


Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет»  
(ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ)  
Кафедра нормальной физиологии и основ  
безопасности жизнедеятельности

«Утверждаю»  
Зав. кафедрой НФ и БЖ  
д.м.н.  Ставский Е.А.  
«\_29\_» \_\_08\_\_ 2019 г.

### **УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

для студентов лечебного, педиатрического, стоматологического, фармацевти-  
ческого, медико-профилактического факультетов

**по дисциплине «Нормальная физиология»**

**Тема "Физиология крови".**

Рассмотрено на заседании  
кафедры НФ и БЖ  
«29» августа 2019  
Протокол № 1

Новосибирск 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
<b>Тема 1.1. Кровь как внутренняя среда организма</b>	5
Классификация жидких сред и их распределение в организме	6
Основные параметры крови	8
Осмотическое давление плазмы	10
Регуляция pH крови	13
Буферные системы крови	14
Физиологические особенности внутренней среды в детском возрасте	17
Задания для самостоятельной работы	17
Ситуационные задачи	18
Вопросы для самоконтроля	19
<b>Тема 1.2 Свойства форменных элементов крови</b>	20
Физиология эритроцитов	22
Эритропоэтин	26
Гемоглобин	27
Лейкоциты	31
Специфическая защита или иммунитет	36
Задания для самостоятельной работы	45
Ситуационные задачи	45
Вопросы для самоконтроля	47
<b>Тема 1.3 Антигенные свойства эритроцитов</b>	48
Группы крови	49
Эритроцитарная антигенная система ABO	49
Группы крови системы резус	51
Правила переливания крови	54
Задания для самостоятельной работы	55
Ситуационные задачи	55
Вопросы для самоконтроля	56
<b>Тема 1.4 Свойства плазмы. Свёртывающая и антисвёртывающая системы крови</b>	57
Функциональное значение тромбоцитов	59
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз	65
Коагуляционный гемостаз	65
Механизмы фибринолиза	67
Физиологические особенности детского возраста	76
Задания для самостоятельной работы	77
Ситуационные задачи	78
Вопросы для самоконтроля	79
 Вопросы к контрольному занятию по разделу «Физиология крови»	 80
 Литература	 81

## **ВВЕДЕНИЕ**

Настоящее учебно-методическое пособие посвящено одному из важных разделов нормальной физиологии – физиологии крови. Изучение этого раздела, как правило, представляет определенные трудности, так как имеющаяся учебная литература, к сожалению, не в полной мере отражает все стороны учебной программы. Кроме того, для более эффективного усвоения программы необходимы наглядные материалы индивидуального пользования. В связи с этим возникла необходимость в издании учебно-методического пособия, в котором в соответствии с программой курса изложены разделы: кровь как внутренняя среда, форменные элементы крови, группы крови, гемостаз.

Особенностью настоящего пособия является широкое использование как общепринятых, так и оригинальных рисунков, схем, таблиц, облегчающих восприятие и усвоение материала.

Материал пособия отражает современные представления об основных молекулярных процессах, протекающих на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях с участием вторичных посредников.

## Тема 1.1 КРОВЬ КАК ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА

### *Вопросы к занятию*

1. Понятие о внешней и внутренней среде организма. Гомеостаз, параметры гомеостаза и механизмы их регуляции (Клод Бернар).
2. Количество и состав крови. Минеральный состав плазмы, концентрации важнейших ионов, физиологическое значение их постоянства.
3. Осмотическое и коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление крови, физиологическое значение. Единицы и методы измерения. Осмотическая концентрация и осмотическое давление.
4. Постоянство рН крови, физиологическое значение. Буферные системы. Бикарбонатная буферная система - основная буферная система крови. Причины нарушения кислотно-щелочного равновесия. Щелочной резерв крови.

### Дополнительно для студентов педиатрического факультета

1. Особенности внутренней среды новорожденных.
2. Условия, сохраняющие постоянство внутренней среды новорожденных.

Живые организмы находятся в постоянном взаимодействии с внешней средой, получая из нее кислород и питательные вещества, и удаляя продукты жизнедеятельности. В процессе эволюции и увеличения размеров тела, клетки живых организмов потеряли связь с внешней средой и контактируют только с внеклеточной жидкостью. Клетки организма человека и животных, выполняющие разнообразные функции, могут оставаться целыми и работоспособными только в том случае, если будут получать из окружающей их жидкости кислород, глюкозу, аминокислоты и другие необходимые вещества, а в эту жидкую среду выводить продукты метаболизма. Таким образом, клетки существуют как бы во «внутреннем море» — во внеклеточной жидкости. Из этой жидкости клетки получают кислород и питательные вещества и отдают в неё отработанные продукты. Так как все клетки и их производные (например, макромолекулы, образующие различные внеклеточные структуры) живут исключительно в одной и той же среде — во внеклеточной жидкости — её с полным основанием называют внутренней средой организма. Термин «**внутренняя среда организма**» предложен французским физиологом Клодом Бернаром (1813–1878). В это понятие включена совокупность жидкостей – кровь, лимфа, тканевая, спинномозговая жидкость.

Клетки способны жить, расти, развиваться и выполнять свои специализированные функции столь долго, сколь долго будут поддерживаться во внутренней среде организма подходящие концентрации кислорода, глюкозы, различных ионов, аминокислот, жировых веществ, кислотно-щелочное равновесие и так далее. **Важнейшее свойство внутренней среды – ее постоянство (гомеостаз)**, то есть постоянство отдельных параметров внутренней среды (напряжение кислорода и углекислого газа в крови, суммарная осмотическая концентрация, температура, концентрация глюкозы, ионов, аминокислот, белков и др.), в противоположность меняющимся параметрам внешней среды. Гомеостаз (греч.

*homois* - подобный, *stasis* – стоящий) – относительно динамическое постоянство внутренней среды и устойчивость физиологических функций организма. «Постоянство внутренней среды – условие свободной жизни», - так сформулировал это положение Клод Бернар. Постоянство каждого из параметров внутренней среды обеспечивается специализированной регуляторной системой.

**Кровь относится к жидкостям внутренней среды организма, точнее — к внеклеточной жидкости, циркулирующей в сосудистой системе.**

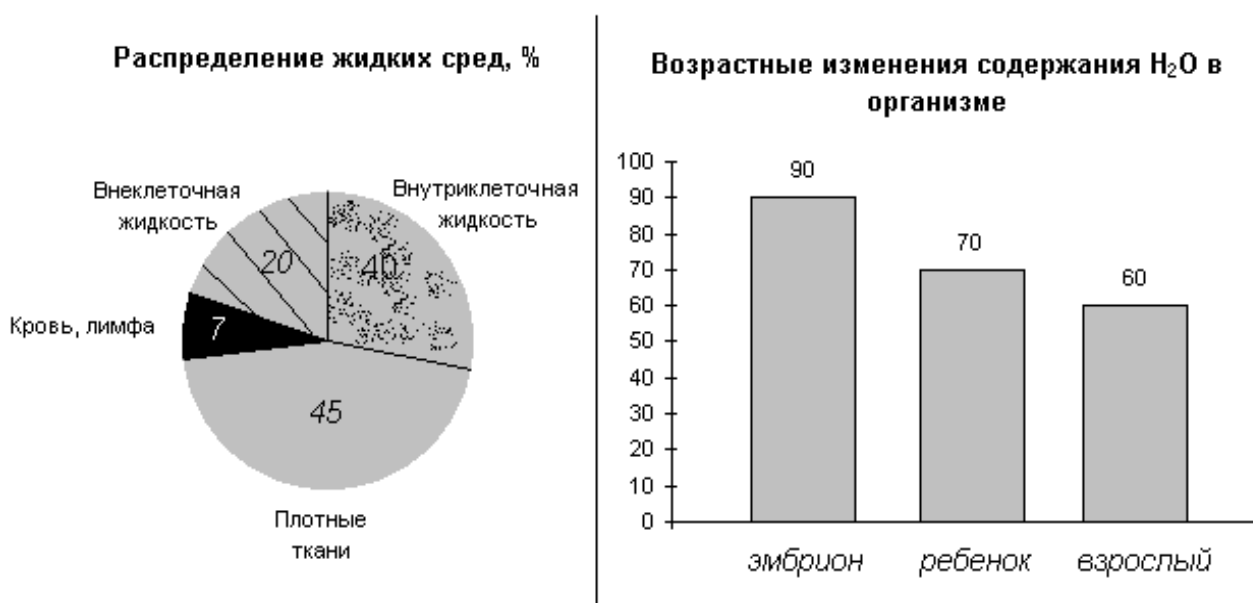
Основной составной частью жидкости является вода. В организме взрослого человека вода составляет 75%, новорожденного – 90%. Для человека массой тела 70 кг - это около 50 литров.

Все водное пространство организма принято делить на два основных сектора (рис. 1)

- внеклеточный, на долю которого приходится 20% от массы тела;
- внутриклеточный — 40% от массы тела.

Внеклеточный сектор неоднороден, поэтому дополнительно в нем выделяется:

- внутрисосудистая вода, составляющая 7% от массы тела (кровь, лимфа);
- межклеточная вода — 20%.



**Рис. 1. Вода в организме человека**

- Между кровью и тканевой жидкостью происходит постоянный обмен веществ и транспорт воды, несущей растворенные в ней продукты обмена, гормоны, газы, биологически активные вещества. Следовательно, внутренняя среда организма представляет собой единую систему гуморального транспорта, включающую кровообращение и движение жидко-

сти в последовательной цепи: **кровь** → **тканевая жидкость** → **ткань (клетка)** → **тканевая жидкость** → **лимфа** → **кровь**.

- При избытке в организме воды наблюдается общая гипергидратация (водное отравление). Потеря 10 % воды приводит к состоянию дегидратации (обезвоживание), при потере 20 % воды наступает смерть. При недостатке воды в организме возникает перемещение жидкости из клеток в межклеточное пространство, а затем в сосудистое русло. При патологии вода аккумулируется в полостях тела: асцит, плеврит, перикардит и т.д.
- Человек в течение суток принимает около 2 - 2,5 л воды (включая и воду, содержащуюся в пищевых продуктах).
- Из организма человека и животных выделяется всегда несколько больше воды, чем поступает в него (на 200-300 мл/сут). Это связано с образованием в нем эндогенной воды как продукта окисления органических веществ.
- Эндогенные механизмы образования воды: 1 г. белка – 0,4 мл воды, 1 г. углеводов – 0,6 мл воды, 1 г. жира – 1 мл воды.

### **Система крови**

Понятие о системе крови введено в 1939 году отечественным клиницистом Г. Ф. Лангом (1875-1948). Согласно Лангу, в систему крови входят:

- периферическая кровь, циркулирующая по сосудам;
- органы кроветворения — красный костный мозг, лимфатические узлы, селезенка;
- органы кроверазрушения — селезенка, печень, красный костный мозг;
- регулирующий нейрогуморальный аппарат.

Деятельность всех компонентов системы обеспечивает выполнение основных функций крови.

Основными функциями крови являются: транспортная, защитная, гуморальная регуляция.

**Транспортная функция.** Кровь осуществляет перенос кислорода и углекислого газа (дыхательная функция), доставку к тканям питательных веществ и удаляемых из организма веществ к органам выделения.

**Защитная функция** обеспечивается наличием в крови иммунокомпетентных клеток.

**Регуляторная функция.** Участие в осуществлении гуморальной регуляции, благодаря транспорту гуморальных регуляторов – гормонов, биологически активных веществ, транспортируемых кровью к клеткам организма.

## Основные параметры крови

Кровь представляет собой непрозрачную красную жидкость, которая постоянно движется по кровеносным сосудам. Она состоит из жидкой части – плазмы и форменных элементов – эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов. У взрослого человека форменные элементы крови составляют 40 – 48 %, а плазма – 52 – 60 %. Соотношение форменных элементов и плазмы крови называется **гематокритным числом, или гематокритом (Ht)**. В современных анализах крови он обозначается как PCV (packed cell volume). Для характеристики гематокрита указывается лишь объём плотной части крови. В норме гематокрит мужчины равен 0,41—0,53, а женщины — 0,36—0,46. У новорождённых гематокрит примерно на 20% выше, а у маленьких детей — примерно на 10% ниже, чем у взрослого. Определение гематокрита проводится с помощью метода, предложенного М. А. Wintrobe в 1929 году. Согласно ему, специальную стеклянную градуированную трубочку заполняют кровью и центрифугируют с заданным числом оборотов центрифуги за заданное время.

При некоторых заболеваниях гематокрит может изменяться.

### Изменение показателей гематокрита и возможные причины

Повышение	Понижение
Ожоги Врождённые пороки сердца Хронические заболевания лёгких Дегидратация Эритроцитозы Истинная полицитемия Поликистоз почек и др.	Анемия Хронические инфекции Подавление деятельности костного мозга Лейкоз Лимфома Множественная миелома Разбавление крови (гемодилюция) Беременность и др.

Показатель гематокрита возрастает при нахождении человека в условиях высокогорья, когда за счет увеличения в крови эритроцитов, вызванного активацией синтеза эритропоэтина, повышается кислородная емкость крови.

**Кровяная сыворотка** – это надосадочная жидкость, образующаяся после центрифугирования свернувшейся крови. Надосадочная жидкость после центрифугирования цельной крови с добавленными к ней антикоагулянтами (цитратная кровь, гепаринизированная кровь) — **плазма** крови. В отличие от плазмы в сыворотке нет ряда плазменных факторов свёртывания крови (I — фибриноген, II — протромбин, V — проакцелерин и VIII — антигемофильный фактор А). Плазма — жидкость бледно-янтарного цвета, содержащая белки, углеводы, липиды, липопротеины, электролиты, гормоны и другие химические соединения. Объём плазмы — около 5% массы тела (при массе 70 кг — 3500 мл) и 7,5% всей воды организма. Плазма крови состоит из воды (90%) и растворённых в ней веществ (10%, органические — 9%, неорганические — 1%; в твёрдом остатке на долю белков приходится примерно 2/3, а 1/3 — низкомоле-

кулярные вещества и электролиты). Химический состав плазмы сходен с интерстициальной жидкостью (преобладающий катион —  $\text{Na}^+$ , преобладающие анионы —  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), но концентрация белка в плазме выше (70 г/л).

Рассмотрим основные **количественные показатели**, характеризующие кровь.

1. **Объем крови** — 5 - 6 л или 6 - 8% от массы тела.

2. **Относительная плотность крови** — 1,052 – 1,062, в том числе: плазмы — 1,029 – 1,032, эритроцитов — 1,09. Удельная плотность крови зависит от содержания эритроцитов, а в плазме — от концентрации белков.

3. **Вязкость крови** в 5 раз выше воды, и составляет 5 у.е. Она зависит, главным образом, от содержания эритроцитов. Вязкость плазмы не превышает 1,8-2,2. Она определяется наличием белков и, прежде всего, фибриногена. *Увеличение вязкости крови является неблагоприятным прогностическим фактором для людей, страдающих от атеросклероза и предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям.*

4. **Гематокритное число** — соотношение форменных элементов и плазмы крови (см. выше).

5. **Белковый состав крови:**

Общее количество белка крови **60 - 80 г/л**. Различают несколько белковых фракций, выполняющих специфические функции.

- **Альбумины (40-60 г/л)** обладают высокой коллоидно-осмотической активностью.
- **Глобулины  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (20 - 40 г/л)** выполняют транспортную функцию для переноса ионов, гормонов, липидов, участвуют в осуществлении гуморального иммунитета (иммуноглобулины - IgM, IgG и т.д.).
- **Фибриноген (2 - 4 г/л)** — главный фактор механизма свёртывания крови.

### **Основные белки плазмы крови и их функции**

Название белка	Главные функции
<b>Альбумин</b>	Связывающий и транспортный белок (гормоны, аминокислоты, стероиды, витамины, жирные кислоты); образование онкотического давления.
<b><math>\alpha_1</math> - глобулины</b>	
$\alpha_1$ - антитрипсин	Ингибитор трипсина и других протеаз
$\alpha_1$ — липопротеин (ЛПВП)	Транспорт липидов
Протромбин	Участие в свёртывании крови



<b><math>\alpha_2</math> - глобулины</b>	
Пламиноген	Участие в системе фибринолиза
$\alpha_2$ – гаптоглобин	Связывание и транспорт свободного гемоглобина плазмы
$\alpha_2$ – антитромбин III	Важный эндогенный антикоагулянт
<b><math>\beta</math> – глобулины</b>	
$\beta$ – липопротеин (ЛПНП)	Транспорт липидов (холестерин)
Апотрансферрин	Транспорт железа в плазме крови
Фибриноген	Участие в свёртывании крови
<b><math>\gamma</math> – глобулины</b>	Иммуноглобулины (IgA, IgD, IgG, IgM, IgE)

## 6. Ионный состав плазмы или сыворотки

Катионы (ммоль/л) -  $\text{Na}^+$  132 - 145

$\text{K}^+$  3,5 - 5,5

$\text{Ca}^{2+}$  2,3 - 2,57

Анионы (ммоль/л)  $\text{Cl}^-$  100 - 105

$\text{HCO}_3^-$  23 - 33

фосфаты 0,8 – 1,2

Бикарбонаты – 24 ммоль/л при соотношении бикарбонат/угольная кислота – 18:1; фосфаты – 1 ммоль/л при соотношении двузамещенный и однозамещенный фосфат натрия 4:1.

Согласно правилу Гембла, плазма крови должна быть электронейтральна, т.е. сумма катионов равна сумме анионов.

Ионный состав крови является важнейшим показателем гомеостаза организма. Отклонение от указанных значений приводит к развитию патологических явлений, т.к. ионы обеспечивают нормальную функцию всех клеток организма, в том числе клеток возбудимых тканей, а также обеспечивают необходимое организму осмотическое давление, концентрацию в крови и тканях водородных ионов (pH). Регуляция ионного состава осуществляется с участием различных механизмов – нервных и гормональных в процессе функционирования почек, легких, желудочно-кишечного тракта, потовых желез, что подробно освещается в соответствующих разделах курса физиологии.

## Осмотическое давление плазмы

Осмотическим давлением называется сила, которая заставляет переходить растворитель (для крови - вода) через полупроницаемую мембрану из раствора

с меньшей концентрацией в более концентрированный раствор. Осмотическое давление определяет транспорт воды из внеклеточной среды организма в клетки и наоборот. Оно обусловлено растворимыми в жидкой части крови осмотически активными веществами, к которым относятся **ионы, белки, глюкоза, мочевины и др.**

Осмотическое давление определяется криоскопическим методом, с помощью определения точки замерзания крови. Выражается оно в атмосферах (атм.) и миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). Рассчитано, что осмотическое давление крови при температуре 37°C равно 7,6 атм. или  $7,6 \times 760 = 5776$  мм рт. ст.

Для характеристики плазмы как внутренней среды организма особое значение имеет суммарная концентрация всех ионов и молекул, содержащихся в ней, или ее **осмотическая концентрация**. Физиологическое значение постоянства осмотической концентрации внутренней среды заключается в поддержании целостности мембраны клеток и обеспечении транспорта воды и растворенных веществ.

Осмотическая концентрация в современной биологии измеряется в **осмолях** (осм) или **миллиосмолях** (мосм) – тысячная доля осмоля.

**Осмоль** – концентрация одного моля неэлектролита (например, глюкозы, мочевины и др.), растворенного в литре воды.

**Осмотическая концентрация** неэлектролита меньше осмотической концентрации электролита, так как молекулы электролита диссоциируют на ионы, вследствие чего возрастает концентрация кинетически активных частиц, которыми и определяется величина осмотической концентрации.

**Осмотическое давление**, которое может развить раствор, содержащий 1 осмоль равно 22,4 атм. Поэтому осмотическое давление может быть выражено в атмосферах или миллиметрах ртутного столба.

**Осмотическая концентрация плазмы (суммарная осмолярность)** равна 285 – 310 мосм/л (в среднем 300 мосм/л или 0,3 осм/л), это один из самых жестких параметров внутренней среды, его постоянство поддерживается системой осморегуляции с участием гормонов и изменением поведения – возникновение чувства жажды и поиск воды.

Часть общего осмотического давления, обусловленная белками, называется **коллоидно-осмотическим** (онкотическим) давлением плазмы крови. **Онкотическое давление** равно 25 - 30 мм рт. ст. Основная физиологическая роль онкотического давления заключается в удержании воды во внутренней среде.

**Увеличение** осмотической концентрации внутренней среды приводит к переходу воды из клеток в межклеточную жидкость и кровь, клетки сморщиваются и их функции нарушаются. **Уменьшение** осмотической концентрации приводит к тому, что вода переходит в клетки, клетки набухают, их мембрана разрушается. Разрушение вследствие набухания клеток крови называется гемолиз. **Гемолиз** – разрушение оболочки самых многочисленных клеток крови – эритроцитов с выходом гемоглобина в плазму, которая окрашивается при этом

в красный цвет и становится прозрачной (лаковая кровь). Гемолиз может быть вызван не только уменьшением осмотической концентрации крови. Различают следующие виды гемолиза:

1. **Осмотический гемолиз** – развивается при уменьшении осмотического давления. Происходит набухание, затем разрушение эритроцитов.

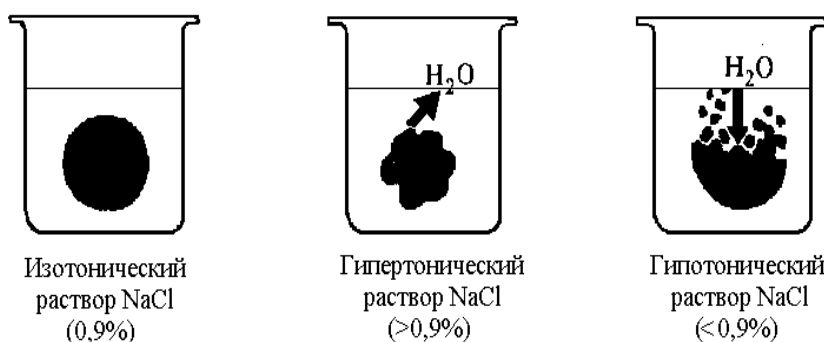
2. **Химический гемолиз** – происходит под влиянием веществ, разрушающих белково-липидную оболочку эритроцитов (эфир, хлороформ, алкоголь, бензол, желчные кислоты, сапонин и др.).

3. **Механический гемолиз** – возникает при сильных механических воздействиях на кровь, например, сильном встряхивании ампулы с кровью.

4. **Термический гемолиз** – обусловлен замораживанием и размораживанием крови.

5. **Биологический гемолиз** – развивается при переливании несовместимой крови, при укусах некоторых змей, под влиянием иммунных гемолизин и т.д.

В этом разделе остановимся подробнее на механизме осмотического гемолиза. Для этого уточним такие понятия как изотонические, гипотонические и гипертонические растворы. **Изотонические растворы** имеют суммарную концентрацию ионов, не превышающую **285—310 мосм/л**. Это может быть 0,85% раствор хлористого натрия (его часто называют «физиологическим» раствором, хотя это не полностью отражает ситуацию), 1,1% раствор хлористого калия, 1,3% раствор бикарбоната натрия, 5,5% раствор глюкозы и т.д. **Гипотонические растворы** имеют меньшую концентрацию ионов — **менее 285 мосм/л**. **Гипертонические**, наоборот, большую — **выше 310 мосм/л**. Эритроциты, как известно, в изотоническом растворе не изменяют свой объем. В гипертоническом растворе — уменьшают его, а гипотоническом — увеличивают свой объем пропорционально степени гипотонии, вплоть до разрыва эритроцита (гемолиза) (рис. 2).



