизм активации фактором XIIa свертывающей, калликреинкининовой и фибринолитической систем



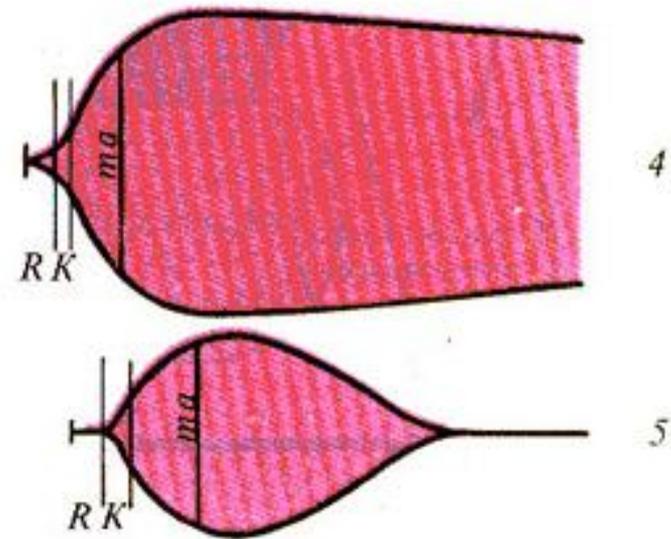
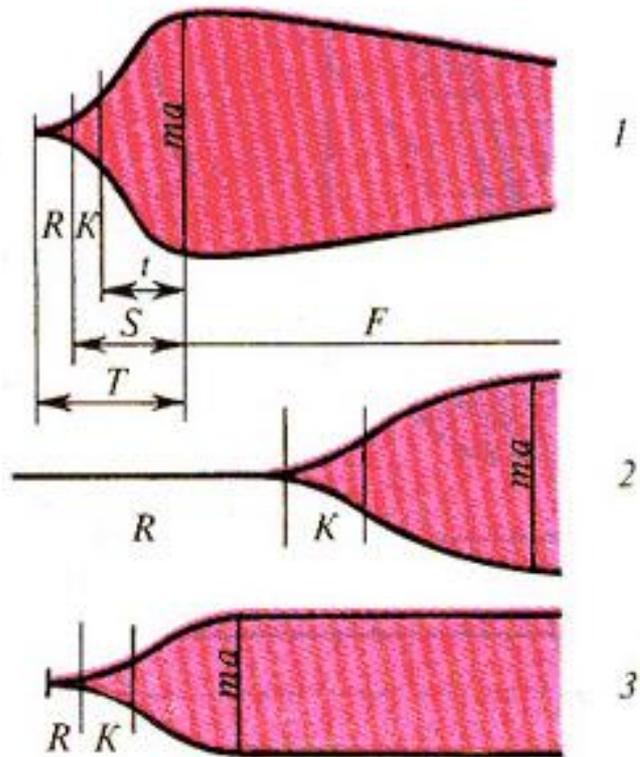
Примечание. Фактор XIIa — центральное звено в активации трех важнейших систем организма.