**Рис. 2. Состояние эритроцитов в растворе NaCl различной концентрации: в гипотоническом растворе — осмотический гемолиз, в гипертоническом — плазмолиз.**

Явление осмотического гемолиза эритроцитов используется в клинической и научной практике с целью определения качественных характеристик эритроцитов (метод определения осмотической резистентности эритроцитов), устойчивости их мембран к разрушению в гипотоническом растворе.

*Осмотическая резистентность снижается при наследственном сфероцитозе (болезнь Минковского-Шоффара), при котором вследствие дефекта белков цитоскелета эритроцита, его форма приближается к шарообразной, а устойчивость мембраны снижается, что приводит к клиническим проявлениям гемолитической анемии. К снижению осмотической резистентности также ведёт дефицит цинка, хроническая почечная недостаточность, отравление различными лекарствами (например, парацетамолом) и токсинами (свинец).*

### **Онкотическое давление**

Часть общего осмотического давления, обусловленная белками, называется коллоидно-осмотическим (онкотическим) давлением плазмы крови. Онкотическое давление равно 25 - 30 мм рт. ст. Это составляет 2 % от общего осмотического давления.

Онкотическое давление в большей степени зависит от альбуминов (80 % онкотического давления создают альбумины), что связано с их относительно малой молекулярной массой и большим количеством молекул в плазме.

Онкотическое давление играет важную роль в регуляции водного обмена. Чем больше его величина, тем больше воды удерживается в сосудистом русле и тем меньше ее переходит в ткани и наоборот. При снижении концентрации белка в плазме крови (**гипопротеинемия**) вода перестает удерживаться в сосудистом русле и переходит в ткани, развиваются отеки. *Причиной гипопротеинемии может быть потеря белка с мочой при поражении почек или недостаточный синтез белка в печени при её повреждении.*

### **Регуляция pH крови**

**pH (водородный показатель)** – это концентрация водородных ионов, выраженная отрицательным десятичным логарифмом молярной концентрации ионов водорода. Например, pH=1 означает, что концентрация равна  $10^{-1}$  моль/л; pH=7 - концентрация составляет  $10^{-7}$  моль/л, или 100 нмоль/л. Концентрация водородных ионов существенно влияет на ферментативную деятельность, на физико-химические свойства биомолекул и надмолекулярных структур. В норме pH крови соответствует 7,36 (в артериальной крови — 7,4; в венозной крови — 7,34). Крайние пределы колебаний pH крови, совместимые с жизнью, — 7,0—7,7, или от 16 до 100 нмоль/л.

В процессе обмена веществ в организме образуется огромное количество «кислых продуктов», что должно приводить к сдвигу pH в кислую сторону. В меньшей степени в организме накапливаются в процессе метаболизма щелочи, которые могут снизить содержание водорода и сместить pH среды в щелочную сторону — алкалоз. Однако реакция крови при этих условиях практически не изменяется, что объясняется наличием буферных систем крови и нервно-рефлекторных механизмов регуляции.

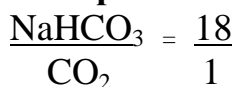
## Буферные системы крови

Буферные растворы (БР) сохраняют устойчивость буферных свойств в определенном интервале значений pH, то есть обладают определенной буферной емкостью. За единицу буферной емкости условно принимают емкость такого буферного раствора, для изменения pH которого на единицу требуется добавить 1 моль сильной кислоты или сильной щелочи на 1 л раствора.

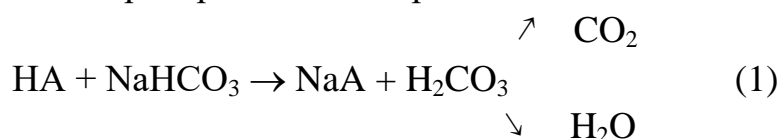
Буферная емкость находится в прямой зависимости от концентрации БР: чем концентрированнее раствор, тем больше его буферная емкость; разведение БР сильно уменьшает буферную емкость и лишь незначительно изменяет pH.

Тканевая жидкость, кровь, моча и другие биологические жидкости являются буферными растворами. Благодаря действию их буферных систем поддерживается относительное постоянство водородного показателя внутренней среды, обеспечивающее полноценность метаболических процессов (см. Гомеостаз). Наиболее важной буферной системой является бикарбонатная система крови.

### Бикарбонатная буферная система



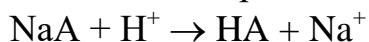
Поступающая в кровь в результате обменных процессов кислота (НА) вступает в реакцию с гидрокарбонатом натрия:



Это чисто химический процесс, вслед за которым включаются физиологические регуляторные механизмы.

1. Двуокись углерода возбуждает дыхательный центр, объем вентиляции увеличивается и  $\text{CO}_2$  выводится из организма.

2. Результатом химической реакции (1) является уменьшение щелочного резерва крови, восстановление которого обеспечивается работой почек: образующаяся в результате реакции (1) соль (NaA) поступает в почечные каналцы, клетки которых непрерывно секретируют свободные водородные ионы и обменивают их на натрий:



Образующиеся в каналцах почек нелетучие кислые продукты (НА) выводятся с мочой, а натрий реабсорбируется из просвета почечных каналцев в кровь, восстанавливая тем самым щелочной резерв ( $\text{NaHCO}_3$ ).

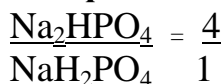
### Особенности бикарбонатного буфера

1. Самый быстродействующий.

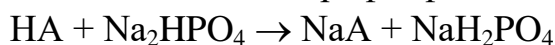
2. Нейтрализует как органические, так и неорганические кислоты, поступающие в кровь.

3. Взаимодействуя с физиологическими регуляторами pH, обеспечивает выведение летучих (легкие) и нелетучих кислот, а также восстанавливает щелочной резерв крови (почки).

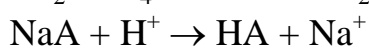
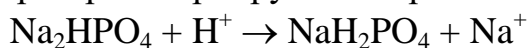
### **Фосфатная буферная система**



Эта система нейтрализует поступающие в кровь кислоты (НА) благодаря их взаимодействию с гидрофосфатом натрия.



Образующиеся вещества в составе фильтрата поступают в почечные каналы, где гидрофосфат натрия и натриевая соль (NaA) взаимодействуют с водородными ионами, а дигидрофосфат выделяется с мочой, освобождаясь натрий реабсорбируется в кровь и восстанавливает щелочной резерв крови:



### **Особенности фосфатного буфера**

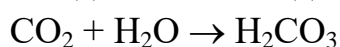
1. Емкость фосфатной буферной системы мала в связи с небольшим количеством в плазме фосфатов.

2. Основное назначение фосфатная буферная система приобретает в почечных канальцах, участвуя в восстановлении щелочного резерва и выведении кислых продуктов.

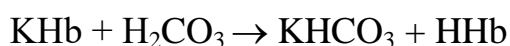
### **Гемоглобиновая буферная система**



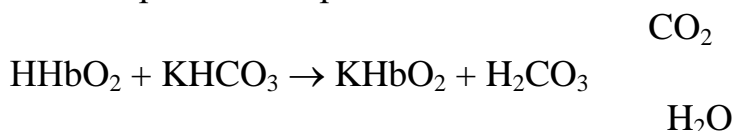
Образующаяся в процессе обмена веществ двуокись углерода поступает в плазму, а затем в эритроцит, где под влиянием фермента **карбоангидразы** при взаимодействии с водой образуется угольная кислота:



В тканевых капиллярах гемоглобин отдает свой кислород тканям, а восстановленная слабая соль гемоглобина вступает в реакцию с еще более слабой угольной кислотой:



Таким образом, происходит связывание водородных ионов гемоглобином. Проходя через капилляры легких, гемоглобин соединяется с кислородом и восстанавливает свои высокие кислотные свойства, поэтому реакция с  $\text{H}_2\text{CO}_3$  протекает в обратном направлении:



Двуокись углерода поступает в плазму, возбуждает дыхательный центр и выводится с выдыхаемым воздухом.

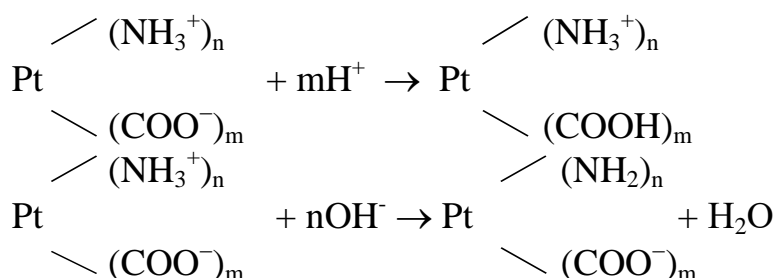
### **Особенности гемоглобинового буфера**

1. Большая емкость.
2. Взаимодействие с дыхательной системой обеспечивает выведение углекислого газа из организма.

### **Белковая буферная система**

Белки, главным образом альбумины, являются амфотерными электролитами, кислотные свойства их обусловлены содержанием кислых групп  $\text{COOH}$ ,  $\text{NH}_2$ , которые являются донорами протонов. Основные свойства обеспечиваются содержанием основных групп  $\text{COO}^-$ ,  $\text{NH}_3^+$ .

Поступление кислот и щелочей в кровь вызывает следующие реакции:



### **Особенности белкового буфера**

1. Емкость белкового буфера невелика.
2. Он не имеет прямой связи с физиологическими регуляторами рН крови.
3. В кислой среде белковый буфер связывает водородные ионы, а при изменении условий отдает их, так как его буферные свойства определяются амфотерными свойствами белка.

В эритроцитах действуют все четыре буферные системы, в плазме — три (отсутствует гемоглобиновая система), а в клетках различных тканей основная роль в поддержании рН принадлежит белковой (точнее имидазол-протеиновой) и фосфатной системам.

Буферные системы крови более устойчивы к действию кислот, чем оснований. Основные соли слабых кислот, содержащиеся в крови, образуют так называемый **щелочной резерв**. Величина щелочного резерва определяется по тому количеству  $\text{CO}_2$ , которое может быть связано 100 мл крови при напряжении  $\text{CO}_2$ , равному 40 мм рт. ст.

Кроме того, в поддержании постоянства рН крови участвует нервная система. Рефлекторно через активацию хеморецепторов сосудистых рефлексогенных зон стимулируются центры нервной системы, включающие в реакцию почки и легкие. За счет работы почек и легких из крови удаляются  $\text{CO}_2$ , избыток солей, кислот, оснований (щелочей).

## **Физиологические особенности внутренней среды в детском возрасте**

Внутренняя среда новорожденных относительно устойчива. Минеральный состав плазмы, ее осмотическая концентрация и рН мало отличаются от крови взрослого человека.

Устойчивость гомеостаза у детей достигается интеграцией трех факторов: составом плазмы, особенностями метаболизма растущего организма и деятельностью одного из основных органов, регулирующего постоянство состава плазмы – почек.

Любые отклонения от хорошо сбалансированного пищевого режима несут в себе опасность нарушения гомеостаза. Например, если ребенок съедает больше пищи, чем это соответствует тканевому усвоению, то концентрация мочевины, в крови резко повышается до 1 г/л и более (в норме 0,4 г/л), так как почка еще не готова выводить повышенное количество мочевины.

Нервная и гуморальная регуляция гомеостаза новорожденных в связи с незрелостью ее отдельных звеньев (рецепторов к биологически активным веществам и гормонам, нервных центров головного мозга и т.д.) оказывается менее совершенной. В связи с этим одной из особенностей гомеостаза в этот период являются более широкие индивидуальные колебания состава крови, ее осмотической концентрации, рН, солевого состава и др.

Вторая особенность гомеостаза новорожденных заключается в том, что возможности противодействовать сдвигам основных показателей внутренней среды у них, в несколько раз менее эффективны, чем у взрослых. Например, даже обычное кормление вызывает у ребенка снижение осмотической концентрации плазмы, в то время как у взрослых даже прием большого количества жидкой пищи (до 2% от веса тела) не вызывает никаких отклонений от этого показателя. Это происходит потому, что механизмы, которые противодействуют сдвигам основных констант внутренней среды, у новорожденных еще не сформировались, а поэтому в несколько раз менее эффективны, чем у взрослых.

### Основные термины:

Гомеостаз

Гемолиз

Гематокрит

Буферная емкость

Щелочной резерв

### **Задания для самостоятельной работы**

1. Напишите, что понимается под внутренней средой организма, укажите основное свойство внутренней среды.
2. Перечислите известные параметры внутренней среды, укажите физиологическое значение постоянства этих параметров



2. Приведите известные вам примеры механизмов гомеостаза – механизмов, поддерживающих постоянство определенного параметра.
3. Заполните таблицу “Минеральный состав плазмы и эритроцитов”. Значения этой таблицы нужно выучить.

Ионы	Количество в ммоль/литр	
	плазма	эритроциты
<b>Na<sup>+</sup></b>		
<b>K<sup>+</sup></b>		
<b>Ca<sup>2+</sup></b>		
<b>Cl<sup>-</sup></b>		

4. Дайте определение понятиям "осмотическое давление" и "осмотическая концентрация" и напишите, в каких единицах измеряются эти величины.
5. Выполните работу "Определение осмотической резистентности эритроцитов по отношению к гипотоническим растворам". Подумайте, для каких целей можно использовать определение осмотической резистентности эритроцитов. В выводах укажите минимальную и максимальную резистентность исследуемых эритроцитов и сравните с нормой.
7. Используя методичку, опишите механизм действия буферных систем крови и подчеркните физиологическую роль каждой из них.

#### **Ситуационные задачи**

1. В пробирки, содержащие различные растворы, добавлено по капле крови. Что произойдет с эритроцитами (гемолиз, плазмолиз или останутся без изменения) в следующих растворах: 1) хлорид натрия 0,3%; 2) хлорид натрия 0,9%; 3) глюкоза 5,5% (изотоничный крови); 4) глюкоза 0,9%; 5) хлористый натрий 30%; белки 8%; 7) раствор Рингера + 8% белка?
2. Известно, что в крови имеются буферные системы и что щелочной резерв значительно больше, чем кислотный. Объясните биологическое значение преобладания в крови щелочных соединений.
3. Реакция плазмы крови взрослого человека слабощелочная. Назовите водородный показатель крови, каким образом поддерживается эта величина. Что называется щелочным резервом крови?
4. Какое осмотическое давление развивает раствор с осмотической концентрацией 250 мосм/л?
5. При длительной перфузии раствором Рингера или Рингера-Локка изолированного сердца кошки развился отек миокарда. При замене перфузирующей жидкости раствором сыворотки состояние животного нормализовалось. Почему?
6. Во время войн и стихийных бедствий, сопровождавшихся неполноценным питанием, у людей возникали отеки. Объясните причины развивающихся отеков.

7. Осмотическая стойкость (резистентность) эритроцитов у обследуемого - 0,34%-0,4% NaCl. Оцените полученный результат. Назовите возможные причины изменений этого показателя.

8. При помещении в раствор поваренной соли эритроциты приобрели шаровидный вид. Какова, приблизительно, концентрация солей в этом растворе?

#### **Вопросы для самоконтроля**

1. Что входит в понятие внутренней среды организма?
2. Что такое гомеостаз? Физиологические механизмы гомеостаза.
3. Физиологическая роль крови.
4. Каково количество крови в организме взрослого человека?
5. Каково содержание натрия, калия, хлора в плазме крови?
6. Назовите осмотически активные вещества.
7. Что такое осмоль? Чему равна осмотическая концентрация плазмы крови?
8. Метод определения осмотической концентрации.
9. Что такое осмотическое давление? Метод определения осмотического давления. Единицы измерения осмотического давления.
10. Содержание хлорида натрия в физиологическом растворе.
11. Что происходит с эритроцитами в гипертоническом растворе? Как называется это явление?
12. Что происходит с эритроцитами в гипотоническом растворе? Как называется это явление?
13. Что называется минимальной и максимальной резистентностью эритроцитов?
14. Какова нормальная величина осмотической резистентности эритроцитов человека?
15. Каков принцип метода определения осмотической резистентности эритроцитов? Каково значение определения этого показателя в клинической практике?
16. Что называют коллоидно-осмотическим (онкотическим) давлением? Какова его величина и единицы измерения?
17. Физиологическая роль онкотического давления.
18. Перечислите буферные системы крови.
19. Принцип действия буферной системы.
20. Каких продуктов (кислых, щелочных или нейтральных) образуется в процессе обмена веществ больше?
21. Как можно объяснить то, что кровь способна нейтрализовать кислоты в большей степени, чем щелочи?
22. Что такое щелочной резерв крови?
23. Как определяются буферные свойства крови?
24. Во сколько раз больше нужно прибавить щелочи к плазме, чем к воде, чтобы сдвинуть pH в щелочную сторону?

25. Во сколько раз больше нужно прибавить кислоты к плазме крови, чем к воде, чтобы сдвинуть рН в кислую сторону?
26. Бикарбонатная буферная система, ее компоненты. Как бикарбонатная буферная система реагирует на поступление органических кислот?
27. Перечислите особенности бикарбонатного буфера.
28. Фосфатная буферная система. Ее реакции на поступление кислоты. Особенности фосфатной буферной системы.
29. Гемоглобиновая буферная система, ее компоненты.
30. Реакция гемоглобиновой буферной системы в тканевых капиллярах и в легких.
31. Особенности гемоглобинового буфера.
32. Белковая буферная система, ее свойства.
33. Реакция белковой буферной системы при поступлении кислот и щелочей в кровь.
34. Каким образом легкие и почки участвуют в поддержании рН внутренней среды?
35. Как называется состояние при рН – 7,0 (7,7)?

## **Тема 1.2 СВОЙСТВА ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ**

### ***Вопросы к занятию***

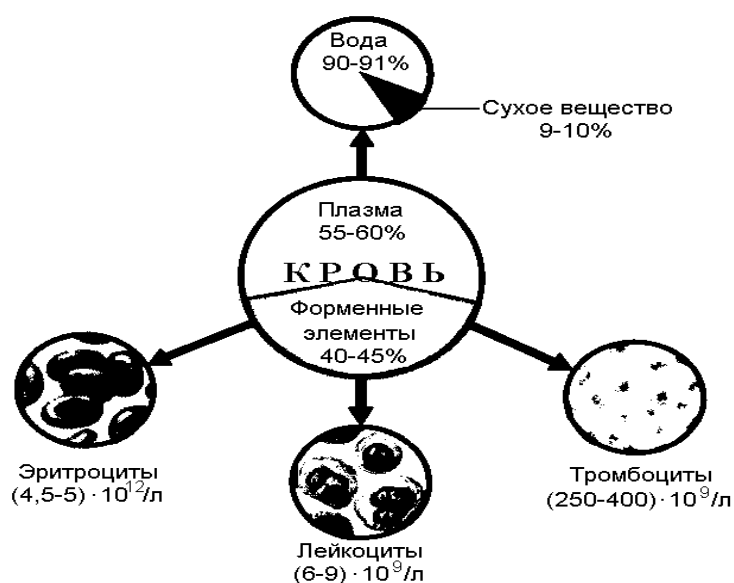
1. Физиологические функции крови. Количество крови, гематокрит.
2. Количество эритроцитов, особенности строения и функции.
3. Количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула. Физиологическая роль различных видов лейкоцитов.
4. Гемоглобин, биохимическое строение, количество. Виды гемоглобина и его соединения.
5. Методы определения количества форменных элементов и гемоглобина. Клиническое значение.

### **Дополнительно для студентов педиатрического факультета**

1. Особенности форменных элементов у новорожденных детей и детей различного возраста.
2. Функциональные особенности гемоглобина новорожденных.
3. Количество эритроцитов и гемоглобина у новорожденных и детей различного возраста.

Общее количество крови в организме человека составляет 6-8% от массы тела. На долю форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) приходится 40 - 45 % от этого объема (рис. 3).

Форменные элементы крови образуются в костном мозге из полипотентной стволовой клетки (ПСК). По мере созревания клетки крови из костного мозга через синусы поступают в венозную кровь.



**Рис. 3 Состав крови**

**Форменные элементы крови**

Название и количество в литре крови	Строение	Функции	Образуются	Срок жизни	Разрушаются
<b>Эритроциты</b> $4 - 5 \times 10^{12}$	Двояково-гнутые диски, ядро отсутствует, мембрана пластична, красный цвет обусловлен содержанием гемоглобина	Перенос кислорода от легких к тканям и части углекислого газа от тканей к легким	Красный костный мозг	3 – 4 месяца	В печени, селезенке, костном мозге
<b>Лейкоциты</b> $4 - 9 \times 10^9$	Непостоянная форма, есть ядро цельное или из отдельных сегментов, наличие гранул в гранулоцитах	Защита организма от микробов и чужеродных белков путем фагоцитоза или образования специфических антител	Красный костный мозг, селезенка, лимфатические узлы	От нескольких дней до нескольких лет	В тканях и лимфатических узлах

Тромбоциты 200 – 300 × 10 <sup>9</sup>	Осколки ме- гакариоцитов	Участвуют в образовании тромбоцитар- ной пробки в месте повре- ждения сосу- да и свёрты- вании крови.	Красный костный мозг	Не- сколько дней	В кро- ви
--	-----------------------------	--	----------------------------	------------------------	--------------

### Физиология эритроцитов

Эритроциты, или красные кровяные тельца, имеют разную форму и величину. Нормальные эритроциты имеют форму двояковогнутого диска, появление же в крови большого числа эритроцитов других форм может свидетельствовать о различных нарушениях системы крови. В таблице приведены некоторые из форм эритроцитов и ассоциированные клинические состояния

#### Формы эритроцитов

Название эритроцита (форма)	Описание	Ассоциированные со- стояния
Дискоцит (диск)	Нормальная форма эритроцита	
Эхиноцит, зубчатый эритроцит (морской ёж)	Наличие коротких отростков по всей поверхности.	Низкое содержание калия, уремия, заболевания печени.
Акантоцит, шпорная клетка (шип)	Наличие отростков разной длины и расположения	Состояние после удаления селезёнки, алкогольное поражение печени, отсутствие β-липопротеинов
Стоматоцит, чашеобразная клетка, грибообразная клетка, микро-сфероцит (рот)	В форме чаши с вдавлением с одной стороны	Наследственный сфероцитоз, алкоголизм, дефект Na-насоса в клетке.
Сферостоматоцит, сфероцит (сфера)	Сферический эритроцит с плотным содержанием гемоглобина	Наследственный сфероцитоз, иммунная гемолитическая анемия.

Шизоцит, шистоцит, фрагментированная клетка, каскообразная клетка (осколок)	Расщепленный эритроцит, в форме полудиска с двумя или тремя краями.	Тяжёлые ожоги, маршевая гемоглобинурия, гемолиз при наличии искусственного клапана сердца
Эллиптоцит, овалоцит (овал)	Удлиненная эллипсоидная форма	Дефицит железа, талассемия, наследственный эллиптоцитоз
Кодоцит, клетка-мишень	Эритроцит в форме колокольчика.	Гемоглобинопатии, дефицит железа, состояние после удаления селезёнки
Дакриоцит, клетка-слеза	Эритроцит с одним удлинённым краем	Талассемия.
Кератоцит (рог)	Эритроцит напоминает месяц или веретено.	ДВС-синдром

Наличие в мазках крови эритроцитов различной формы называется **пойкилоцитозом**.

Из красного костного мозга в кровь поступают преимущественно незрелые эритроциты — ретикулоциты. Они (в отличие от зрелых эритроцитов) содержат рибосомы, митохондрии и комплекс Гольджи, что позволяет им продолжать синтез гемоглобина вследствие наличия большого количества долгоживущих матричных РНК, каждая из которых снабжена полиадениловым хвостом, задерживающим их разрушение. Этот комплекс (substantia reticulofilamentosa) окрашивается 1,2% бриллиантовым крезиловым синим в голубоватосиний цвет, что позволяет распознавать и подсчитывать ретикулоциты в мазках крови.

Окончательная дифференцировка в эритроциты происходит в течение 24–48 часов после выхода ретикулоцитов в кровотоки. Количество поступающих в кровотоки ретикулоцитов в норме равно количеству удаляемых эритроцитов. Подсчёт ретикулоцитов позволяет оценить скорость продукции эритроцитов и, таким образом, функцию костного мозга. Количество ретикулоцитов в крови может изменяться при различных состояниях, имеющих важное клиническое значение.

#### **Нормальные значения ретикулоцитов:**

Взрослые: 0,5-2% эритроцитов, или 5-20 промилле (‰)

Новорождённые: 3-7% или 30-70‰

## Изменение количества ретикулоцитов и возможные причины

Увеличение	Снижение
Эффективное лечение анемии	Железодефицитная анемия
Гемолитические анемии	В12- и фолиево- дефицитная анемия
Беременность	Проведение лучевой терапии
Серповидно-клеточная анемия	Депрессия костного мозга
Талассемии	Апластическая анемия
	Алкоголизм

Эритроциты — безъядерные клетки диаметром 7–8 мкм (нормоциты). Количество эритроцитов: у женщин —  $3,9\text{--}4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , у мужчин —  $4,0\text{--}5,2 \times 10^{12}/\text{л}$ . Более высокое содержание эритроцитов у мужчин обусловлено влиянием андрогенов, стимулирующим эритропоэз. Продолжительность жизни (время циркуляции в крови) — 100–120 дней.

### Классификация эритроцитов по диаметру:

Нормоциты – 6,0 – 9,0 мкм

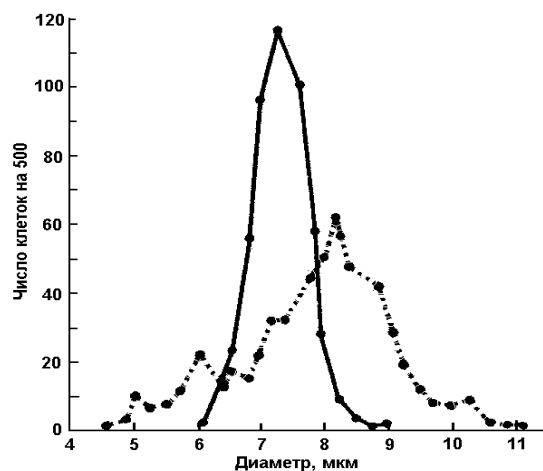
Микроциты - менее 6,0 мкм

Макроциты - более 9,0 мкм

Наличие в крови эритроцитов разного размера называется **анизоцитозом**.

В крови взрослого человека находятся преимущественно нормоциты, они наиболее приспособлены для выполнения основной функции – транспорта кислорода и углекислого газа:

- Общее количество (во всей крови) около 25 триллионов
- Форма – двояковогнутый диск
- Толщина – 2 мкм.
- Диаметр – 7,5 мкм.
- Площадь поверхности –  $145 \text{ мкм}^2$
- Объем -  $86 \text{ мкм}^3$



**Рис. 4. Кривая нормального распределения эритроцитов по диаметру (Прайс-Джонса): сплошная линия – у здорового человека, пунктирная – у больного пернициозной анемией**

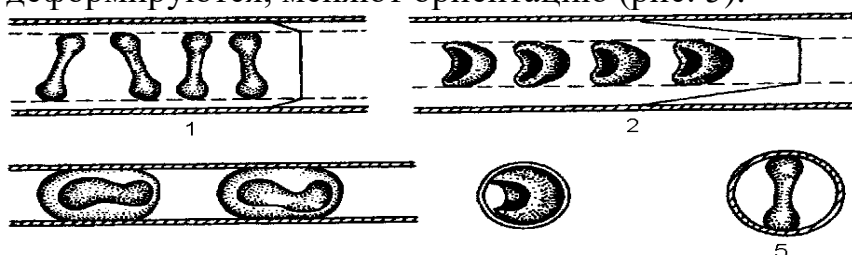
Установлено, что в большинстве случаев в крови находятся эритроциты, имеющие диаметр 7,5 – 8,3 мкм. Значения их диаметров образуют кривую нормального распределения - кривую Прайс-Джонса (рис. 4), изменение формы которой позволяет установить наличие и количество эритроцитов с размерами, отличающимися от нормальных.

Эритроцит, как любая клетка, окружен плазматической мембраной, структура которой мало отличается от таковой других клеток. Наружный слой мембраны содержит набор антигенов, в том числе антигены АВО, резус и другие. Мембрана эритроцита проницаема для катионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Особенно хорошо она пропускает  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{Cl}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$ .

### Морфофункциональные особенности эритроцитов

<i>Морфологические</i>	<i>Функциональные</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие ядра</li> <li>• Большое общее количество эритроцитов</li> <li>• Двояковогнутая форма эритроцита</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличивает количество гемоглобина и объем переносимого <math>\text{O}_2</math></li> <li>• Увеличивает общую диффузионную поверхность и увеличивает кислородную емкость крови</li> <li>• Увеличивает диффузионную поверхность, меняя соотношение поверхность/объем,</li> <li>• уменьшает диффузионное расстояние;</li> <li>• обеспечивает прохождение эритроцита через капилляр</li> </ul>

К важным свойствам эритроцита также относится большая способность к обратимой деформации. Проходя через узкие изогнутые капилляры, эритроциты деформируются, меняют ориентацию (рис. 5).



**Рис. 5. Деформация эритроцитов в капилляре в случае, когда его диаметр меньше диаметра эритроцитов.**

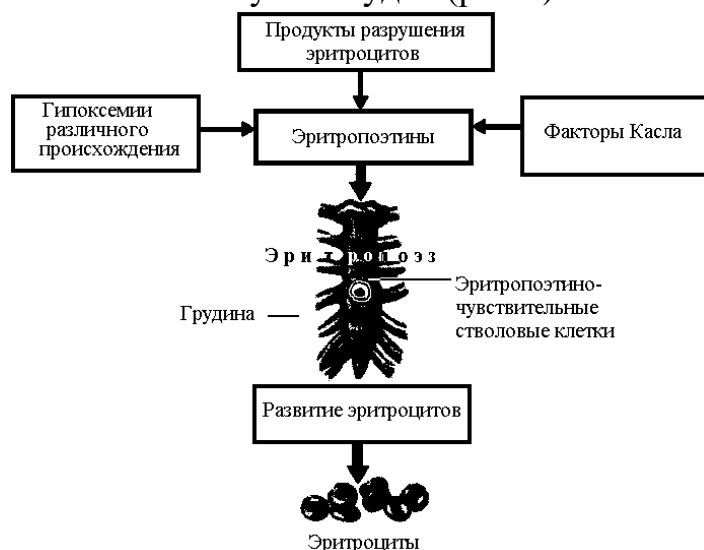
Вследствие пластичности эритроцитов относительная вязкость крови в мелких сосудах значительно меньше, чем в сосудах с диаметром более 7,5 мкм. Такая пластичность эритроцитов зависит, главным образом, от баланса фосфолипидов и холестерина мембраны, а также от свойств цитоскелета (трубочек и микрофиламентов) в эритроцитах.



По мере старения эритроцит становится более «жестким», что существенным образом сказывается на процессах микроциркуляции, способствуя образованию тромбов.

В физиологических условиях и патологии количество эритроцитов может увеличиваться (**эритроцитоз**) или уменьшаться (**эритропения**).

Основным фактором, стимулирующим синтез кровеобразующих клеток по эритроидному пути, является гормон **эритропоэтин**, который образуется в почках под действием продуктов разрушения эритроцитов и кислородной недостаточности – гипоксии, приводящей к стимуляции **факторов, индуцированных гипоксией (HIF)**, запускающих целый комплекс изменений, включая стимуляцию продукции эритропоэтина, ангиогенеза, всасывания железа, а также изменение тонуса сосудов (рис.6).



**Рис. 6 Факторы, стимулирующие эритропоэз**

### Эритропоэтин (ЭПО).

ЭПО продуцируется клетками почек (в эмбриогенезе также и в печени), стимулируется тканевой гипоксией. ЭПО кодируется геном в 7 хромосоме и имеет молекулярный вес 1,8 кД (34-39 кД в гликозилированной форме). Он способствует пролиферации и дифференцировке эритропоэтических клеток из клеток-предшественниц. Нормальный уровень ЭПО в сыворотке 4-26 МЕ/мл. Действие ЭПО зависит от наличия адекватного числа клеток-предшественниц, доступности железа и кофакторов (фолаты, витамин В12) для синтеза гема и глобина, и подходящего микроокружения для развития эритроидного ростка. Концентрация ЭПО обратно пропорциональна концентрации Нб, колеблясь от 10 МЕ/мл при отсутствии анемии до 10000 мЕ/мл при тяжелых анемиях. В ответ на стимуляцию эритропоэтином после кровопотери, костномозговая продукция эритроцитов может возрастать 3-5-кратно при наличии достаточного количества железа; в случае тяжелых гемолитических состояний, продукция может увеличиваться 7-8-кратно вследствие более эффективного поглощения

железа из разрушенных клеток. Наибольшее количество рецепторов ЭПО находится на CFU-E (предшественнице проэритробласта).

Главное место продукции ЭПО – почки, хотя транскрипция гена ЭПО наблюдается и в печени, как и во многих других тканях (например, мозг).

Идею гормональной регуляции эритропоэза высказали Carnot и Deflandre в 1906. Аллан Эрслев (1919-2003) представил в 1953 году окончательное доказательство существования эритропоэтина, переливая большие количества плазмы от анемичных кроликов – здоровым, что сопровождалось увеличением количества ретикулоцитов. Он же высказал мысль, что обнаружение и выделение этого фактора может быть полезно для лечения состояний сниженного эритропоэза при хронических инфекциях и хронических болезнях почек.

Действие эритропоэтина опосредуется **эритропоэтиновыми рецепторами (ЭПО-R)**, являющимися разновидностью тирозинкиназных рецепторов. Взаимодействие ЭПО с ЭПО-R приводит к:

- 1) стимуляции деления эритроидных клеток;
- 2) дифференцировке эритроцитов вследствие экспрессии эритроид-специфических белков;
- 3) предотвращению апоптоза (запрограммированной гибели) клеток-предшественниц эритропоэза;

Связывание ЭПО с ЭПО-R обеспечивает дальнейший специфический каскад реакций, приводя к фосфорилированию особых белков-регуляторов транскрипции (STAT-белки) и далее – к вышеуказанным эффектам.

## ГЕМОГЛОБИН

Основные кислородтранспортные функции эритроцитов обусловлены наличием в их составе **гемоглобина (Hb)**. Молекула Hb — тетрамер, состоящий из 4 субъединиц — полипептидных цепей глобина, каждая из которых ковалентно связана с одной молекулой гема. Гем построен из 4 молекул пиррола, образующих порфириновое кольцо, в центре которого находится атом железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Основная функция Hb — перенос  $\text{O}_2$ . Существует несколько типов Hb, образующихся на разных сроках развития организма, различающихся строением глобиновых цепей и сродством к кислороду.

**Глобин** у всех животных и человека разный. Он состоит из 4 цепей – доменов. Например, гемоглобин F состоит из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\gamma$ - цепей, гемоглобин A из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\beta$ -цепей, а гемоглобин  $A_2$  – из двух  $\alpha$ -цепей и двух  $\delta$ -цепей. Каждая цепь отличается друг от друга количеством аминокислотных остатков. Всего глобин содержит 574 аминокислотных остатков.

В процессе онтогенеза характер цепей, образующих молекулу гемоглобина, меняется, это лежит в основе образования новых видов (форм) гемоглобина.

### Виды гемоглобина

Название молекулы	Обозначение	Состав цепей глобина	Образование
Примитивный: Hb Gower I Hb Gower II Hb Portland	HbP	$\zeta_2\varepsilon_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$ $\zeta_2\gamma_2$	Синтезируется в мегалобластах желточного мешка до 10-12 нед.
Фетальный (от лат. fetus - зародыш)	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	Синтезируется макроцитами в печени с 5 нед.; с 12 нед. - в красном костном мозге.
Взрослый (от англ. adult - взрослый)	HbA HbA <sub>2</sub>	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$	К моменту рождения составляет HbA - 20-40%, HbA <sub>2</sub> - 0,02%

В крови взрослого человека содержится, главным образом, HbA (95 - 98%), незначительное количество HbA<sub>2</sub> (1 - 2%) и иногда HbF (до 1%). Особой формой является миоглобин, содержащийся в мышечной ткани.

Все виды гемоглобина обладают способностью образовывать соединения с O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CO и сильными окислителями типа ферроцианида калия, бертолетовой солью, перекиси водорода и др.

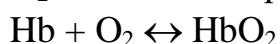
Сложная молекула гемоглобина иногда подвергается нарушениям, связанным с заменами тех или иных аминокислот на другие, что ведёт к синтезу дефектных гемоглобинов. Примером такого патологического гемоглобина является, например, HbS при серповидно-клеточной анемии, HbG (San Jose) или HbM (Milwaukee). Нарушение синтеза цепей гемоглобина ведёт к состояниям, называемым **талассемии**.

### Соединения гемоглобина

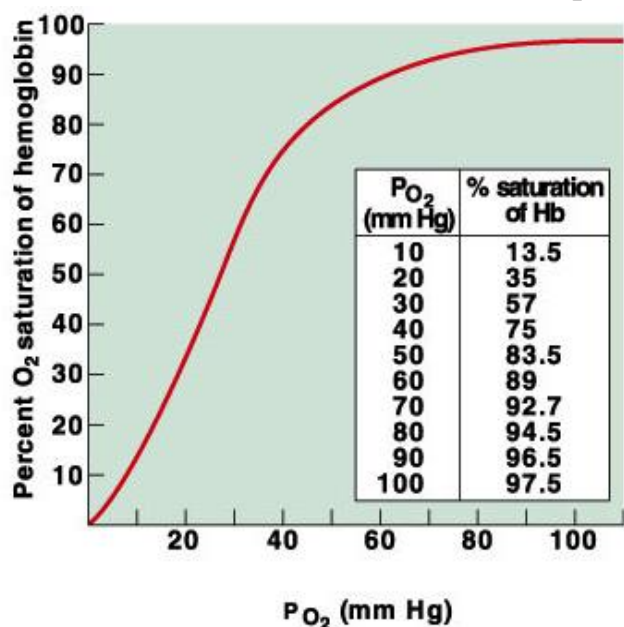
Нормальные	Оксигемоглобин	HbO <sub>2</sub>
	Дезоксигемоглобин	Hb
	Карбогемоглобин	HbCO <sub>2</sub>
	Нитрозогемоглобин	HbNO
Патологические	Карбоксигемоглобин	HbCO
	Метгемоглобин	MetHb
	Гликированный гемоглобин	

При патологии, в том числе в результате экологических воздействий и бытовых факторов, например, при курении, в крови появляются прочные соединения гемоглобина с угарным газом (карбоксигемоглобин), или гемоглобина с кислородом (метгемоглобин), у которого двухвалентное железо под влиянием сильных окислителей отдает электроны и становится трехвалентным.

Физиологическая роль гемоглобина – транспорт кислорода и  $\text{CO}_2$ . Гемоглобин – идеальный переносчик кислорода, так как легко присоединяет кислород и легко его отдает. Реакция между гемоглобином и кислородом, диффундировавшим из альвеол в капилляры легких, сопровождается переходом дезоксигемоглобина ( $\text{Hb}$ ) в оксигенированный гемоглобин ( $\text{HbO}_2$ ). В тканях, напротив,  $\text{HbO}_2$  отдает кислород, диссоциируя на  $\text{Hb}$  и  $\text{O}_2$ .



Направление реакции зависит от напряжения кислорода ( $p\text{O}_2$ ), в легочных капиллярах, где парциальное давление кислорода высоко – происходит образование оксигемоглобина, а в капиллярах тканей, где напряжение кислорода ниже – оксигемоглобин диссоциирует и отдает кислород. Этот процесс диссоциации оксигемоглобина при снижении парциального давления кислорода носит название кривой диссоциации оксигемоглобина.



Этот процесс диссоциации оксигемоглобина при снижении парциального давления кислорода носит название кривой диссоциации оксигемоглобина.

**Рис. 7 Кривая диссоциации оксигемоглобина**

На сродство кислорода к гемоглобину влияют различные метаболические факторы, что выражается в виде смещения кривой диссоциации влево или вправо, за счёт этого осуществляется автоматическая подстройка деоксигенации гемоглобина к мета-

болическим потребностям организма.

Почти весь миоглобин переходит в оксигенированную форму при  $p\text{O}_2$  – 40 мм. рт. ст.; в то время как  $\text{HbA}$  полностью насыщается кислородом только при  $p\text{O}_2 = 100$  мм рт. ст. Это значит, что  $\text{HbA}$  присоединяет кислород менее интенсивно, чем миоглобин, но зато его диссоциация в тканях начинается при более высоком напряжении кислорода. В венозной крови при  $p\text{O}_2$  – 40 мм рт. ст. 33 %  $\text{HbO}_2$  оказывается диссоциированным на  $\text{Hb}$  и  $\text{O}_2$ , в то время как миоглобин такое же количество кислорода отдает только при падении  $p\text{O}_2$  до 5 мм. рт. ст.

Фетальный гемоглобин обладает более высоким сродством к кислороду, чем  $\text{HbA}$ , о чем свидетельствует сдвиг кривой диссоциации  $\text{HbF}$  влево по сравнению с  $\text{HbA}$ . Фетальный гемоглобин имеет высокий процент насыщения в условиях с пониженным парциальным давлением кислорода, при том же  $p\text{O}_2$  связывает больше кислорода.

### Цветовой показатель

Цветовой показатель (ЦП), или фарб - индекс (Fi) – относительная величина, которая дает представление о содержании гемоглобина (Hb) в отдельном эритроците (Эр) по сравнению со стандартом.

Стандарт вычисляется следующим образом. Содержание Hb в одном Эр равно частному от деления количества Hb на количество Э.

Если за нормальное количество гемоглобина принять 166,7 г/л, а эритроцитов -  $5 \times 10^{12}/л$ , то содержание Hb в одном Э  $= \frac{166,7 \text{ г/л}}{5 \times 10^{12}/л} = 33$  пикограмма/л = 1.

Таким образом, 33 пг/л условно принимается за единицу.

Формула, выражающая отношение стандартной величины ( $\frac{166,7 \text{ г/л}}{5 \times 10^{12}/л}$ ) к содержанию этих же показателей в исследуемой крови (например,  $\frac{118 \text{ г/л}}{3,9 \times 10^{12}/л}$ ) после ряда преобразований, имеет следующий вид:

$$\text{Hb г/л} \times 3$$

$$\text{ЦП} = \frac{\text{Hb г/л} \times 3}{2 \text{ первые цифры числа эритроцитов} \times 10}$$

В нашем примере:

$$118 \text{ г/л} \times 3$$

$$\text{ЦП} = \frac{118 \times 3}{39 \times 10} = 0,9$$

В норме ЦП колеблется в пределах **0,75 – 1,0** и очень редко может достигать 1,1. В этом случае эритроциты называются **нормохромными**.

Цветовой показатель используется в клинической практике для дифференциального диагноза анемий. Большинство анемий сопровождается **гипохромией** (уменьшением количества Hb в Эр), ЦП при этом будет меньше **0,75**. Гипохромия наступает либо в результате уменьшения размеров Эр, либо в результате уменьшения количества гемоглобина (при анемиях, вызванных кровопотерей, инфекцией и др.). **Гиперхромия** наблюдается при мегалобластных анемиях (дефицит витамина В12 и/или фолиевой кислоты); ЦП в этих случаях будет больше **1,1**. Гиперхромия зависит исключительно от увеличения размеров эритроцитов. С этой же целью в современных анализаторах крови используются индексы, отражающие средний объем отдельного эритроцита (MCV – mean corpuscular volume), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH – mean corpuscular hemoglobin), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration).

Нормальные значения:

MCV: 86-98 фл

MCH: 28-33 пг в клетке

MCHC: 32-36 г/дл.

### Особенности эритроцитов новорождённых:

- 1) Продолжительность жизни эритроцитов составляет 60-70 дней (у недоношенных – 35-55 дней);
- 2) Большое число эритроцитов с аномальными формами;
- 3) Большое количество сфингомиелина в мембране при снижении уровня лецитина;
- 4) Слабая экспрессия антигенов групп крови ABO и Lewis.
- 5) Снижение способности к деформации мембраны.
- 6) Тенденция к образованию метгемоглобина вследствие сниженной активности метгемоглобин-редуктазы.
- 7) Увеличение среднего объёма отдельного эритроцита (MCV) – до 120-130 фл.

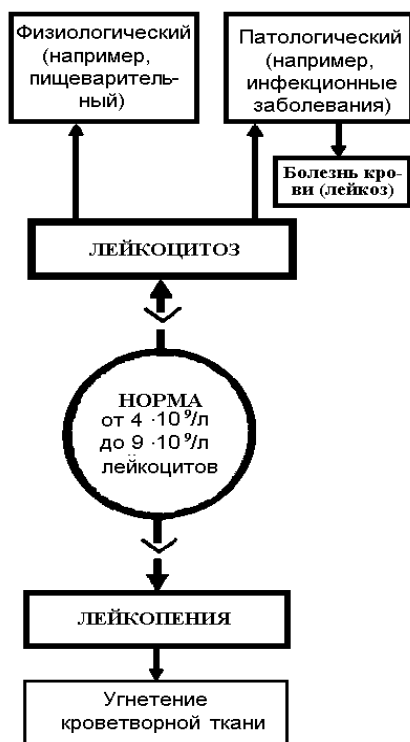
### ЛЕЙКОЦИТЫ

Лейкоциты, или белые (бесцветные) кровяные тельца с ядрами, не содержащие гемоглобина. В отличие от эритроцитов, число которых в крови здорового человека относительно постоянно, численность лейкоцитов значительно колеблется в зависимости от времени суток и функционального состояния человека (рис.8), (рис.9).