Пути активации плазминогена



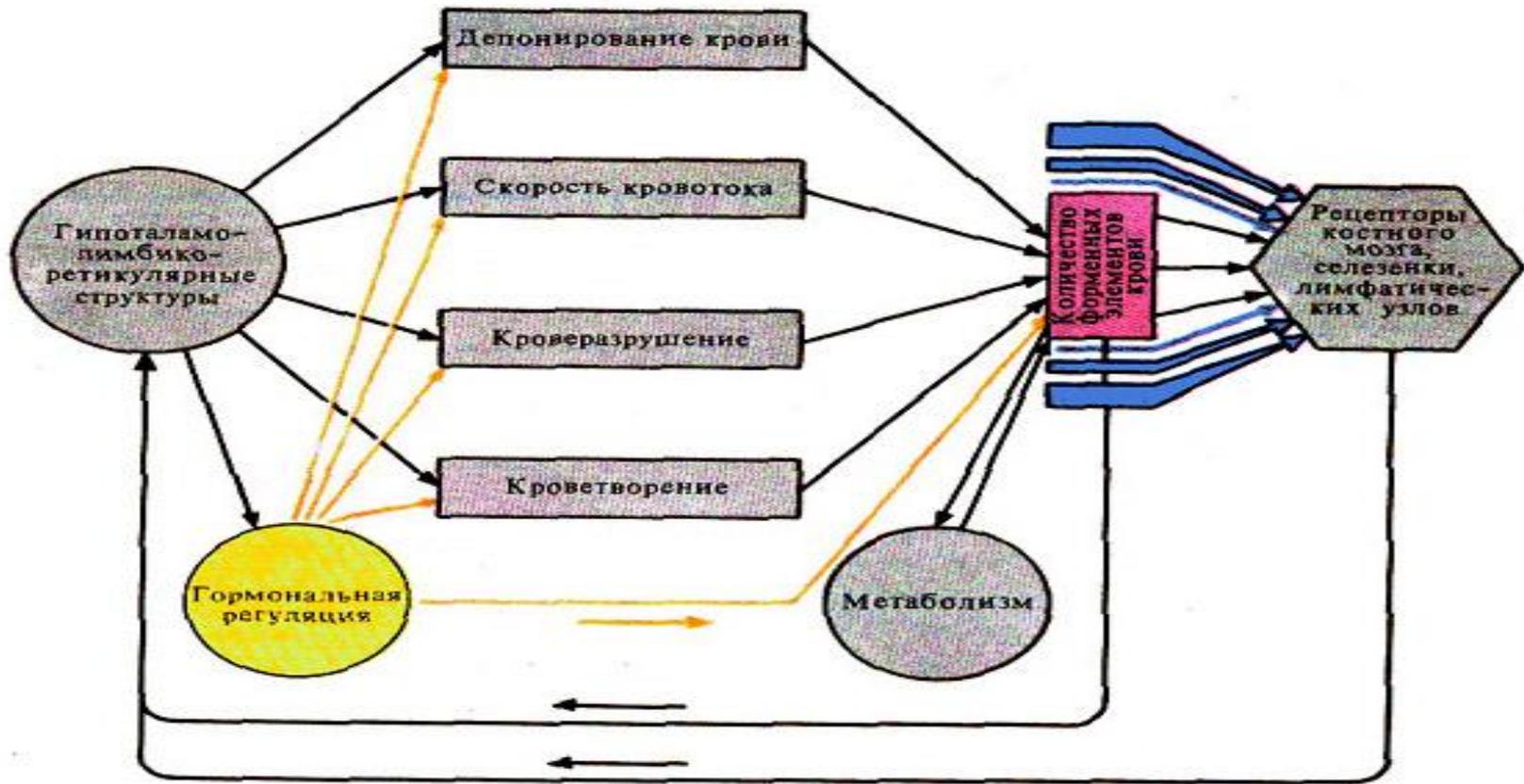
Примечание. Внутренние активаторы плазминогена – белки, зависящие от фактора XIIa и калликреина.