Виды физиологического лейкоцитоза:

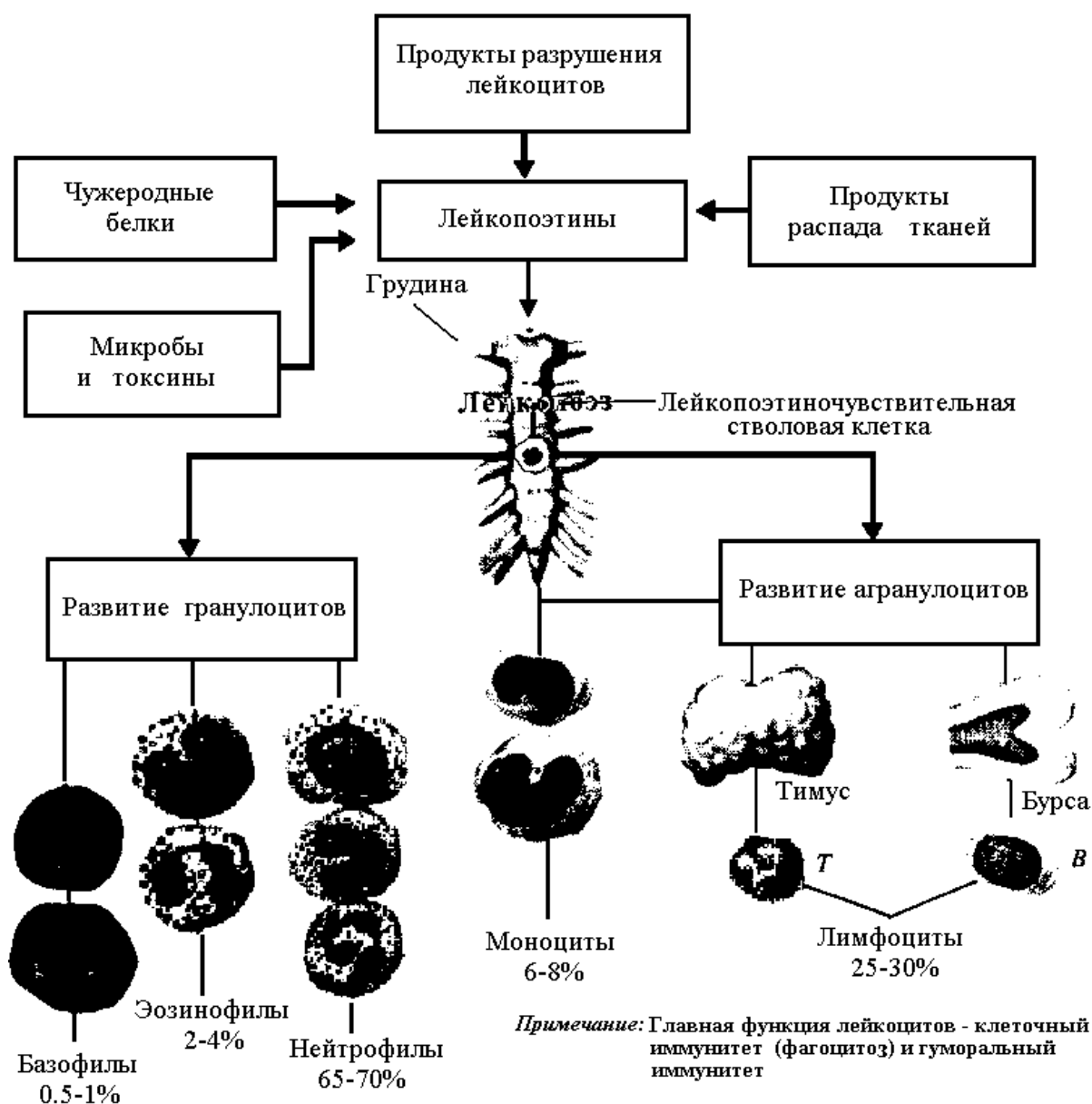
- 1) пищеварительный,
- 2) миогенный,
- 3) эмоциональный,
- 4) при болевых воздействиях.

**Рис.8 Изменения содержания лейкоцитов в крови**



Признаки перераспределительного лейкоцитоза:

- ◆ небольшое увеличение числа лейкоцитов;
- ◆ отсутствие изменений лейкоформулы;
- ◆ кратковременность изменений.



**Рис.9 Факторы, стимулирующие лейкопоз**

Лейкоциты — ядерные клетки шаровидной формы. В цитоплазме лейкоцитов находятся гранулы. В зависимости от типа гранул, лейкоциты подразделяют на гранулоциты (зернистые) и агранулоциты (незернистые). **Гранулоциты** (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) содержат специфические (вторичные) и азурофильные (лизосомы) гранулы. **Агранулоциты** (моноциты, лимфоциты) содержат только азурофильные гранулы. **Ядро.** Гранулоциты имеют дольчатое ядро разнообразной формы, отсюда их коллективное название — *полиморфно-ядерные лейкоциты*. Лимфоциты и моноциты имеют недольчатое ядро, это — *мононуклеарные лейкоциты*. Лейкоциты используют кровоток как средство пассивного транспорта. Лейкоциты имеют сократительные белки (актин, миозин) и способны к активному перемещению, что позволяет им выходить из кровеносных сосудов, проникая между эндотелиальными клетками (**диapedез**)

и разрушая секретируемыми ими ферментами базальную мембрану эндотелия. Направленную миграцию лейкоцитов (хемокинез, хемотаксис) контролируют различные вещества (в том числе хемоаттрактанты).

**Число лейкоцитов в крови.** В 1 л крови взрослого здорового человека содержится  $4 - 9 \times 10^9$  лейкоцитов. Изменяющаяся потребность в отдельных типах лейкоцитов отражается в увеличении (лейкоцитоз) или уменьшении (лейкопения) количества лейкоцитов в единице объёма циркулирующей крови. Например, при острых бактериальных инфекциях в крови увеличивается число нейтрофилов (нейтрофильный лейкоцитоз). При вирусных и хронических инфекциях происходит увеличение числа лимфоцитов (лимфоцитоз), при паразитарных инфекциях наблюдается эозинофилия.

### **Продолжительность жизни лейкоцитов**

- Гранулоциты живут в циркулирующей крови 4–5 часов, а в тканях — 4–5 дней. В случаях серьёзной тканевой инфекции продолжительность жизни гранулоцитов укорачивается до нескольких часов, поскольку гранулоциты очень быстро поступают в очаг инфекции, выполняют свои функции и разрушаются.

- Моноциты через 10–12 часов пребывания в кровотоке поступают в ткани. Попав в ткани, они увеличиваются в размерах и становятся *тканевыми макрофагами*. В этом виде они могут жить месяцами, до тех пор, пока не разрушатся, выполняя функцию фагоцитоза.

- Лимфоциты поступают в систему кровообращения постоянно в процессе дренирования лимфы из лимфатических узлов. Несколько часов спустя они поступают обратно в ткани посредством диапедеза и затем снова и снова возвращаются с лимфой в кровь. Таким образом, осуществляется постоянная циркуляция лимфоцитов через ткань. Продолжительность жизни лимфоцитов составляет месяцы и даже годы в зависимости от потребностей организма в этих клетках.

**Основная физиологическая роль лейкоцитов** – участие в защитных реакциях организма против чужеродных агентов, способных нанести ему вред.

Различают *неспецифическую резистентность организма* и *специфическую защиту*, или *иммунитет*.

**Неспецифическая резистентность** направлена на уничтожение любого чужеродного агента. Такая резистентность обусловлена способностью гранулоцитов к фагоцитозу. **Фагоцитоз** – это поглощение чужеродных частиц или клеток и их дальнейшее уничтожение. Явление фагоцитоза открыто И. И. Мечниковым (1845 – 1916). Фагоцитоз присущ нейтрофилам, эозинофилам, моноцитам и макрофагам. И. И. Мечников выделил следующие *стадии фагоцитоза (рис.10)*:





**Рис. 10 Молекулярные механизмы фагоцитоза**

Переваривание чужеродных агентов осуществляется при помощи многочисленных ферментов гранул, которые гидролизуют практически любые биологические структуры. Кислородные радикалы вместе с перекисью водорода, миелопероксидазой и галогенами составляют эффекторное звено аппарата цитотоксичности нейтрофила.

**Наибольшей способностью к фагоцитозу обладают нейтрофилы и моноциты.**

**1.** Нейтрофилы первыми проникают в очаг воспаления, фагоцитируют микробы. Кроме того, лизосомальные ферменты распадающихся нейтрофилов размягчают окружающие ткани и формируют гнойный очаг.

**2.** Моноциты, мигрируя в ткани, превращаются там, в макрофаги и фагоцитируют всё, что есть в очаге воспаления: микробы, разрушенные лейкоциты, поврежденные клетки и ткани организма и т.д. Кроме того, они усиливают синтез ферментов, способствующих образованию фиброзной ткани в очаге воспаления, и тем самым способствуют заживлению раны.

**Фагоцит** улавливает отдельные сигналы (хемотаксис) и мигрирует в их направлении (хемокинезис). Подвижность лейкоцитов проявляется в присутствии особых веществ (хемоаттрактантов). Хемоаттрактанты взаимодействуют со специфическими рецепторами нейтрофилов. В результате взаимодействия актина миозина осуществляется выдвижение псевдоподий и перемещение фагоцита. Двигаясь таким образом, лейкоцит проникает через стенку капилляра,

выходит в ткани и контактирует с фагоцитируемым объектом. Как только лиганд взаимодействует с рецептором, наступает конформация последнего (этого рецептора) и сигнал передается на фермент, связанный с рецептором в единый комплекс. Благодаря чему осуществляется поглощение фагоцитируемого объекта и слияние его с лизосомой. При этом фагоцитируемый объект либо погибает (**завершенный фагоцитоз**), либо продолжает жить и развиваться в фагоците (**незавершенный фагоцитоз**).

Последняя стадия фагоцитоза – уничтожение лиганда. В момент контакта с фагоцитируемым объектом наступает активация мембранных ферментов (оксидаз), резко усиливаются окислительные процессы внутри фаголизосом, в результате чего наступает гибель бактерий.

**Функция нейтрофилов.** В крови нейтрофилы находятся всего несколько часов (транзитом из костного мозга в ткани), а свойственные им функции выполняют за пределами сосудистого русла (выход из сосудистого русла происходит в результате хемотаксиса) и только после активации нейтрофилов. Главная функция — фагоцитоз тканевых обломков и уничтожение опсонизированных микроорганизмов (опсонизация – прикрепление к стенке бактериальной клетки антитела или белков комплемента, что позволяет распознавать эту бактерию и фагоцитировать). Фагоцитоз осуществляется в несколько этапов. После предварительного специфического распознавания подлежащего фагоцитозу материала происходит инвагинация мембраны нейтрофила вокруг частицы и образование фагосомы. Далее в результате слияния фагосомы с лизосомами образуется фаголизосома, после чего происходит уничтожение бактерии и разрушение захваченного материала. Для этого в фаголизосому поступают: лизоцим, катепсин, эластаза, лактоферрин, дефензины, катионные белки; миелопероксидаза; супероксид  $O_2^-$  и гидроксильный радикал  $OH^\cdot$ , образующиеся (наряду с  $H_2O_2$ ) при респираторном взрыве. Нейтрофилы в течение первых секунд после стимуляции резко увеличивают поглощение кислорода и быстро расходуют значительное его количество. Это явление известно как *респираторный (кислородный) взрыв*. При этом образуются токсичные для микроорганизмов  $H_2O_2$ , супероксид  $O_2^-$  и гидроксильный радикал  $OH^\cdot$ . После единственной вспышки активности нейтрофил погибает. Такие нейтрофилы составляют основной компонент гноя («гнойные» клетки).

**Функция эозинофилов.** Эозинофил – это зернистый лейкоцит, участвующий в аллергических, воспалительных и антипаразитарных реакциях. Эозинофилы составляют 1–5% лейкоцитов, циркулирующих в крови. Их количество изменяется в течение суток и максимально утром. Эозинофилы в течение нескольких дней после образования остаются в костном мозге, затем циркулируют в крови 3–8 часов, большинство из них выходит из кровотока. Эозинофилы мигрируют в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки дыхательных и мочеполовых путей, кишечника). Эозинофилия возникает при многих паразитарных болезнях. Эозинофилы особенно активно уничтожают паразитов в местах их внедрения в организм, но менее эффективны в отноше-

нии паразитов, достигших области окончательной локализации. После активации антителами и компонентами комплемента эозинофилы выделяют содержимое гранул и липидные медиаторы, что оказывает повреждающее действие на паразитов. Секреция содержимого гранул запускается в течение нескольких минут и может продолжаться несколько часов.

**Функция базофилов.** Активированные базофилы покидают кровоток и в тканях участвуют в аллергических реакциях. Базофилы имеют высокочувствительные поверхностные рецепторы к фрагментам IgE, которые синтезируют плазматические клетки при попадании в организм антигенов. После взаимодействия с иммуноглобулином происходит дегрануляция базофилов. Выделение гистамина и других вазоактивных факторов при дегрануляции и окисление арахидоновой кислоты вызывают развитие аллергической реакции немедленного типа (такие реакции характерны для аллергического ринита, некоторых форм бронхиальной астмы, анафилактического шока).

**Макрофаг** — дифференцированная форма моноцитов — крупная (около 20 мкм), подвижная клетка системы мононуклеарных фагоцитов. *Макрофаги — профессиональные фагоциты*, они найдены во всех тканях и органах, это мобильная популяция клеток. Продолжительность жизни макрофагов — месяцы. Макрофаги подразделяют на резидентные и подвижные. Резидентные макрофаги присутствуют в тканях в норме, в отсутствие воспаления. Макрофаги захватывают из крови денатурированные белки, состарившиеся эритроциты (фиксированные макрофаги печени, селезёнки, костного мозга). Макрофаги фагоцитируют обломки клеток и тканевого матрикса. *Неспецифический фагоцитоз* характерен для альвеолярных макрофагов, захватывающих пылевые частицы различной природы, сажу и т.п. *Специфический фагоцитоз* происходит при взаимодействии макрофагов с опсонизированной бактерией.

Макрофаг, кроме фагоцитоза, выполняет чрезвычайно важную функцию: это — **антигенпредставляющая клетка**. К антигенпредставляющим клеткам, кроме макрофагов, относятся отростчатые (дендритные) клетки лимфоузлов и селезёнки, клетки Лангерганса эпидермиса, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, дендритные эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, обрабатывают (процессируют) и представляют АГ на своей поверхности Т-лимфоцитам-хелперам, что приводит к стимуляции лимфоцитов и запуску иммунных реакций. ИЛ-1 из макрофагов активирует Т-лимфоциты и в меньшей степени — В-лимфоциты.

## Специфическая защита, или иммунитет

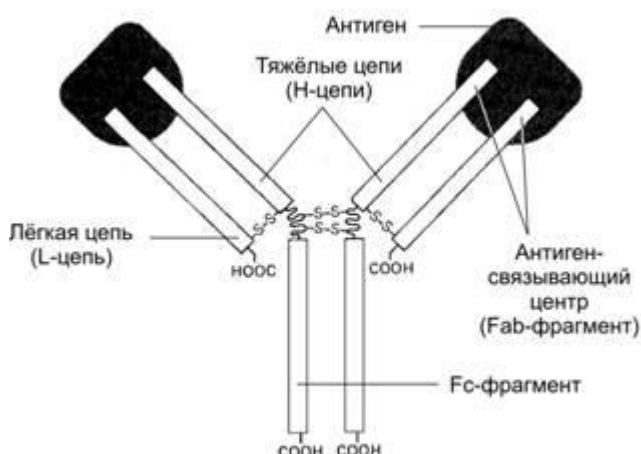
**Иммунитет** — это комплекс реакций, направленных на поддержание гомеостаза при встрече организма с агентами, которые расцениваются как чужеродные независимо от того, образуются ли они в самом организме или поступают в него извне. Чужеродные для данного организма соединения, способные вызвать иммунный ответ, получили наименование «**антигены**» (АГ).

**Антиген (АГ)** — вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации. АГ можно также определить как молекулу, распознаваемую клетками иммунной системы как чужеродную («не свою»). В качестве синонима применяют также термин «иммуноген», подразумевая, что *иммуноген* (АГ) способен вызвать ответные реакции иммунной системы, в итоге приводящие к развитию приобретённого иммунитета. Способность вызывать такие ответные реакции (т.е. образование АТ и сенсибилизацию — приобретение организмом чувствительности к АГ) присуща не всей молекуле АГ, а только особой его части, её называют *антигенная детерминанта*, или *эпитоп*. У большинства белковых АГ такую детерминанту образует последовательность из 4–8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных АГ — 3–6 гексозных остатков. Число же детерминант у одного АГ может быть различным.

В ответ на появление АГ в организме при участии иммунной системы образуются **антитела (АТ)**.

**Антитело (АТ)** — гликопротеин, относящийся к классу иммуноглобулинов (Ig). АТ специфически взаимодействует с комплементарным АГ, т.е. с той антигенной детерминантой, к которой иммунная система синтезировала данное АТ. В результате образования комплекса «АГ + АТ» происходит нейтрализация АГ. АТ существуют в миллионах разновидностей, и каждая молекула АТ (Ig) имеет уникальный участок связывания антигенной детерминанты. АТ синтезируются плазматическими клетками в ходе гуморального иммунного ответа, каждое специфическое АТ (Ig) синтезируется отдельным клоном (дифференцированное потомство единственного В-лимфоцита) плазматических клеток. Ig образуют один из основных классов белков крови, составляя 20% массы белка плазмы. Гены, кодирующие синтез известных классов Ig (IgA, IgD, IgE, IgG и IgM), расположены в хромосомах 2, 14 и 22.

**Связывание антигена** Молекула Ig состоит из двух лёгких цепей (L-цепи) и двух тяжёлых цепей (H-цепи). В цепях различают переменную область (V-область) в N-концевой части и постоянную, или константную область (C-область). V-область у разных АТ варьирует. V-области L- и H-цепей образуют **АГ-связывающий центр**, или Fab-фрагмент (от англ. *Fragment* + *antigen binding*) — участок связывания с антигенной детерминантой. Константная область молекулы Ig имеет **Fc-фрагмент** (от англ. *Fragment crystallizable*), определяющий специфичность связывания молекулы Ig с клетками-эффекторами, несущими на своей поверхности рецепторы Fc-фрагмента.



**Рис.11 Структура иммуноглобулина**

Молекула иммуноглобулина (рис.11) состоит из двух идентичных тяжёлых (H) и двух идентичных лёг-

ких (L) цепей. N-концевые области L- и H-цепей образуют два Аг-связывающих центра (Fab-фрагмент). Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором в мембране различных типов клеток (макрофаг, нейтрофил, тучная клетка).

**АГ**, взаимодействуя со своими **АТ**, образуют **иммунные комплексы (ИК)**. Если антиген — это корпускулярная частица (клетка), то антитело совместно с комплементом образует отверстие в мембране клетки-мишени, в результате чего открывается доступ внутрь клетки ферментов сыворотки или лизосомальных ферментов, и это, в конечном итоге, приводит к гибели клетки. Если антиген является растворимым, то под влиянием антитела он осаждается, становится нерастворимым. Для корпускулярных частиц существует еще один способ их элиминации — в результате присоединения антител антигены склеиваются между собой (агглютинируют) и выпадают в осадок.

**Специфический иммунитет** включается только после первичного контакта с антигеном. **Центральным звеном специфического иммунитета являются лимфоциты.**

Лимфоциты составляют 20–45% общего числа лейкоцитов крови. Кровь — среда, в которой лимфоциты циркулируют между органами лимфоидной системы и другими тканями. Лимфоциты могут выходить из сосудов в соединительную ткань, а также мигрировать через базальную мембрану и внедряться в эпителий (например, в слизистую оболочку кишечника). Продолжительность жизни лимфоцитов: от нескольких месяцев до нескольких лет. Лимфоциты — иммунокомпетентные клетки, имеющие огромное значение для иммунных защитных реакций организма. С функциональной точки зрения различают В-лимфоциты, Т-лимфоциты и NK-клетки.

#### **Тимусзависимые**

(Т-лимфоциты)

1. Проходят дифференцировку в вилочковой железе.

2. Обеспечивают клеточный иммунитет.

#### **Бурсазависимые**

(В-лимфоциты)

1. Проходят дифференцировку в лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта.

2. Обеспечивают гуморальный иммунитет.

**В-лимфоциты** образуются в костном мозге и составляют менее 10% лимфоцитов крови. Часть В-лимфоцитов в тканях дифференцируются в клоны плазматических клеток. Каждый клон синтезирует и секретирует АТ только против одного АГ. Другими словами, плазматические клетки и синтезируемые ими АТ обеспечивают гуморальный иммунитет.

**Т-лимфоциты.** Клетка-предшественница Т-лимфоцитов поступает в тимус из костного мозга. Дифференцировка Т-лимфоцитов происходит в тимусе. Зрелые Т-лимфоциты покидают тимус, их обнаруживают в периферической крови (80% и более всех лимфоцитов) и лимфоидных органах. Т-лимфоциты, как и В-лимфоциты, реагируют (т.е. узнают, размножаются и дифференцируются) на

конкретные АГ, но — в отличие от В-лимфоцитов — участие Т-лимфоцитов в иммунных реакциях сопряжено с необходимостью узнавать в мембране других клеток белки главного комплекса гистосовместимости МНС. Основные функции Т-лимфоцитов — участие в клеточном и гуморальном иммунитете (так, Т-лимфоциты уничтожают аномальные клетки своего организма, участвуют в аллергических реакциях и в отторжении чужеродного трансплантата). Среди Т-лимфоцитов различают  $CD4^{+}$ - и  $CD8^{+}$ -лимфоциты.  $CD4^{+}$ -лимфоциты (Т-хелперы) поддерживают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и стимулируют образование **цитотоксических** Т-лимфоцитов, а также способствуют пролиферации и дифференцировке супрессорных Т-лимфоцитов.

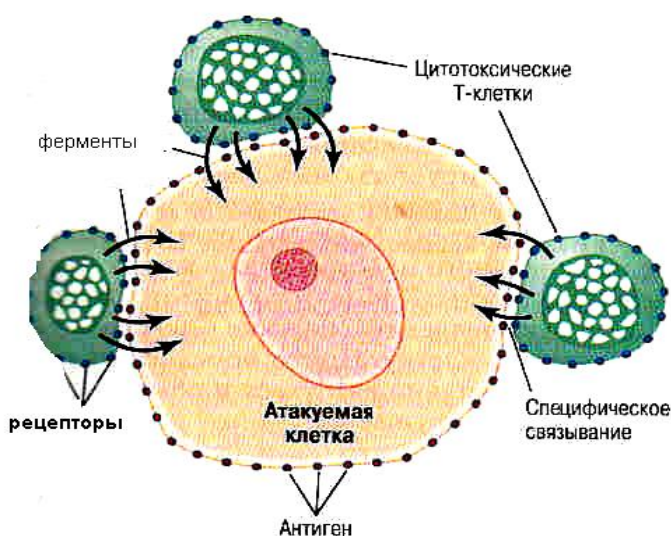
**НК-клетки** — лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностно-клеточных детерминант. Эти клетки составляют около 5–10% всех циркулирующих лимфоцитов, содержат цитолитические гранулы с перфорином, уничтожают трансформированные (опухолевые) и инфицированные вирусами, а также чужеродные клетки.

Различают **клеточный и гуморальный иммунитет**.

**Клеточный иммунитет** направлен на уничтожение чужеродных клеток и тканей и обусловлен действием **Т-лимфоцитов**.

**Гуморальный иммунитет** обеспечивается образованием АТ и обусловлен в основном функцией **В-лимфоцитов**.

**Клеточный иммунитет.**  $T_4$  – лимфоциты (хелперы) в ответ на инфекцию активируются и превращаются в иммунокомпетентные клетки. Процесс начинается со встречи антигена с макрофагом. Макрофаг выделяет белок интерлейкин-1 (IL-1), под влиянием которого в  $T_4$ -лимфоцитах образуется фактор роста или интерлейкин-2 (IL-2) и рецепторы интерлейкина-2, располагающиеся на поверхности лейкоцита. **ИЛ-2 стимулирует пролиферацию Т-хелперов и активирует цитотоксические Т-лимфоциты.** Рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов связывается с антигенной детерминантой в комплексе с молекулой МНС класса I на поверхности вирус-инфицированной или опухолевой клетки. В молекулярном взаимодействии участвует дифференцировочный АГ цитотоксического Т-лимфоцита CD8. **После связывания молекул взаимодействия клеток цитотоксический Т-лимфоцит убивает клетку-мишень.** (Рис. 12).

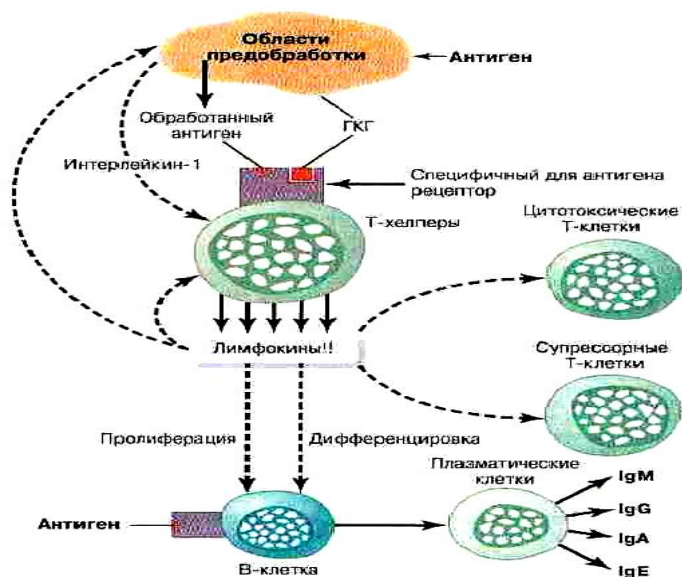


**После прекращения инфекции** Т-лимфоциты (супрессоры) подавляют созревание В-лимфоцитов и  $T_8$ -лимфоцитов

**Рис. 12 Разрушение патогенной клетки активированными лимфоцитами**

**Гуморальный иммунитет.** Гуморальные антитела синтезируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками, представляют собой белок, относящийся к группе гамма - глобулинов (иммуноглобулинов). Различают 5 классов иммуноглобулинов: **IgM, IgA, IgG, IgF, IgD.**

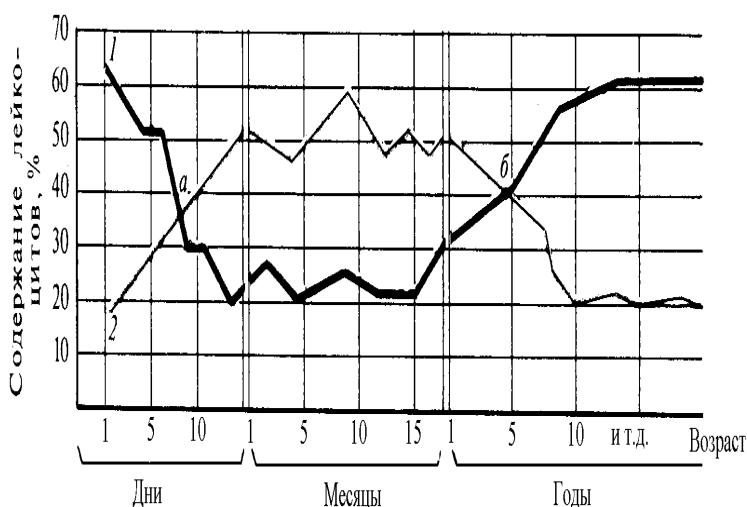
Отбор В-лимфоцитов производится при взаимодействии АГ с Fab-фрагментами IgM на поверхности Т-хелпера. Эпитоп этого АГ в комплексе с молекулой МНС класса II узнаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие АТ против данного АГ (рис.13).



Регуляция иммунной системы; демонстрируется центральная роль Т-хелперов. ГКГ — главный комплекс гистосовместимости

**Рис. 13** Взаимосвязь между клеточным и гуморальным иммунитетами

Возрастные изменения содержания нейтрофилов и лимфоцитов представлены на рис.14.



**Рис. 14** Возрастные изменения содержания нейтрофилов и лимфоцитов у детей от рождения до 5 лет (по А.Туру, 1957)  
1 – содержание нейтрофилов, 2 – содержание лимфоцитов; а, б – первый и второй «перекресты» лимфоцитов и нейтрофилов



Защитная функция крови обеспечивается системами иммунологического надзора за антигенным гомеостазом (поддержанием постоянства антигенного состава тканей и нейтрализации/элиминации из организма продуктов чужеродной генетической информации).

Реакция иммунной системы организма на внедрение чужеродного генетического материала складывается из двух линий защиты: базовой воспалительной реакции, лишённой какой-либо специфичности в отношении конкретных агентов, и специфического иммунного ответа, направленного против конкретных агессоров (точнее их антигенов).

Главная особенность неспецифической составляющей иммунных процессов заключается в том, что её формирование происходит вне зависимости от агрессии и является частью естественного развития организма (поэтому их называют естественными факторами защиты). Эти процессы включаются практически немедленно, при этом вовлечение факторов естественной защиты в реакцию определяется не чужеродностью антигена, а другими свойствами (например, выделением некоторых БАВ и не зависит от антигенной специфичности агрессивных агентов).

В отличие от естественных факторов защиты её антигенспецифическая составляющая окончательно формируется лишь в процессе ответа на агрессию, что является содержанием адаптивного (т.е. приспособительного) иммунного ответа. Антиген-специфические и неспецифические факторы действуют в тесной взаимосвязи и их бывает трудно разграничить. Однако само понятие «иммунный ответ» подразумевает в первую очередь реакцию антигенспецифических элементов иммунной системы.

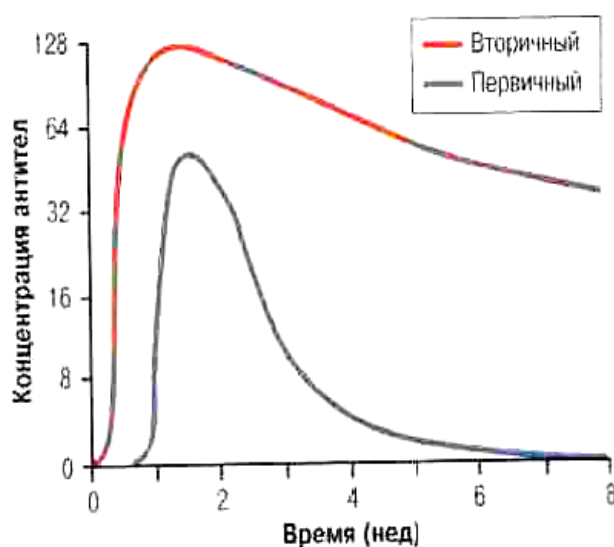
Важнейшей особенностью антиген-специфической составляющей – вовлечение в иммунный ответ только тех клонов лимфоцитов, которые несут рецепторы, распознающие антигены – маркёры чужеродности агрессивных агентов. Нативный антиген, в частности растворимый, распознаётся только иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцитов. Т-лимфоциты способны распознавать не антиген как таковой, а «измененное своё» – фрагменты антигена, встроенные в специализированные молекулы поверхности клеток организма – молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС, от англ. Major Histocompatibility Complex). Это связано с особенностями специфичности рецептора Т-клеток: он распознаёт только антигенные детерминанты, встроенные в молекулы МНС. Молекула МНС служит как бы эталоном «своего», и все отклонения от эталона распознаются рецепторами Т-лимфоцитов. Таким образом, В-лимфоциты, которые являются предшественниками клеток синтезирующих антитела, распознают свободный антиген, а предшественники эффекторных Т-лимфоцитов – антиген, связанный с молекулами МНС, в частности на поверхности инфицированных или мутантных собственных клеток организма.

Однако для включения реакций иммунитета – образования антител или цитотоксических Т-клеток – недостаточно, чтобы антиген или его комплекс с мо-



лекулами МНС связался с рецепторами соответствующих клеток предшественников. Для развития ответа требуется цепь подготовительных процессов, в основе которых лежат межклеточные взаимодействия. На начальном этапе индукции иммунного ответа главными участниками межклеточных взаимодействий являются антиген-представляющие клетки (АПК) и Т-хелперы. АПК осуществляют обработку (процессинг) антигена и его представление (презентация) Т-хелперам. В качестве АПК выступают дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты. Суть процессов, которые осуществляют АПК в отношении антигена, состоит в поглощении антигена, фрагментации и встраивании фрагментов в молекулу МНС, т.е. в подготовке молекулярного комплекса, который могли бы распознавать Т-хелперы. Одновременно с распознаванием этого антигенсодержащего комплекса происходит контактное взаимодействие АПК и Т-хелперов с помощью ряда взаимокомплементарных молекул их поверхности, которые обеспечивают взаимную адгезию (прилипание) названных клеток и дополнительную стимуляцию Т-хелперов. Кроме того, АПК выделяют ряд цитокинов, которые служат ещё одним источником стимулирующих сигналов.

Иммунный ответ не проходит для организма бесследно: после него остаётся иммунологическая память, её материальной основой служат лимфоциты – клетки памяти, которые образуются параллельно эффекторным клеткам, но не участвуют в устранении антигенов и их носителей. Эти клетки отличаются большой продолжительностью жизни. При повторном поступлении в организм того же антигена клетки памяти быстрее вовлекаются в иммунный ответ, который развивается, минуя ряд промежуточных фаз, и более интенсивно. На наличии иммунологической памяти основано состояние иммунитета – невосприимчивость к инфекционным заболеваниям, а также эффект искусственной вакцинации.

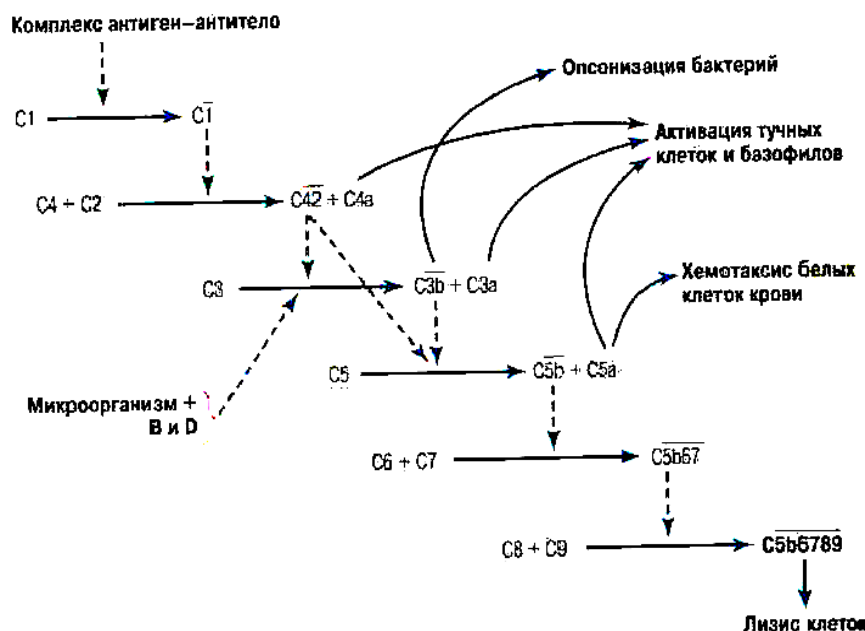


**Рис. 15 Изменение концентрации антител на первичное и вторичное введение антигена**

Неспецифическая составляющая иммунных процессов может протекать с преимущественным вовлечением в процесс гуморальных факторов (неспецифическая гуморальная система) и клеточных элементов (неспецифических клеточных систем).

К неспецифическим гуморальным системам защиты относятся: система комплемента, лизоцим, С-реактивный белок, интерфероны.

В систему комплемента входят 9 плазменных факторов (C1-C9), которые, подобно факторам свёртывания в крови, присутствуют в виде неактивных зимогенов, в определённой последовательности, преимущественно ферментативным путём, активирующие друг друга (Рис. 16).



**Рис.16 Каскад реакций при активации комплемента**

Кроме того существуют регуляторные белки, которые контролируют процесс активации системы комплемента. Различают так называемый классический и альтернативный механизмы (пути) активации комплемента. Компоненты комплемента обладают хемотаксическим действием (привлекают в очаг воспаления фагоцитирующие клетки и лимфоциты); повышают активность последних; способствуют процессу опсонизации бактерий, что делает последних более доступными для фагоцитоза; осуществляют виролиз (разрушение вирусов). Компоненты комплемента образуются гепатоцитами и макрофагами.

Лизоцим обладает бактериостатическим и бактерицидным эффектами. В больших количествах находится в гранулах полиморфноядерных нейтрофилов и альвеолярных макрофагах, также содержится в свободной форме в слизистом слое полостных органов.

Концентрация С-реактивного белка значительно повышается при бактериальных инфекциях. Он активирует систему комплемента, способствует агглютинации, преципитации, опсонизации и фагоцитозу бактерий.

**Интерфероны** – это группа белков образующихся лейкоцитами ( $\alpha$ -интерферон), фибробластами ( $\beta$ -интерферон) и активированными Т-лимфоцитами ( $\gamma$ -интерферон). Интерфероны обладают антивирусной активно-

стью, ингибируют их размножение, подавляя синтез их белков; повышают цитотоксическую активность макрофагов.

В основе неспецифической клеточной защиты лежит способность макрофагов и нейтрофилов к фагоцитозу. В этих клетках имеются лизосомные ферменты, с помощью которых они расщепляют фагоцитируемые частицы (микроорганизмы, остатки клеток, комплексы антиген-антитело). Нейтрофильные гранулоциты устремляются к очагу воспаления первыми благодаря хемотаксическим веществам (С5а-компоненту комплемента, калликреину, лимфокинам и секретам тучных клеток). Фагоциты, мигрировавшие в очаг воспаления, выпускают псевдоподии и окружают ими инородную частицу, образуя пузырь (фагосому). Фагосома сливается с лизосомальными гранулами, образуя фаголизосому, в которой начинается разрушение поглощённых частиц.

Моноциты крови и тканевые макрофаги играют важную роль в первичном распознавании и презентации антигенов. Расщепляя антигены с помощью лизосомальных ферментов (процессинг антигена), макрофаги презентруют обломки антигена на своей мембране для лимфоцитов, обучая их распознаванию. Кроме того макрофаги выделяют монокины (клеточные гормоны, например, интерлейкин-1) способствующие созреванию лимфоцитов.

#### **Важнейшие составляющие иммунного ответа:**

1. При определенных условиях чужеродные болезнетворные агенты нейтрализуются, агглютинируются или преципитируются растворенными иммуноглобулинами. Комплексы «антиген-антитело» удаляются макрофагами.

2. Опсонизация инородных частиц, протекающая с участием антител и факторов комплемента, делает их более доступными для фагоцитоза. На поверхности нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов имеются рецепторы для Fc, обеспечивающие связывание с патогенами посредством IgG, а также рецепторы для C<sub>3</sub>, обеспечивающие связывание с участием фактора C3b комплемента.

3. Цитотоксические клетки уничтожают патогены посредством антиген-специфических (с помощью Т-киллеров) либо антиген-неспецифических (с помощью К-клеток и ЕКК) механизмов. Некоторые патогены обезвреживаются непосредственно в антитело - и комплемент- специфических реакциях.

4. Интерфероны подавляют рост вирусов.

5. Факторы, увеличивающие проницаемость, а также вазоактивные вещества (гистамин, эйкозаноиды, факторы комплемента) и хемотаксические агенты (лимфокины, факторы комплемента, калликреин) способствуют движению цитотоксических и фагоцитирующих клеток к очагу инфекции, вызывая типичные признаки воспаления (покраснение, отек, боль).

#### **Основные термины**

Клетки крови	Лейкоцитоз
Эритроцитоз	Лейкопения
Эритропения	Иммунитет
Диссоциация оксигемоглобина	

### **Задания для самостоятельной работы**

I. 1. Выполните работу №1 «Подсчет форменных элементов крови» и оформите протокол, в котором:

- а) укажите, чем разводится кровь для подсчета эритроцитов и почему;
- б) напишите формулу для подсчета эритроцитов и проведите ее анализ - опишите значение всех цифр в формуле;
- в) нарисуйте фрагмент сетки Горяева, укажите площадь маленького квадрата и его объем.
- г) выпишите и выучите нормальные значения количества эритроцитов у мужчин и женщин.

В выводах сравните полученный в работе результат с нормальными значениями для мужчин и женщин.

2. Познакомьтесь с методом определения числа лейкоцитов, кратко опишите его:

- а) укажите, чем разводится кровь для подсчета лейкоцитов и почему;
- б) проведите анализ формулы для подсчета лейкоцитов;
- в) выпишите и выучите нормальные значения содержания лейкоцитов у мужчин и женщин.

II. 1. Напишите, в чем заключается роль гемоглобина в организме, почему гемоглобин является идеальным переносчиком кислорода? Перечислите виды гемоглобина, нормальные и патологические соединения гемоглобина в организме взрослого и ребёнка.

2. Выполните работу № 2. «Определение количества гемоглобина». Предварительно внимательно ознакомьтесь с градуировкой пробирки, в которой будет разводиться кровь, поскольку она отличается от описанной в практикуме.

В протоколе отметьте, чем разводится кровь для определения концентрации гемоглобина и почему. В выводах сравните полученные результаты с нормой.

III. 1. Выполните работу №3. «Вычисление цветового показателя». В протоколе напишите, что называется цветовым показателем, приведите формулу расчета и подсчитайте цветовой показатель исследуемой крови. В выводах сравните полученный результат с нормой.

2. Напишите, какие изменения в составе крови могут явиться причиной гипо- и гиперхромии.

### **Ситуационные задачи**

1. Клинический анализ крови, в частности, определение содержания лейкоцитов рекомендуется проводить рано утром, сразу же после сна. Почему?

2. Известны случаи, когда дымоход жарко натопленной печи закрывали рано, уснувшие в помещении люди погибали. Укажите возможные причины гибели людей.

3. Известно, что у людей, постоянно живущих в горах, в крови содержится большее число эритроцитов. Каков механизм увеличения эритроцитов? Какое это имеет физиологическое значение?
4. Проведен клинический анализ крови у людей, постоянно живущих в горах, содержание эритроцитов колебалось от  $5,6 \times 10^{12}/\text{л}$  до  $7 \times 10^{12}/\text{л}$ . Оцените полученные результаты.
5. В исследуемой крови спортсмена исходное количество лейкоцитов  $6 \times 10^9/\text{л}$ . Оцените, нормально ли такое явление, как оно называется, объясните его механизм.
6. В исследуемой крови взрослого человека содержится  $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$  эритроцитов, 123 г/л гемоглобина. Рассчитайте цветовой показатель крови, оцените полученные результаты.
7. При подсчете эритроцитов в счетной камере Горяева в одном маленьком квадратике оказалось в среднем 5 эритроцитов. Рассчитайте, сколько их находится в 1 литре.
8. Клинический анализ крови производится утром натощак. Объясните почему.
9. Клинический анализ крови показал, что у обследуемого мужчины скорость оседания эритроцитов (СОЭ) составляет 37 мм/час. О чем может свидетельствовать такой показатель?
10. В исследуемой крови взрослого человека содержится  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$  эритроцитов, 95 г/л гемоглобина. Оцените полученные результаты.
11. В исследуемой крови взрослого человека содержится  $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$  эритроцитов, 70 г/л гемоглобина. Оцените полученные результаты.
12. В печати сообщалось о семье Лыковых. По религиозным соображениям они ушли "из мира" в глухую тайгу и жили там десятки лет, после чего были случайно обнаружены. Медицинское обследование показало, что жизнь в условиях тишины и покоя, чистого лесного воздуха положительно сказалась на состоянии здоровья членов семьи. Лишь одна из систем организма оказалась ослабленной, что и привело к почти одновременной смерти трех из пяти членов семьи. Какая эта система? В чем причина ее ослабления?
13. У студента, принимавшего во время сессии с целью поднятия трудоспособности фенацетин, появились все признаки кислородной недостаточности. Однако клинический анализ показал, что число эритроцитов и Hb находится в пределах нормы, сердце работает нормально, а количество кислорода в воздухе достаточно. О какой причине можно думать и какой анализ крови может помочь в установлении причины появления таких симптомов, если известно, что фенацетин - сильный окислитель?

#### Для студентов *ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА*

1. Проведено исследование крови новорожденного. Гемоглобин – 130 г/л. Оцените полученный результат. Назовите формы гемоглобина, присущие крови в период новорожденности.

2. Известно, что у большинства новорожденных наблюдается физиологическая желтуха. Объясните механизм ее возникновения.
3. В исследуемой крови новорожденного содержится  $4,2 \times 10^{12}$ /л эритроцитов, 123 г/л гемоглобина. Рассчитайте цветовой показатель крови, оцените полученные результаты.
4. В исследуемой крови новорожденного содержится  $4,0 \times 10^{12}$  /л эритроцитов, 95 г/л гемоглобина. Оцените полученные результаты.
5. В исследуемой крови новорожденного содержится  $3,3 \times 10^{12}$  /л эритроцитов, 70 г/л гемоглобина. Оцените полученные результаты.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

1. Состав крови.
2. Строение, форма, размеры эритроцитов.
3. Общее количество эритроцитов в одном литре крови у мужчин, женщин.
4. Принцип подсчета эритроцитов, формула подсчета эритроцитов, смысл всех входящих в нее величин.
5. Функции эритроцитов.
6. Сколько молекул глобина и молекул гема входит в состав гемоглобина?
7. Какова валентность атомов железа, входящего в состав гема, при присоединении кислорода?
8. Количество гемоглобина (г/л) в крови у мужчин и женщин.
9. Метод количественного определения гемоглобина.
10. Перечислите виды гемоглобина, его физиологические и патологические соединения.
11. Как называются соединения гемоглобина с кислородом, углекислым газом, угарным газом?
12. Почему гемоглобин является идеальным переносчиком кислорода?
13. Что такое цветовой показатель? Чему равна его величина?
14. Формула вычисления цветового показателя.
15. Как называется состояние, при котором содержание гемоглобина в эритроците увеличивается, снижается или остается нормальным?
16. Каково клиническое значение определения количества эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя?
17. Лейкоциты, виды, содержание в одном литре крови у человека. Лейкоцитарная формула. Функции эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов.
18. Принцип подсчета лейкоцитов, формула подсчета лейкоцитов, смысл всех входящих в нее величин.
19. Что такое физиологический лейкоцитоз?

## ТЕМА 1.3 АНТИГЕННЫЕ СИСТЕМЫ КРОВИ

### *Вопросы к занятию*

1. Белковый состав плазмы. Основные функции белков плазмы. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ).
2. Общие сведения об антигене и антителе. Классификация антител. Гетеро- и аутоантитела.
3. Агглютиногены и агглютинины системы АВО.
4. Реакция агглютинации. Механизм развития гемотрансфузионного шока.
5. Антигены системы резус. Трансплацентарный и гемотрансфузионный механизмы резус-иммунизации.
6. Основные правила переливания крови.

### Дополнительно для студентов педиатрического факультета

1. Особенности белкового состава крови.
2. Группы крови новорожденных.

## АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ

**АНТИГЕНЫ** (греч. *anti* – против, *genos* – создавать) – вещества, обладающие способностью вызывать в организме образование антител и вступать с ними в реакцию. В **мембрану эритроцитов** встроен целый ряд специфических полисахаридно–аминокислотных комплексов, обладающих антигенными свойствами. Эти комплексы называются **агглютиногенами** (потому, что при встрече с антителами происходит склеивание эритроцитов – агглютинация – см. ниже).

К настоящему времени в эритроцитах человека обнаружено более 400 антигенов, локализованных в мембране эритроцитов, 140 из которых объединены в 20 генетически контролируемых систем. В клинической практике наиболее важны **система АВ0 и резус-система (Rh-система)**. Выделяют также антигенные системы **Келл - Челано, Кидд, Лютеран, Даффи, Диего** и др. Последние имеют значение лишь при частых переливаниях крови или при беременности, несовместимой по какому-то из этих агглютиногенов. Поэтому переливать повторно кровь от одного и того же донора не рекомендуется.

Антигены эритроцитов появляются на втором месяце эмбрионального развития, однако к моменту рождения ребенка их агглютинабельная активность низка и составляет 1/5 активности взрослых.