Тромбоэластограммы

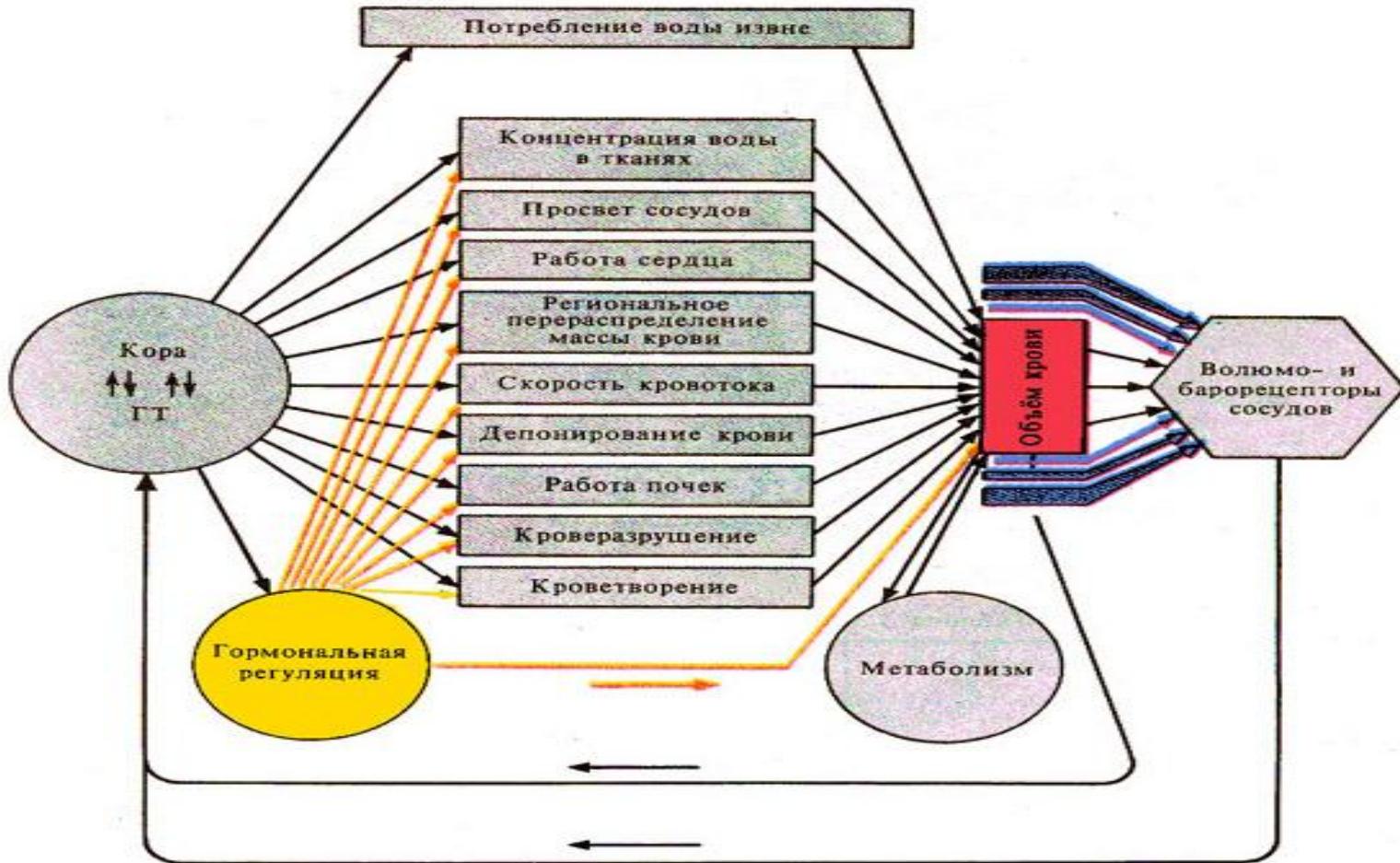


Примечание. Тромбоэластограмма отражает изменение состояния системы свертывания крови и фибринолиза.