**АНТИТЕЛА** – вещества, вступающие в реакцию с антигеном. **Естественные антитела** всегда присутствуют в плазме крови и принадлежат к фракции **γ-глобулинов**. К ним относятся антитела системы АВ0 – α и β агглютинины,

которые появляются у человека в первые месяцы после рождения и достигают максимального количества к 5-10 годам жизни.

Все остальные **антитела иммунные**. Они вырабатываются в организме в ответ на поступление чужеродных антигенов.

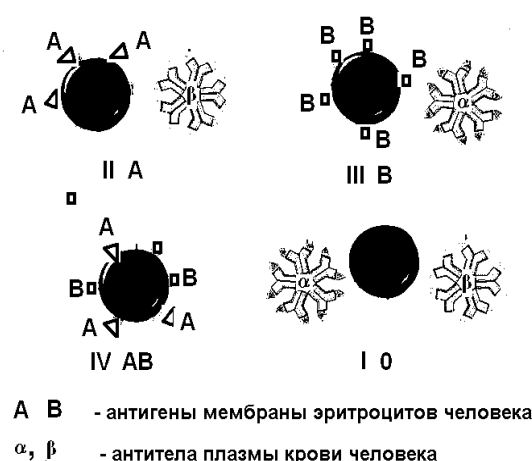
**РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ** – склеивание и выпадение в осадок эритроцитов под действием специфических антител – агглютининов. Полагают, что молекула антитела двумя центрами связывания образует мостик между двумя эритроцитами. Каждый из этих эритроцитов в свою очередь связывается с другими эритроцитами и в результате происходит их склеивание. При переливании несовместимой крови агглютинация приводит к гемолизу эритроцитов и освобождению факторов свёртывания крови. Образующиеся сгустки закупоривают мелкие сосуды и тем самым нарушают капиллярное кровообращение. Одним из наиболее грозных осложнений, связанных с переливанием несовместимой крови, является развитие вначале острой, а затем и хронической почечной недостаточности.

## ГРУППЫ КРОВИ

### Эритроцитарная антигенная система АВ0

Понятие «группы крови» появилось впервые именно по отношению к эритроцитарной антигенной системе АВ0. В 1901 году Карл Ландштейнер (1868 — 1943), смешивая эритроциты с сыворотками крови разных людей, обнаружил процесс склеивания эритроцитов (агглютинацию), причем происходил он лишь при определенных сочетаниях сыворотки и эритроцитов. Сейчас всем известно, что существует 4 группы крови по система АВ. На каком же основании кровь всех людей планеты можно разделить всего на 4 группы?. Оказывается - по наличию или отсутствию в мембране эритроцитов всего двух антигенов, которые **Ландштейнер назвал антигенами А и В**. Обнаружены 4 варианта распределения этих антигенов на мембране эритроцитов: нет антигенов, только антиген А, только антиген В, оба антигена. Особенностью только эритроцитарной антигенной системы АВ0, отличающей ее от всех антигенных систем крови является наличие готовых антител, содержащихся в плазме крови. Эти антитела обозначаются буквами  $\alpha$  и  $\beta$  (рис.17).

Группы крови человека по системе АВ0



**Рис.17 Антигены и антитела групп крови человека по системе АВ0**

Вариант I (внимание!) Группы крови во всем мире обозначаются римскими цифрами) – мембрана эритроцитов не содержит ни антигена А, ни антигена В, такая кровь отне-



сена к группе **I** и обозначается **0 (I)**, вариант **II** – эритроциты содержат только антиген **A** – вторая группа **A (II)**, вариант **III** – мембрана эритроцитов содержит только антиген **B** – третья группа **B (III)**, мембрана эритроцитов людей с **IV** группой крови содержит оба антигена **AB (IV)**. Примерно 45% жителей Европы имеют группу крови **A**, около 40% – **0**, 10% – **B** и 6% – **AB**, а у 90% коренных жителей Северной Америки группа крови – **0**, у 20% жителей центральной Азии группа крови **B**.

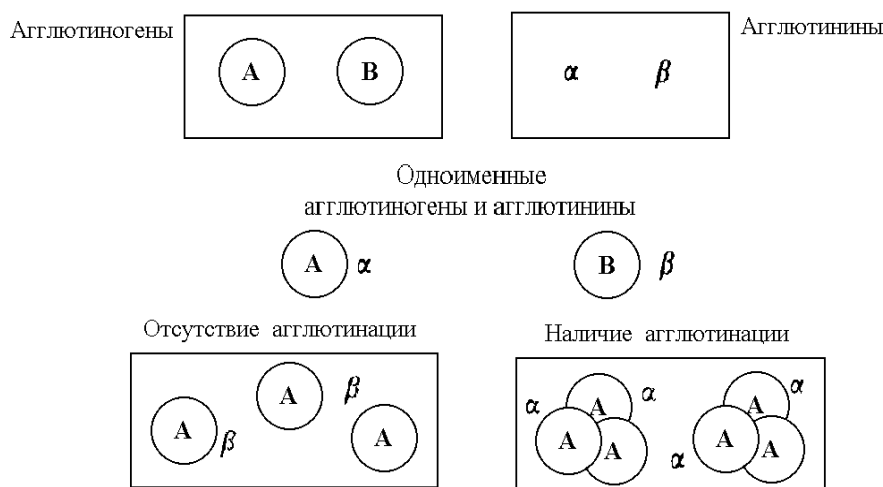
Почему же иногда происходит реакция агглютинации при смешивании эритроцитов одного человека с сывороткой другого, а иногда ее нет? Дело в том, что **сыворотка крови содержит уже «готовые» антитела к антигенам A и B**, эти антитела называются естественными. Специфичным к антигену **A** является антитело  $\alpha$ , это значит, что при контакте мембраны эритроцита, содержащего антиген **A** и антитела  $\alpha$  происходит взаимодействие антигена и антитела, их связывание. Поскольку антитело имеет две контактные группы, такая реакция неизбежно приведет к склеиванию эритроцитов – **реакции агглютинации и гемолизу эритроцитов**, то же наблюдается и при встрече антигена **B** с антителом  $\beta$ . Поэтому антитела  $\alpha$  и  $\beta$  называли агглютинидами. Отсюда понятно, что кровь, содержащая одновременно антиген **A** и антитело  $\alpha$  не может существовать, так же как **B** и  $\beta$ . В крови одного и того же человека не может быть одноименных агглютиногенов и агглютининов. Это правило называется правилом Ландштейнера.

Агглютинины распределены в соответствии с антигенами следующим образом:

Группа крови по системе ABO	Эритроцитарные антигены	Агглютинины (антитела) плазмы
<b>I</b>	<b>0 (антигенов нет)</b>	$\alpha$ и $\beta$
<b>II</b>	<b>A</b>	$\beta$
<b>III</b>	<b>B</b>	$\alpha$
<b>IV</b>	<b>A и B</b>	– антител нет

Как видим, в норме никакой агглютинации быть не может, а вот если кровь второй группы смешать с кровью третьей, то антиген **A**, встретившись с антителом  $\alpha$ , вызовет реакцию «антиген-антитело» и приведет к агглютинации эритроцитов, хорошо, если это произойдет в пробирке, т.к. в сосудах склеивание эритроцитов приведет к их массовой гибели, закупорит капилляры, вызовет внутрисосудистое свёртывание крови – такая ситуация называется гемотрансфузионный шок и может закончиться гибелью реципиента. Вот почему так важно уметь определить группу крови по системе ABO. Для того чтобы определить группу крови по этой системе нужно просто обнаружить (или не обнаружить) один из двух антигенов, или оба вместе. Поскольку природа уже приготовила специфичные для этих антигенов антитела, сделать это не составляет

труда, т.к. реакция агглютинации - надежный признак того, что произошла встреча **одноименных** антигена и антитела (рис.18).



**Рис.18 Принцип определения группы крови по системе АВО**

## ГРУППЫ КРОВИ СИСТЕМЫ РЕЗУС

Антигены системы резус (Rh) – это группа из нескольких антигенов тоже расположенных в мембране эритроцитов. Кодировать структуру белков антигенов системы 6 аллелей трех генов: с, С, d, D, е, Е. Они находятся в различных сочетаниях, например, CDE/cdE. Всего возможно 36 комбинаций.

### **Rh-положительная и Rh-отрицательная кровь:**

Если генотип конкретного человека кодирует состав белка хотя бы одного из антигенов С, D или Е, а эти белки встраиваются в мембрану эритроцитов, то кровь такого человека будет резус-положительной. Резус-отрицательная кровь будет только при генотипе cde/cde (rr) – гомозигота по рецессивному признаку, в этом случае не синтезируется ни один из белков-антигенов системы резус, и на мембране эритроцитов антигенов нет.

**Итак - если мембрана эритроцитов человека содержит один из антигенов системы резус, то его кровь считается резус-положительной (на практике резус-положительными считают лиц, имеющих на поверхности эритроцитов антиген D — сильный иммуноген, который встречается чаще других).**

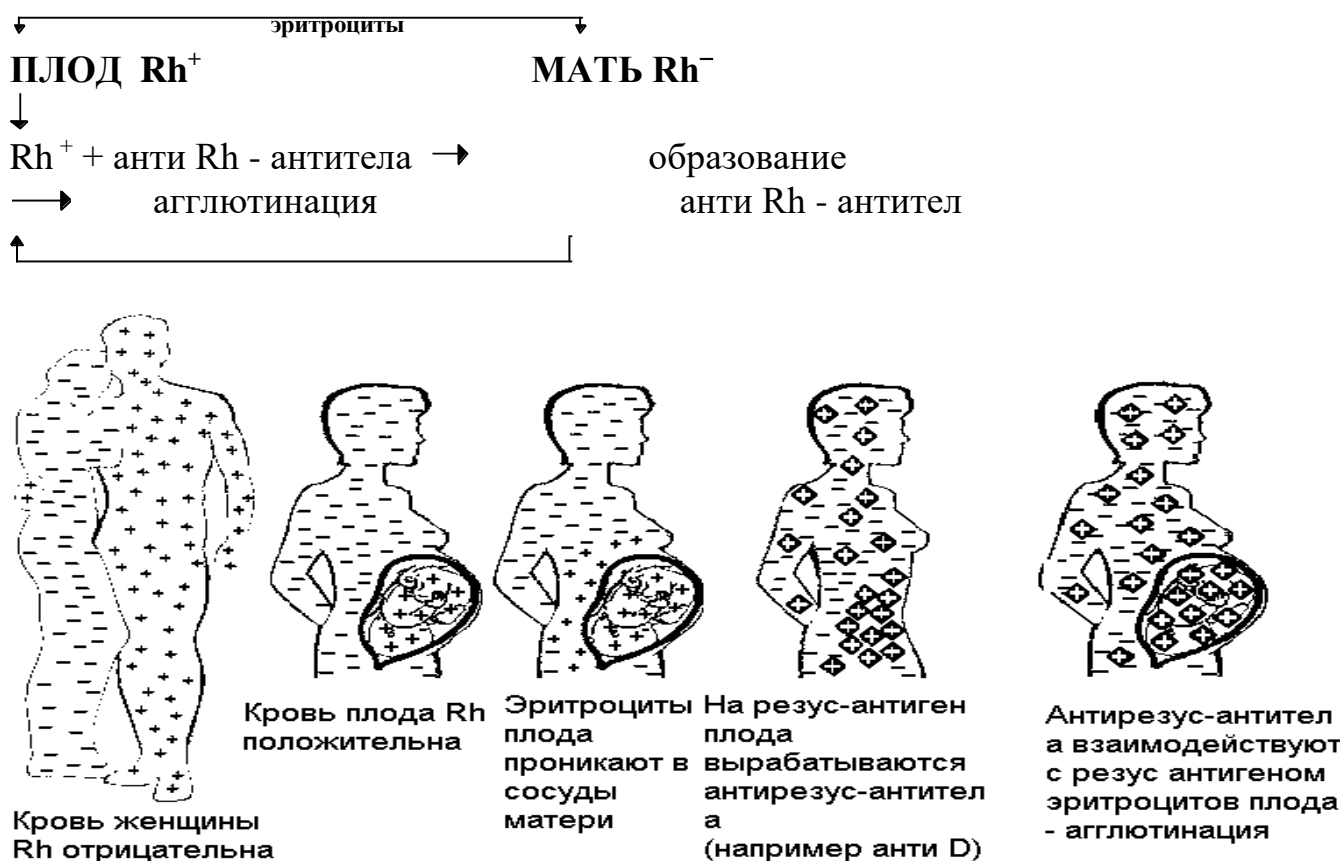
**Если мембрана эритроцитов человека не содержит ни одного антигена этой системы, то его кровь считается резус-отрицательной.**

Одно из различий между системами АВО и резус заключается в том, что в крови человека уже после первых месяцев жизни всегда содержатся агглютинины системы АВО, тогда как резус - агглютинины появляются **только после иммунизации – выработки антител в ответ на поступление в кровь антигенов.**

**Различают два вида резус - иммунизации.**

**ТРАНСПЛАЦЕНТАРНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ.** Если у женщины с  $Rh^-$  кровью развивается плод с  $Rh^+$  кровью, то эритроциты плода в некоторых случаях (воспалительные процессы, многоплодная беременность, физическая работа) могут проникать в кровь матери. Резус - антиген появляется в эритроцитах эмбриона с 3 - 4 месяцев жизни. Поскольку антигенов системы резус в крови матери нет, то антигены плода, расположенные на его эритроцитах, являются чужеродными и вызывают в организме матери выработку антител (агглютининов) к антигенам системы резус. Антител резус - антитела в силу своих малых размеров свободно проникают в организм плода, вступают в реакцию с антигенами эритроцитов плода и агглютинируют их. В результате у плода развивается гемолитическая желтуха, а ряде случаев, особенно при повторной беременности, развивается выкидыш (рис.19).

### Трансплацентарная резус-иммунизация



**Рис. 19 Трансплацентарная резус-иммунизация**

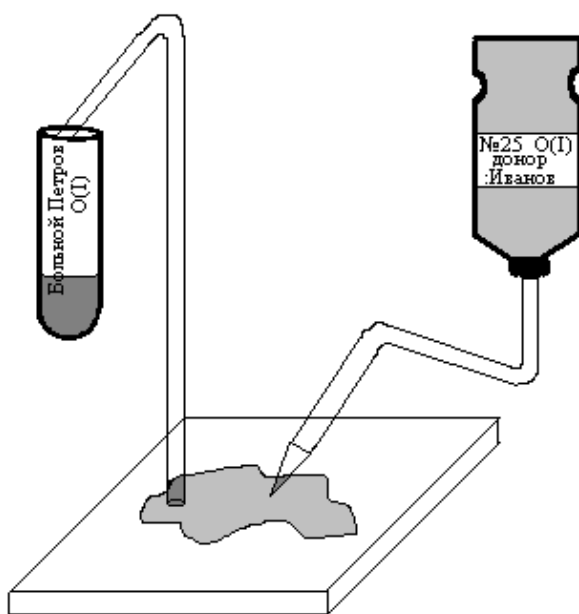
**ТРАНСФУЗИОННАЯ ИММУНИЗАЦИЯ** возможна при переливании крови донора с резус-положительной кровью реципиенту с резус-отрицательной кровью. При этом в крови реципиента образуются антирезус-антитела - агглю-

52

Поскольку основная причина трансфузионных осложнений (93%) – результат неправильного определения группы крови, существуют строгие инструкции по проведению этой процедуры.

### Правила переливания крови

1. Определить группу крови по системе АВ0 и резус *у реципиента и донора* вне зависимости от того, определялась ли она раньше или нет.
2. Определение группы крови проводится **только врачом**, переливающим кровь. На это отводится 30 минут.
3. Для определения группы крови используют **сыворотку двух серий** (или **цоликлон**), содержащую моноклональные антитела к соответствующим антигенам эритроцитов.
4. Обязательно проводится прямая **проба на индивидуальную совместимость** (рис.21) для исключения сенсибилизации к антигенам других групп. Она выполняется *in vitro*, берется плазма реципиента и кровь донора, смешиваются, и определяется наличие или отсутствие агглютинации.
5. Обязательно проводится проба на **биологическую совместимость**: реципиенту переливают 10-15 мл крови в течение 3-х минут, затем еще два раза вливают по 10 - 15 мл крови с интервалом в 3 минуты. Если реакция отсутствует, переливают оставшуюся кровь.



**Рис.21 Проба на индивидуальную совместимость**

### ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

Агглютиногены (Антигены)

Агглютинины (Антитела)

Агглютинация

Донор

Реципиент

Иммунизация

### Задания для самостоятельной работы

**I.** 1. Выполните работу "Определение скорости оседания эритроцитов".

В протоколе отметьте, чем и в каком соотношении разводится кровь. В выводах укажите нормальные величины СОЭ у мужчин и женщин и сравните с ними полученные результаты.

2. Составьте таблицу "Белки плазмы крови"

белки	количество в г/литр	основная функция

**II.** 1. Нарисуйте таблицу "Изоиммунная система АВО".

2. Выполните работу "Определение групповой принадлежности крови по системе АВО".

В протоколе отметьте, что используется для определения групп крови по системе АВО. Полученные результаты зарисуйте и сделайте обоснованный вывод о группе исследованной крови.

**III.** 1. Нарисуйте схему трансфузионной и трансплацентарной иммунизации антигеном системы резус.

2. Выполните работу "Определение резус - принадлежности крови" и укажите в протоколе, что используется для определения групп крови по системе резус. Сделайте вывод о резус-принадлежности исследованной крови.

### Ситуационные задачи

1. У реципиента и донора I группа крови, резус положительная. При пробе на совместимость произошла агглютинация. Перечислите возможные причины агглютинации.

2. Больному, укушенному ядовитой змеей, было произведено обменное переливание крови. Для чего? Перелитая кровь была той же группы и резус принадлежности, что и у больного, однако возникли явления гемотрансфузионной несовместимости. В чем причина?

3. Установлено, что донор и реципиент имеют АВ (IV) Rh<sup>-</sup> группу крови. Проба на индивидуальную совместимость дала реакцию агглютинации. Почему это могло произойти?

4. Определите, резус принадлежность исследуемой крови, если наблюдается реакция гемагглютинации антирезусной сыворотки. Обоснуйте ответ.

5. Больному произведено переливание крови в количестве 1200 мл. Группа крови донора и реципиента 0(I) Rh<sup>+</sup>. Развился трансфузионный шок. Почему?

6. Сделайте обоснованный вывод о группе исследуемой крови (система АВО), если реакция гемагглютинации отсутствует во всех трех каплях стандартных сывороток.

7. Реакция агглютинации произошла с сыворотками первой и второй групп крови. Определите группу крови. Объясните причину агглютинации.
8. Реакция агглютинации произошла с сыворотками первой и третьей групп крови. Определите группу крови. Объясните причину агглютинации.
9. Произведено переливание одногруппной по системе АВ0 крови. При повторном переливании развился гемотрансфузионный шок. Почему это могло произойти.
10. Установлено, что донор и реципиент имеют A(II), Rh<sup>+</sup> группу крови. Проба на индивидуальную совместимость дала реакцию агглютинации. Почему это могло произойти?
11. Человеку необходимо срочно перелить кровь и нет возможности определить ее резус-принадлежность. Какую кровь по системе **резус** безопасней перелить? Обоснуйте ответ.
12. Больному с резус-отрицательной кровью произведено первичное переливание резус-положительной крови донора. Через два года произведено повторное переливание резус-положительной крови. Какая разница в реакции крови при первичном и повторном переливании?
13. Реакция агглютинации произошла с сыворотками первой, второй и третьей групп. Определите группу крови. Объясните причину агглютинации.
14. Женщина с резус-отрицательной кровью беременна резус-положительным плодом. Беременность первая. Ребенок родился здоровым. Через несколько месяцев после родов по жизненным показаниям женщине была перелита одногруппная кровь, однако больная погибла при явления гемотрансфузионного шока. Что могло явиться причиной смерти?
15. Муж и жена имеют соответственно кровь 0 (I) и АВ (IV) группы. В деле по установлению отцовства ребенка оба утверждают, что данный ребенок не может быть их сыном, так как у него A(II) группа крови, а вот девочку имеющую кровь АВ(IV) группы, они готовы признать своей. Ваше мнение?
16. В семье трое детей, и все имеют кровь разной группы: A (II), B (III), АВ (IV). Могут ли они быть родными братьями и сестрами или нет?

Для студентов *ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА*

1. У новорожденного гемолитическая желтуха в результате резус-конфликта. Кровь какой группы Вы перельете ребенку, если у него группа крови B (III) Rh<sup>+</sup>?

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

1. Белковый состав крови: фракции белков, их количество и функции.
2. Кто открыл группы крови?
3. Какие агглютиногены относятся к системам АВ0, резус?
4. Что такое иммунные и естественные антитела?
5. Где содержатся агглютиногены и агглютинины?
6. Сколько групп крови имеет система АВ0, система резус?
7. Что содержится в стандартной сыворотке I, II, III групп крови?

8. Что содержится в стандартной сыворотке для определения группы крови по системе резус?
9. Что является действующим началом цоликлона – реактива для определения группы крови?
10. Какая группа крови у человека, если реакция агглютинации произошла в сыворотках I и II групп крови?
11. В стандартной сыворотке, содержащей антирезус-антитела, произошла агглютинация исследуемой крови. Какая группа крови у реципиента?
12. Почему, как правило, агглютинируются эритроциты донора, а не реципиента?
13. При каких условиях в крови образуются антирезус - антитела?
14. Перечислите и объясните механизмы резус - иммунизации.
15. Для чего и как проводятся прямая проба на индивидуальную совместимость донора и реципиента?
16. Для чего и как проводятся биологическая проба донора и реципиента?
17. Как называется реакция склеивания эритроцитов при смешивании крови разных групп?
18. Перечислите правила переливания крови.
19. Чем опасно переливание несовместимой крови.
20. Каковы первые признаки переливания несовместимой крови.

## **Тема 1.4 СВОЙСТВА ПЛАЗМЫ. СВЁРТЫВАЮЩАЯ И АНТИСВЁРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ**

### ***Вопросы к занятию***

1. Биологическое значение процесса свёртывания крови.
2. Общая характеристика факторов, участвующих в свёртывании крови. Их биохимическая природа, место образования, роль витамина К в их синтезе.
3. Механизм свёртывания крови:
  - фазы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза;
  - стадии коагуляционного гемостаза;
  - фибринолиз.
4. Противосвёртывающая система организма и ее взаимодействие со свёртывающей системой.
5. Роль эндогенных и экзогенных антикоагулянтов.

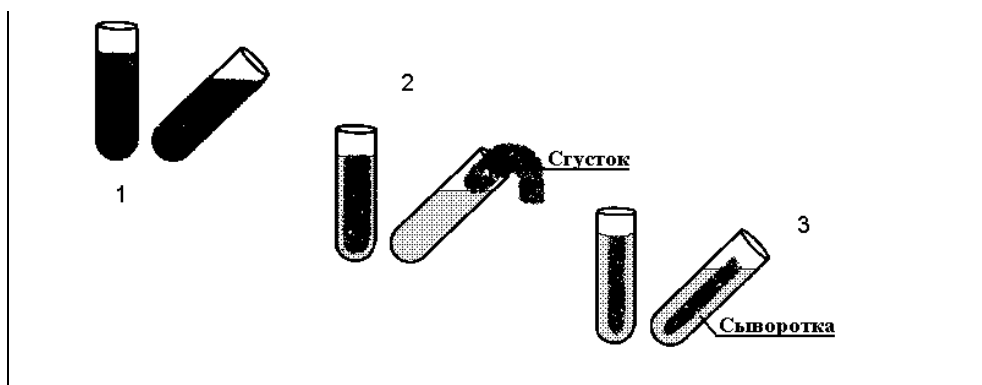
### Дополнительно для студентов педиатрического факультета

1. Особенности свёртывания крови у детей различного возраста.

## **МЕХАНИЗМЫ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ**

Биологическая система, обеспечивающая с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой предупреждение и купирование кровотечений, обозначается как система **гемостаза** (рис.22).





**Рис. 22 Различные состояния крови in vitro**

**1 Жидкая кровь, 2 Свернувшаяся кровь, 3 Ретракция сгустка**

Гемостаз осуществляется тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами:

1. Плазменными ферментными системами:

- свёртывающей,
- плазминовой (фибринолитической),
- калликреин–кининовой,
- комплемента;

2. Клетками крови, в первую очередь, тромбоцитами.

3. Стенками кровеносных сосудов.

### **ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ**

<b>I</b>	Фибриноген	<b>IX</b>	Антигемофильный глобулин В, Фактор Кристмаса, тромбопластический компонент плазмы
<b>II</b>	Протромбин	<b>X</b>	Фактор Стюарта-Прауэра
<b>III</b>	Тканевой тромбопластин	<b>XI</b>	Плазменный предшественник тромбопластина, антигемофильный фактор С
<b>IV</b>	$\text{Ca}^{2+}$	<b>XII</b>	Фактор Хагемана, фактор стекла, фактор контакта
<b>V – VI</b>	Проакцелерин, акцелератор-глобулин	<b>XIII</b>	Фибринстабилизирующий фактор, фактор Лаки-Лоранда, фибриназа
		<b>ВМК</b>	Фактор Фитцджеральда (высокомолекулярный кининоген) <sup>1</sup>
<b>VII</b>	Проконвертин	<b>Пре-Ка</b>	Фактор Флетчера (прекалликреин) <sup>1</sup>
<b>VIII</b>	Антигемофильный глобулин А	<b>Ка</b>	Калликреин

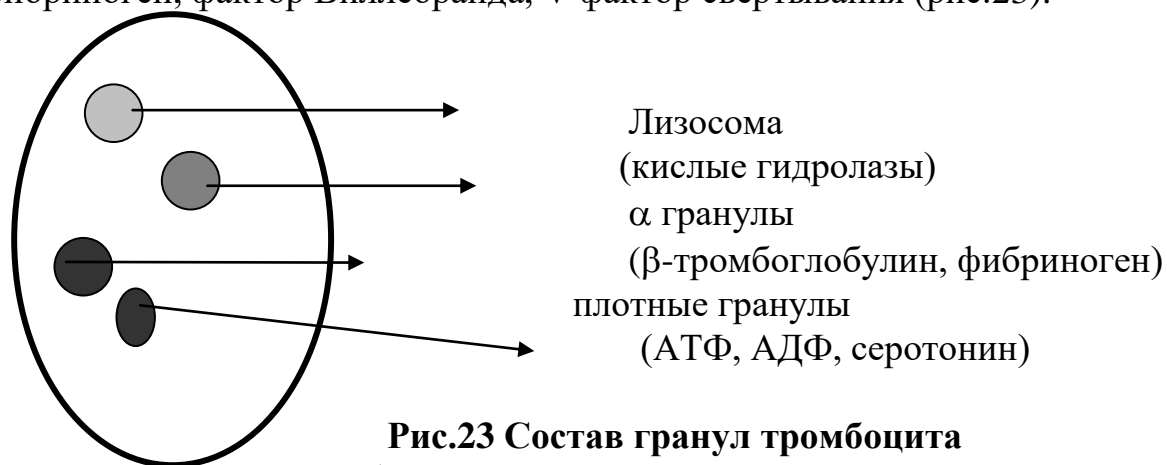
<sup>1</sup> – компоненты калликреин-кининовой системы

Плазменные факторы II, VII, IX, X являются витамин К-зависимые, образуются преимущественно в печени под влиянием витамина К. Витамин К синтезируется в толстой кишке. Важным источником образования и поступления в организм витамина К является микрофлора кишечника. При дисбактериозе может наблюдаться замедление свёртывания крови, спонтанные кровотечения. Плазменные факторы **I, III, IV, V, VIII, XI, XII, XIII** витамин К-независимые, для их синтеза витамин К не требуется.

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ

В гемостазе участвуют все клетки крови, особенно тромбоциты.

**Тромбоциты** - продуцируются в органах кроветворения гигантскими полиплоидными клетками. Тромбоцит имеет округлую или слегка овальную форму. Диаметр не превышает 2-3 мкм. В крови здоровых людей содержится  $170-350 \times 10^9/\text{л}$ . Продолжительность жизни тромбоцитов 7-10 дней. У тромбоцита нет ядра, но имеется большое количество гранул (до 200). Тромбоцит окружен двухслойной фосфолипидной мембраной, в которую встроены рецепторные гликопротеины (ГП), адренорецепторы, серотониновые рецепторы, рецепторы к производным пурина. К мембране тромбоцита прилегает аморфный белковый слой, получивший название «гликокаликс». Этот слой отличается более высоким, чем в плазме, содержанием ряда белков, в том числе факторов свёртывания крови, транспортируемых тромбоцитами в места остановки кровотечения. Из внутренних органелл тромбоцитов наиболее важны система микротрубочек, содержащих сократительный белок, и гранулярный аппарат. Из гранул наиболее важны плотные, содержащие АТФ, АДФ, серотонин, катехоламины и другие вещества, необходимые для реализации гемостатической функции тромбоцитов. В состав  $\alpha$  гранул входят  $\beta$ -тромбоглобулин, антигепариновый фактор, фибриноген, фактор Виллебранда, V фактор свёртывания (рис.23).



**Рис.23 Состав гранул тромбоцита**

При активации тромбоцитов содержимое гранул выходит из клеток и принимает участие в процессе агрегации и образования в сосуде гемостатической пробки.

## **Роль фактора фон Виллебранда**

**Фактор фон Виллебранда (vWF, ффВ)** – синтезируется клетками эндотелия и мегакариоцитами. Ген, кодирующий ффВ, расположен в 12-й хромосоме. Первичный генный продукт – это протеин из 2813 АК, содержащий сигнальный пептид из 22 АК (препептид), большой пропептида из 741 АК и зрелую субъединицу ффВ из 2050 АК. ффВ секретируется из клеток посредством основного (конститутивного) пути и регулируемого пути. Последний используется для быстрого стимул-индуцированного высвобождения (например, при действии десмопрессина, связывающегося с V2-рецептором на эндотелиальных клетках) из специализированных запасующих органелл эндотелиальных клеток (тельца Weibel-Palade). Только эти тельца в эндотелии и  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов содержат полностью функциональные молекулы ффВ.

**Физиологическая роль ффВ:** он необходим для адгезии тромбоцитов к субэндотелию, когезии тромбоцит-тромбоцит, а также их агрегации в сосудах с повышенным напряжением сдвига. Адгезия вызывается взаимодействием области A1-домена ффВ с GPIb-IX-V тромбоцитарным рецептором. Предполагается, что высокое напряжение сдвига способно активировать A1-домен ффВ посредством растяжения мультимеров ФФВ до нитчатой формы. Агрегация тромбоцитов внутри растущей гемостатической пробки вызывается взаимодействием со вторым рецептором на тромбоцитах (GPIIb-IIIa, или интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3), который после активации связывается с ффВ и фибриногеном, рекрутируя больше тромбоцитов в пробку.

ффВ – переносчик фактора VIII в плазме, он защищает фVIII от протеолитической деградации, увеличивая его полупериод жизни в циркуляции и локализуя его в месте повреждения сосуда. Каждый мономер ффВ имеет один связывающий домен, который способен связывать одну молекулу фVIII. *При недостатке фактора Виллебранда развивается болезнь Виллебранда, распространённая коагулопатия.*

## **Роль гликопротеиновых рецепторов (GP) мембраны тромбоцита.**

Важную роль в адгезии и агрегации играют гликопротеиновые рецепторы мембраны тромбоцита. Они обеспечивают контакт с различными веществами, участвующими в регуляции функции тромбоцитов, и белками адгезии. Первая большая группа рецепторов – это **интегрины**, большой класс адгезивных и сигнальных молекул. Всего на поверхности тромбоцита выделяют три семейства интегринов ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3), суммарно состоящих из 6 белков. Рассмотрим самые главные из них.

### Главные интегрины тромбоцитов и их значение

Название	Семейство	Функция
$\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GPIIb-IIIa)	$\beta 3$	Единственный интегрин, встречающийся только на тромбоцитах. Один тромбоцит содержит от 50 до 80 тыс. таких интегринов. <b>Необходим для агрегации тромбоцитов.</b> При его отсутствии развивается <i>тромбастения Гланцманна</i> .
$\alpha 2\beta 1$ (GPIa-IIa)	$\beta 1$	<b>Главный рецептор адгезии к коллагену.</b> От 2 до 4 тыс. на поверхности тромбоцита.
$\alpha 5\beta 1$	$\beta 1$	Рецептор к фибронектину
$\alpha 6\beta 1$	$\beta 1$	Рецептор к ламинину

Вторая большая группа – это **семейство рецепторов, богатых лейциновыми повторами (LRR)**. В неё входит комплекс **GPIb-IX-V** мембраны тромбоцитов. Число таких комплексов достигает 50 тыс. Он необходим для адгезии тромбоцитов в сосудах с высоким давлением сдвига. При его отсутствии или недостатке развивается *синдром Бернара-Сулье*. Вторая группа – **Toll-подобные рецепторы**, участвующие в осуществлении тромбоцитами защитной функции.

Третья большая группа – это **семейство рецепторов, связанных с G-белком (GPCR)**, обширно представленных на поверхности тромбоцита.

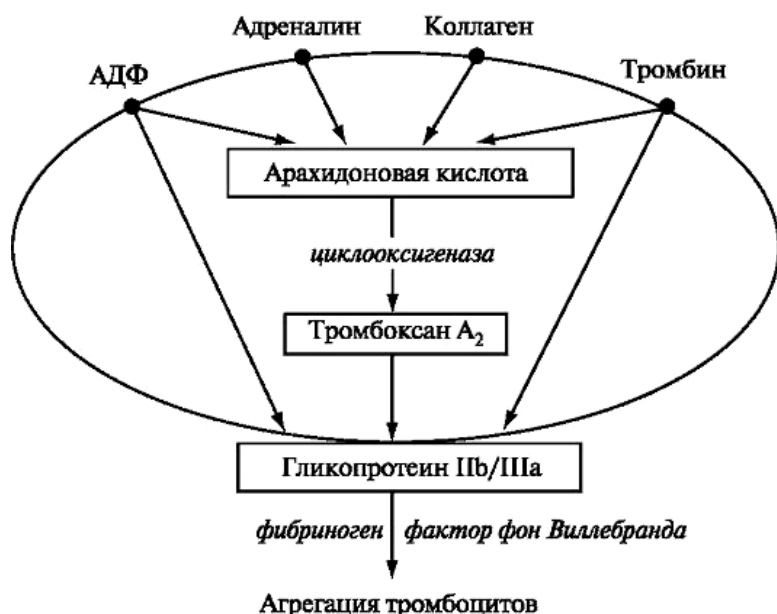
### Рецепторы семейства GPCR и их функция

Вещество	Обозначение рецепторов	Функция
Тромбин	PAR1 (protease activation receptor1)	Тромбин – один из важнейших регуляторов функции тромбоцитов.
АДФ	P2Y <sub>1</sub> и P2Y <sub>12</sub>	Аутокринный регулятор функции тромбоцитов.
Тромбоксан	A-тип TXA/PgH <sub>2</sub>	Необходим для аутокринной амплификации активированных тромбоцитов при действии первичных агонистов.
Простаглицлин	PgI <sub>2</sub> - рецептор	Связывает простаглицлин из эндотелиальных клеток, поддерживая тромбоциты в состоянии покоя.

Фактор активации тромбоцитов	PAF-рецептор	Активно изучаются как перспективные фармакологические мишени
Вазопрессин	V1a - рецептор	Влияние вазопрессина приводит к быстрой активации тромбоцитов. Уровень активации зависит от уровня аденозина.
Аденозин	A2-рецептор	Ингибитор активности тромбоцитов.
Серотонин	5-НТ <sub>2a</sub>	Аутокринный регулятор, содержащийся в плотных гранулах, активация рецепторов приводит к увеличению уровня Са в цитоплазме.

Ещё одна группа - **семейство иммуноглобулиновых рецепторов**. Среди них большее значение имеет **GPVI**, один из главных рецепторов к коллагену.

При повреждении сосуда высвобождается тромбин, АДФ, обнажается коллаген. Эти факторы активируют фосфолипазы плазматической и гранулярной мембран, что приводит к высвобождению арахидоновой кислоты, которая метаболизируется циклооксигеназой с образованием тромбоксана (ТхА<sub>2</sub>). Это способствует повышению кальция внутри клетки, что имеет ключевое значение для активации **GPIIb-IIIa** рецептора и высвобождению содержимого гранул: серотонина, АТФ, АДФ и др. Небольшое количество серотонина может привести к усилению агрегации. Эффект реализуется угнетением активности базовой и стимулированной аденилатциклазы, что вызывает агрегацию, снижая уровень цАМФ (Рис. 24)



**Рис. 24 Единые механизмы влияния на тромбоциты различных факторов активирующих их агрегацию**

При качественных дефектах тромбоцитов (тромбоцитопатиях) многие виды кровоточивости обусловлены нарушением «реакции высвобождения» этих гранул.

## ОСНОВНЫЕ ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ФАКТОРЫ

Фактор 3 - частичный тромбопластин

Фактор 4 - антигепариновый

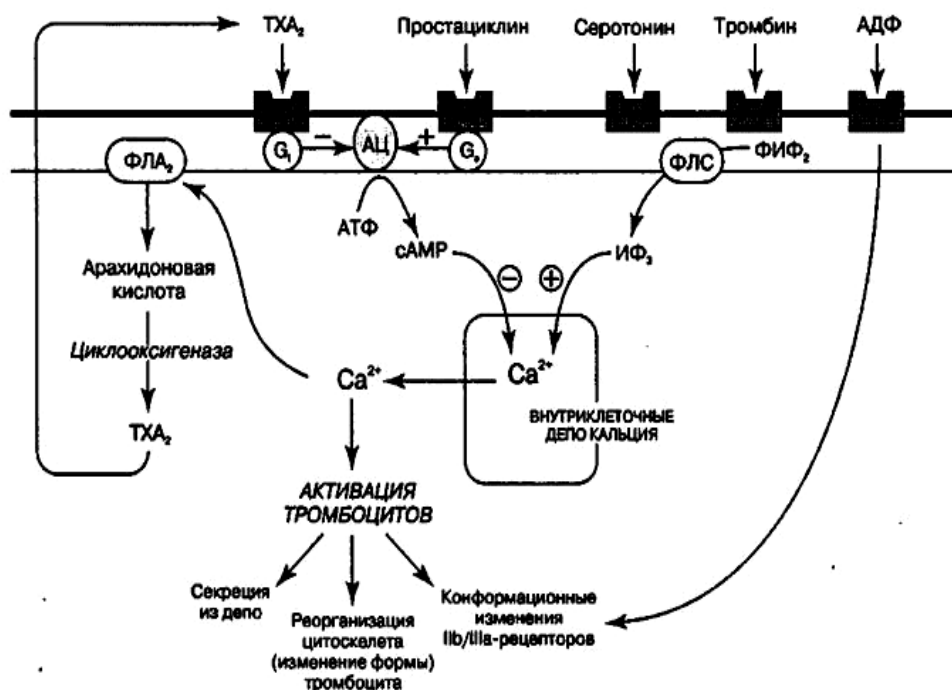
Фактор 5 - фибриноген тромбоцитов

Фактор 6 - тромбостенин - контрактильный белок, аналог актомиозина

Фактор 10 - серотонин - вазоконстрикторный фактор, а также активатор агрегации тромбоцитов.

Основная функция тромбоцитов – участие в процессе гемостаза.

Кроме этого, тромбоциты принимают участие в защите организма от чужеродных белков, то есть обладают фагоцитарной активностью. Тромбоциты осуществляют транспорт веществ, необходимых для сохранения сосудистой стенки - ангиотрофическая функция. Они участвуют в процессах роста сосудов (ангиогенез), воспаления. Тромбоциты рассматриваются в качестве модельного объекта центральных пресинаптических окончаний. Серотонин, как нейромедиатор в структурах головного мозга может принимать участие в формировании множества поведенческих и эмоциональных проявлений. Серотониновые механизмы контролируют формирование двигательных актов, играют заметную роль в пищевом, половом, исследовательском поведении, определяют поддержание суточных и циркадных ритмов физиологических процессов. Механизмы влияния различных биологически активных веществ на внутритромбоцитарные процессы представлены на рис. 25



**Рис.25 Влияние различных биологически активных веществ на систему вторичных посредников и внутритромбоцитарные процессы, сопровождающиеся изменением конформации тромбоцитов и изменением их агрегационных свойств**

Таким образом, тромбоциты нельзя рассматривать только как клетку, принимающую участие в процессе гемостаза. Функционирование этих клеток тесно связано со многими физиологическими процессами, протекающими в организме.

Различают сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и процесс свёртывания крови – коагуляционный гемостаз. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз обозначают как «первичный», а процесс свёртывания крови - «вторичный». **Оба этих процесса взаимно индуцируют друг друга и функционируют сопряженно.**

Остановка кровотечения из мелких кровеносных сосудов занимает 3- 4 минуты. **Остановка кровотечения** происходит в 3 этапа.

1. Сначала происходит сокращение просвета кровеносного сосуда.

2. Далее в повреждённом участке сосуда тромбоциты прикрепляются к стенке сосуда и, наслаиваясь друг на друга, образуют тромбоцитарную гемостатическую пробку (**белый тромб**). Эти события (изменение формы кровяных пластинок, их адгезия и агрегация) обратимы, так что слабо агрегированные тромбоциты могут отделяться от гемостатических тромбоцитарных пробок и возвращаться в кровоток.

3. Наконец, растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин, который формирует прочную трёхмерную сеть, в петлях которой расположены клетки крови, в том числе и эритроциты; это фибриновый — **красный тромб** (рис.26). Обратим внимание на то, что образование фибрина, необходимого для окончательного формирования тромба происходит в результате процессов коагуляционного гемостаза.

Важную роль в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе принимают производные арахидоновой кислоты - простагландин  $I_2$  ( $Pg I_2$ , простациклин) и  $TxA_2$ .

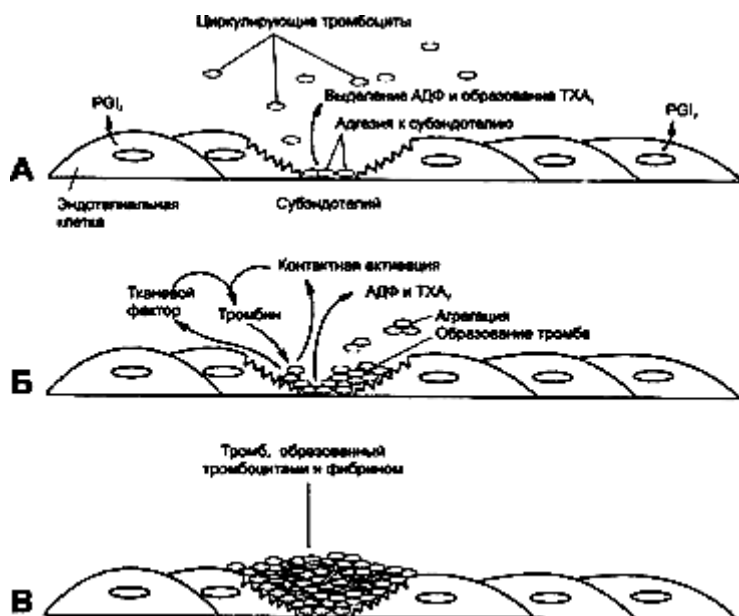


Рис. 26 Образование тромба

## СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

### Повреждение сосуда

#### Реакция

#### Механизм

- |  |   |
|--|---|
| 1. Рефлекторный спазм поврежденных сосудов | Увеличение тонуса симпатической НС, освобождение адреналина, норадреналина, серотонина, тромбоксана.                                      |
| 2. Адгезия тромбоцитов (Тр)                | Выделение АДФ из эритроцитов и травмированных сосудов → активация Тр → Тр <sup>а</sup> + фактор Виллебранда → прилипание к стенке сосуда. |
| 3. Обратимая агрегация Тр                  | Освобождение АТФ, тромбоксана, образование белковых мостиков между тромбоцитами и стенкой сосуда.   |
| 4. Необратимая агрегация Тр                | Дополнительное освобождение АДФ, адреналина, норадреналина, тромбоксана → вторичная агрегация → образование тромбина → сети фибрина.      |
| 5. Ретракция сгустка                       | 5. Освобождение тромбоцитарного фактора 6 (тромбостенина).  |

<sup>а</sup> – активная форма фактора

## КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

Свёртывание крови - каскадный ферментный процесс, в котором принимают участие белки-протеазы, неферментные белковые акцелераторы процесса и конечный субстратный белок - фибриноген.

При повреждении крупных кровеносных сосудов (артерий, вен) также происходит образование тромбоцитарной пробки, но она не способна остановить кровотечение, основное значение в этом процессе принадлежит свёртыванию крови, сопровождающемуся в конечном итоге образованием плотного **фибринового сгустка**.

Важной особенностью гемокоагуляционного каскада является то, что активация и взаимодействие факторов свёртывания крови происходит всегда на свободных плазмменных фосфолипидных мембранах. От момента запуска до конечного этапа каскадного процесса происходит наращивание числа последовательно активируемых молекул. Так, например, одна молекула фактора IXa активирует несколько десятков фактора X, а одна молекула Xa множество молекул фактора II.



Прежде чем подробно рассматривать механизмы коагуляционного гемостаза, составим простую схему основных событий: на первой стадии образуется **протромбиназа**, во второй стадии из плазменного фактора протромбина под действием протромбиназы образуется **тромбин** – это ключевой этап коагуляции. Третья стадия – образование из фибриногена под действием тромбина **фибрина**. Тромбоциты высвобождают фибриноген в дополнение к уже присутствующему в плазме в норме. Фибрин образует плотную фиброзную прокладку, к которой прикрепляется всё больше тромбоцитов и других клеток крови. Таким образом, на каждом этапе активируется фермент для следующего этапа реакции. На схеме, представленной ниже, обозначены плазменные факторы, необходимые для протекания реакций коагуляции.

**Ретракция фибринового сгустка.** Сгусток крови, или фибриновый гель — прикреплённая к повреждённой поверхности сосудов трёхмерная сеть фибриновых волокон, в которой находятся клетки крови, кровяные пластинки и сыворотка крови. В течение десятков минут после образования сгустка происходит его ретракция (сжатие), в результате которой из фибринового геля удаляется его жидкая часть (сыворотка), т.е. сгусток крови становится плотным тромбом. Ретракция кровяного сгустка предупреждает полную закупорку сосудов, создавая возможность восстановления кровотока.