Функциональная система крови



Функциональная система крови

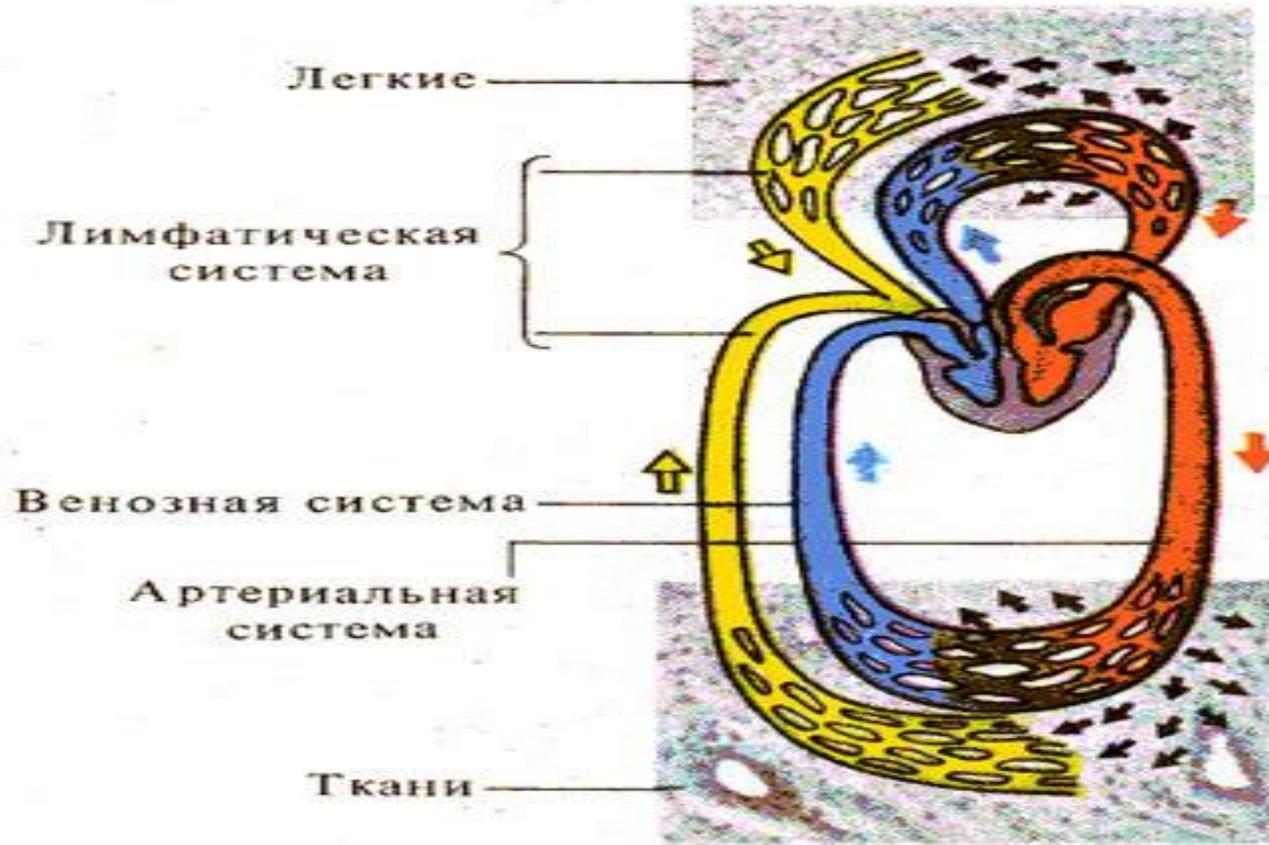


Лимфа человека.

Таблица 3. Лимфа человека

Плотность	1,017–1,026 г/см ³	Вода	94,0–95,0%
Вязкость	1,7–2,0 усл. ед. (по отношению к воде)	Общий белок (альбумины, глобулины, фибриноген)	3,0–50,0
pH	8,0–9,0	Жир (вне пищеварения)	0,4–0,9%
		Катионы:	
		Na ⁺	1,0–2,0 г/л
		K ⁺	0,8–2,0 г/л
		Ca ²⁺	0,01–0,1 г/л

Система лимфатических сосудов.



Система лимфатических сосудов.



Схема распределения оттока лимфы из области тела.

- 2



Содержание лейкоцитов у лабораторных животных.

Таблица 2. Содержание лейкоцитов у лабораторных животных

Животное	Лейкоциты	Лейкоцитарная формула, %					
		эозинофилы	базофилы	нейтрофилы		лимфоциты	моноциты
				палочко-ядерные	сегментоядерные		
Собака	5-14	1-4	0-0,5	3-8	40-70	14-25	3-8
Кошка	6-18	1-4	0-0,2	3-5	50-66	30-45	2-5
Кролик	4-19	0-4	0-1	2-6	10-68	30-79	1-5
Крыса	10-30	0-1	0-3	0-2	13-60	50-73	0-10
Мышь	5-30	0-2	0-0,5	0-6	13-50	39-80	0-1

Функциональная система, поддерживающая артериальное давление (по К. Судакову, 1976)