#### Коагуляционный гемостаз

Реакция	Механизм
I стадия	<p><b>Образование протромбиназы</b></p> <p>Повреждение сосуда, активация XII фактора</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Освобождение тканевого тромбопластина</p> <p>↓ <math>\text{Ca}^{2+}</math> VII ↓ V, X</p> <p>Тканевая протромбиназа</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Разрушение тромбоцитов и эритроцитов</p> <p>Освобождение кровяного тромбопластина</p> <p>↓ XII + XI IX + VIII + <math>\text{Ca}^{2+}</math> X + V + <math>\text{Ca}^{2+}</math></p> <p>Кровяная протромбиназа</p> </div> </div>

II стадия	<b>Образование тромбина</b> $\text{Протромбин} \xrightarrow{\text{Ca}^{2+}, \text{V}, \text{X}} \text{Тромбин}$
III стадия	<b>Образование фибрина</b> $\text{Фибриноген} \xrightarrow{\text{Тромбин}} \text{Фибрин} \xrightarrow[\text{Фибрин I}]{\text{XIII, Ca}^{2+}} \text{Фибрин I}$
IV стадия	<b>Ретракция сгустка</b> $\text{Тромбостенин А и М тромбоцитов} + \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{уплотнение тромба}$
V стадия	<b>Фибринолиз</b>

**Судьба тромба.** Тромб первоначально выступает в просвет сосуда, но позже он сокращается (ретракция тромба) и уплотняется. По мере заживления стенки сосуда тромб удаляется при помощи **плазмина**. Этот процесс называется фибринолиз. Тромб может раствориться в течение нескольких дней после образования. При фибринолизе — ферментативном расщеплении волокон фибрина — образуются растворимые пептиды

Плазмин образуется из плазминогена, синтезируемого в печени, который активируется факторами, представленными на схеме. Дополнительно из гранул тромбоцитов выделяются ферменты, разрушающие тромб. Стенка сосуда восстанавливается благодаря пролиферации ГМК и фибробластов, накоплению нового соединительнотканного матрикса, восстановлению эндотелия.

## МЕХАНИЗМЫ ФИБРИНОЛИЗА

Плазминоген (PLG) превращается в активную сериновую протеазу, плазмин (PN), посредством тканевого активатора плазминогена (t-PA, ТПА) или урокиназы (u-PA). Активность ТПА усиливается его соединением с плазминогеном посредством лизиновых остатков на фибрине, содержащегося в тромбе. u-PA действует независимо от фибрина. ТПА и u-PA могут быть заблокированы ингибитором активатора плазминогена 1 (PAI-1), их главным физиологическим регулятором. Соединяясь с фибрином, плазмин защищается от своего главного ингибитора,  $\alpha 2$ -ингибитор плазмина ( $\alpha 2$ -PI). Связанный плазмин разрушает поперечно-сшитый фибрин, образуя продукты распада растворимого фибрина (FDP) (рис. 27, 28).

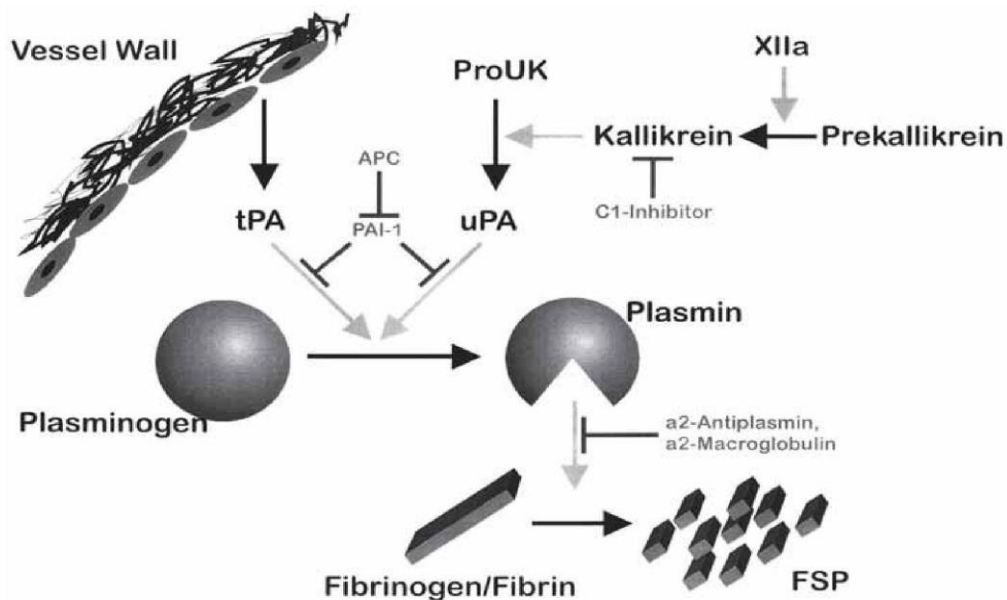
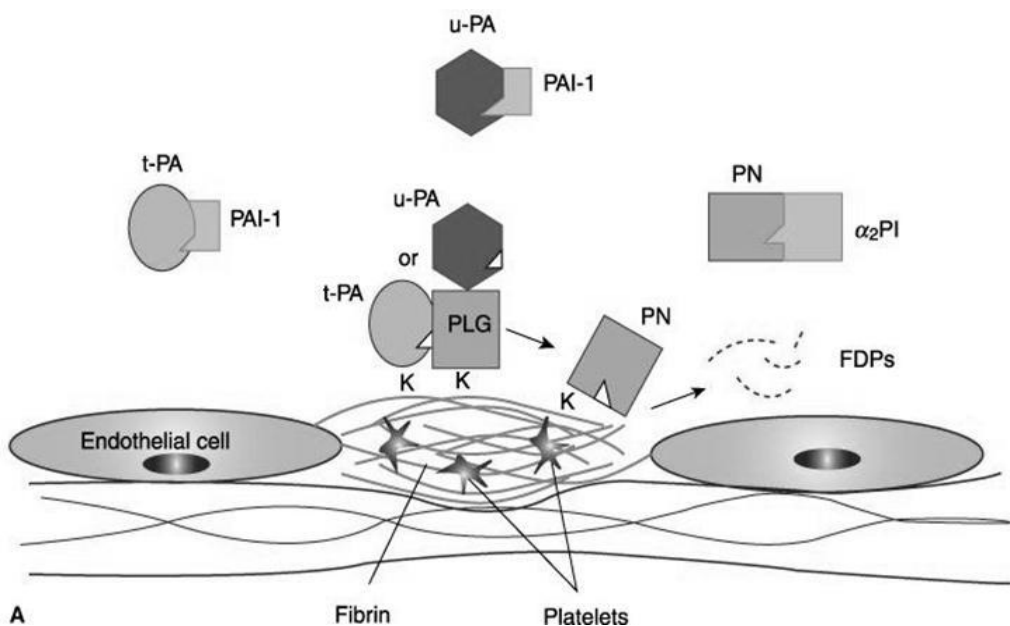


Рис.27, 28 Схема фибринолиза

**Плазминоген** — неактивный профермент плазмина — синтезируется в печени, почках и костном мозге. **Плазмин** образуется из плазминогена под влиянием активаторов — тканевого активатора плазминогена, урокиназы, стрептокиназы, фактора XIIa, калликреина. Активность плазмина подавляют ингибиторы сериновых протеаз  $\alpha_2$ -антиплазмин,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_1$ -антитрипсин, комплекса «антитромбин–гепарин». **Тканевый активатор плазминогена** — протеолитический фермент, содержащийся в эндотелии сосудов — превращает плазминоген в плазмин. Абсорбированный на фибриновом сгустке плазминоген под действием активаторов превращается в плазмин, а плазмин гидролизует фибрин с образованием растворимых пептидов.

Физиологическая роль плазминогена установлена подробно на плазминоген-дефектных мышцах. Оказалось, что они имеют **предрасположенность к тромбозу**, со спонтанными тромбами в печени, желудке, толстой кишке, прямой кишке, лёгких, поджелудочной железе.

Известна роль плазмина как **ремоделятора тканей**. Мембранные протеины, такие как тромбоспондин, ламинин, фибронектин, фибриноген разрушаются плазмином *in vitro*, наводя на мысль о подобной роли плазмина при воспалении, опухолевой инвазии, эмбриогенезе, овуляции, развитии нервной ткани и активации прогормонов. Плазмин также активирует металлопротеиназы, усиливая разрушение протеинов матрикса, такие как коллагены, ламинин, фибронектин, витронектин, эластин и др. Плазмин способен активировать факторы роста различных тканей.

#### Фибринолитические протеины:

Свойство	Плазминоген	Тканевой активатор плазминогена	Урокиназа
Мол. масса	92 000	72 000	54 000
АК	791	527	411
Хромосома	6	8	10
Место синтеза	Печень	Эндотелий	Эндотелий, почки
Период полужизни	48 ч	5 мин	8 мин

#### Главные ингибиторы плазмина

Свойство	$\alpha$ 2-ингибитор плазмина	Ингибитор активности плазмина-1	Ингибитор активности плазмина-2
Мол.масса	70 000	52 000	60 000
АК	452	402	393
Хромосома	18	7	18

Место синтеза	Печень, почки	Эндотелий, моноциты/макрофаги, гепатоциты, адипоциты	Плацента, моноциты/макрофаги, опухолевые клетки.
Специфичность	Плазмин	УПА = ТПА	УПА > ТПА

*Знание о механизмах фибринолиза имеет важное клиническое значение. Фибринолитическая терапия впервые была предложена для лечения острого миокарда инфаркта Флетчером в 1958. Сейчас активно используется при инфаркте миокарда, инсульте, окклюзивной периферической сосудистой болезни, тромбозе глубоких вен, лёгочной эмболии.*

### **Примеры фибринолитической терапии.**

<b>Агент (Режим)</b>	<b>Источник</b>	<b>Антигенность</b>	<b>Период полужизни (мин)</b>
<i>Стрептокиназа (инфузия)</i>	<i>Стрептококк</i>	+	20
<i>Урокиназа (инфузия)</i>	<i>Культура клеток</i>	-	15
<i>Альтеплаза (ТАП) (инфузия)</i>	<i>Рекомбинант.</i>	-	5
<i>Анистреплаза (болюс)</i>	<i>Стрептококк + продукт плазмы</i>	-	70
<i>Ретеплаза (двойной болюс)</i>	<i>Рекомбинант.</i>	-	15
<i>Тенектеплаза (болюс)</i>	<i>Рекомбинант.</i>	-	15

### **Антифибринолитическая терапия.**

*Существуют два основных средства антифибринолитической терапии – ε-аминокапроновая кислота (ЭАКК) и транексамовая кислота. Оба они являются синтетическим аналогами лизина. Известно, что фибринолиз усиливается при связывании плазминогена с остатками лизина на фибрине, и эти*

*средства тормозят фибринолиз, конкурентно блокируя это связывание. Транексамовая кислота в 10 раз более сильна, чем ЭАКК, из-за более высокой аффинности. Период полужизни короток 2-4 часа, а потому они должны назначаться часто.*

### **Эндогенные антикоагулянты**

В крови постоянно присутствуют вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов и образованию тромбов, эти вещества называются первичными антиагрегантами и антикоагулянтами, их присутствие уравнивает активность свёртывающей и противосвёртывающей систем организма. Однако при активации тромбообразования в ответ на повреждения сосудов, и параллельно этому процессу в крови появляются дополнительные факторы антикоагуляции. Эти вещества называются вторичными антиагрегантами и антикоагулянтами, их присутствие сдерживает активность тромбообразования. В таблице представлены основные из этих веществ, обратите внимание на то, что каждой стадии образования тромба соответствуют свои противодействующие механизмы.

Вещества	Механизм действия
<b>Антиагреганты</b>	
1.Первичные: а) NO б) простациклин в) CD39 (эктонуклеотидаза)  2.Вторичные: продукты фибринолиза	Ингибируют процесс агрегации. а) NO ингибирует адгезию тромбоцитов к эндотелию, активацию тромбоцитов и их агрегацию. б) Простациклин тормозит активацию тромбоцитов, вызванную тромбином, коллагеном, тромбоксаном A <sub>2</sub> . в) Компонент эндотелия, активируемый АДФ и АТФ, которые он быстро расщепляет до АМФ.

<b>Антикоагулянты</b> <b>1. Антитромбопластины и антипротромбиназные вещества</b>	
1.Первичные: а) Ингибитор тканевого (внешнего) пути свёртывания (TFPI) б) Аннексин V в) Протеины C, S, тромбомодулин  2.Вторичные: а) XII <sup>a</sup> , IX <sup>a</sup> , VII <sup>a</sup> . б) продукты фибринолиза.	Ингибируют I стадию свёртывания, обладая антитромбопластическим и антипротромбинарным действием. а) TFPI способен блокировать комплекс «ТФ-VIIa» и фXa. б) Аннексин V блокирует отрицательно заряженные фосфолипиды клеточных мембран, благодаря чему не происходит прикрепление к ним факторов свёртывания IXa, Xa и др. в) Комплекс PtCa+PtS расщепляют фактор V и VIII. Один из основных механизмов поддержания жидкого состояния крови.
<b>2. Антитромбины</b>	
1.Первичные: а) гепарин (в комплексе с антитромбином III). б) Антитромбин II в) α <sub>2</sub> -Макроглобулин (антитромбин IV)  2. Вторичные: а) фибрин (антитромбин I). б) продукты фибринолиза	Ингибируют II стадию свёртывания, связывая тромбин.
<b>3. Антифибрины</b>	
1. Гепарин 2. Ингибитор самосборки фибрина 3. Плазмин	Препятствуют образованию фибрина или вызывают его лизис.
<b>4. Вещества, влияющие на ретракцию сгустка</b>	
1.Первичные: гепарин	Уменьшает скорость ретракции сгустка.
<b>5. Вещества, влияющие на фибринолиз</b>	
1.Первичные: а) гепарин б) протеин C 2.Вторичные: пептиды	Усиливает фибринолиз путем ингибирования фXIII, активируя плазминоген Активирует фибринолиз. Ускоряют фибринолиз.

Между свёртывающей и противосвёртывающей системами существует так называемая обратная связь: активированные факторы свёртывания крови запускают в действие противосвёртывающие механизмы, к ним относятся, например, факторы свёртывания IX<sup>a</sup>, X<sup>a</sup>, XII<sup>a</sup>, фибрин. Особенно сильным стимулятором антисвёртывающей системы является тромбин. Появление его в крови способствует выбросу тучными клетками гепарина.

**Антитромбин III** — наиболее сильный ингибитор свёртывания крови; на его долю приходится до 80% антикоагулянтной активности крови. Этот ингибитор инактивирует сериновые протеазы тромбин, факторы IX<sup>a</sup>, X<sup>a</sup>, XII<sup>a</sup>, калликреин, плазмин и урокиназу. Также способен вызывать диссоциацию комплекса «ТФ-VIIa», являясь ингибитором внешнего пути образования протромбиназы.

Гепарин синтезируется в тучных клетках.

- Сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты
- Образуется тучными клетками в печени, лёгких, слизистой кишечника.
- Для медицинских целей выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из лёгких крупнорогатого скота
- Представляет из себя смесь фракций с различной длиной полисахаридной цепочки и различной молекулярной массой от 3000 до 40000 Д
- Удлиняет время свёртывания, снижает уровень липидов в крови (активация липопротеинлипазы – гидролизует триглицериды)
- Подавляет пролиферацию гладких миоцитов

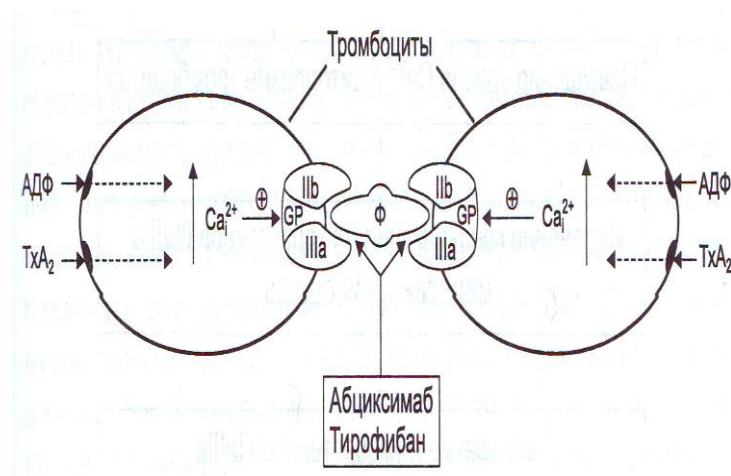
В присутствии гепарина повышается сродство мощного антикоагулянта антитромбина III к сериновым протеазам крови. После образования комплекса «антитромбин III–гепарин–фермент» гепарин освобождается из комплекса и может присоединяться к другим молекулам антитромбина. Гепарин образует комплексы с тромбином и фибриногеном, выключая их из реакции свёртывания.

**Экзогенные антикоагулянты** – вещества, с помощью которых можно затормозить процесс свёртывания крови. Некоторые используются только для стабилизации взятой крови, в пробирках (лимоннокислый натрий), некоторые назначаются для приема внутрь.

<b>Вещества</b>	<b>Механизм действия</b>
1. Гирудин (вещество, секретируемое медицинскими пиявками).	1. Ингибирует III стадию свёртывания, блокируя тромбин.
2. Лимоннокислый натрий, щавелевокислый натрий.	2. Ингибируют все стадии, связывая ионы кальция.
3. Производные кумарина.	3. Уменьшают синтез протромбина 6, фибриногена и других факторов свёртывания.



В клинической практике, например при комплексном лечении больных ИБС, широко используются антиагреганты, влияющие на процесс спонтанной агрегации тромбоцитов, за счет блокады гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (Рис. 29)



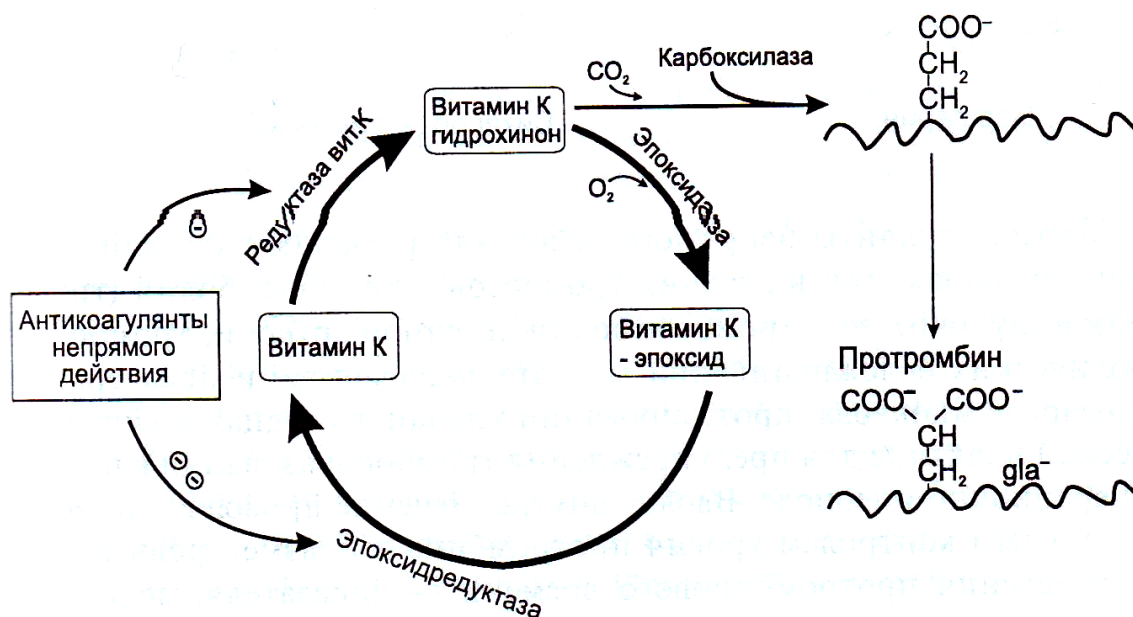
**Рис. 29 Механизмы влияния блокаторов гликопротеиновых рецепторов на агрегацию тромбоцитов**

### Вещества, способные изменять функцию тромбоцитов

Название группы	Примеры	Механизм
Нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs)	Аспирин, индометацин, ибупрофен, сулиндак, напроксен, фенилбутазон	Аспирин <b>необратимо</b> ингибирует ЦОГ-1 ТБЦ, поэтому необратимо блокирует функцию ТБЦ на срок их жизни (7-10 дней).
Тиенопиридины	Тиклопидин, клопидогрель	Ингибируют АДФ-рецептор-опосредованную активацию тромбоцитов
GP IIb-IIIa-антагонисты	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан	Блокируют GP IIa-IIIb рецепторы тромбоцитов
Вещества, увеличивающие уровень цАМФ или цГМФ	Простациклин, илопрост, дипирадамол, теofilлин, оксид азота, донаторы оксида азота	Блокируют активацию тромбоцитов и их агрегацию.

При комплексном лечении больных с повышенной свёртываемостью крови также достаточно широко и эффективно используются антикоагулянты непрямого действия, которые оказывают опосредованное влияние на процессы свёртывания крови. Эти препараты ингибируют в печени синтез белков плазмы крови, зависимых от витамина К - IIa (тромбин), IXa и Xa (а также IXa и XIIa)

- Витамин К (ВК) необходим для образования функционально полноценных факторов, т.к. выполняет роль кофермента в реакциях  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глутаминовых кислот
- Коферментную активность проявляет восстановленная форма ВК – гидрохинон.
- В процессе карбоксилирования ВК гидрохинон окисляется с образованием неактивного ВК-эпоксида
- Антикоагулянты непрямого действия препятствуют восстановлению неактивного ВК-эпоксида в активный ВК-гидрохинон под действием эпоксидредуктазы и DT-диафоразы, ингибируя эти ферменты (Рис. 30)



**Рис.30 Механизмы действия на систему гемостаза антикоагулянтов непрямого действия**

Таким образом, циркулирующая кровь имеет все факторы, необходимые для образования тромба, однако в естественных условиях она остается жидкой. Это объясняется рядом причин.

1. Гладкая поверхность эндотелия сосудов предотвращает активацию фактора Хагемана и агрегацию тромбоцитов.
2. Тонкий слой растворенного фибрина покрывает стенку сосуда и адсорбирует активные факторы свёртывания.
3. Отрицательный заряд стенки сосудов и форменных элементов отталкивает клетки крови от сосудистых стенок.
4. Большая скорость кровотока препятствует созданию высокой концентрации факторов гемокоагуляции в одном месте.
5. Кровь содержит естественные антикоагулянты

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Концентрация **прокоагулянтов** (факторов свёртывания) в период внутриутробной жизни человека очень низка. Так фибриноген в крови эмбриона появляется только на 16-20 неделе беременности (0,6 г/л, у взрослых – 3 г/л), протромбин – на 21-22 неделе.

**Противосвёртывающая** система в организме эмбриона формируется еще позднее (23-24 недели). В то же время концентрация ее некоторых компонентов повышена. Например, содержание гепарина у 6-месячного плода выше, чем у новорожденного и взрослого. Таким образом, эмбриональная кровь до 5 месяцев не образует сгустка.

Начиная с 6 месяца, содержание прокоагулянтов постепенно нарастает и, соответственно, появляется способность к свёртыванию.

У новорожденных время свёртывания крови по сравнению с взрослыми замедленно и составляет 2 - 3 минуты (начало свёртывания) и 3 - 5 минут (конец свёртывания). Однако к 7 дню оно уменьшается и становится равным уровню взрослых: 1 - 2 и 2 - 4 минуты (соответственно, начало и конец свёртывания).

Несмотря на то, что время свёртывания у детей и взрослых практически одинаково, в период от 1 года до 12-14 лет жизни количество тромбоцитов, соотношение прокоагулянтов и антикоагулянтов по своим значениям не достигают еще норм, установленных для взрослых. Особенно мало фибриногена, протромбина, а также факторов VII, IX, X, XII.

Низкая концентрация в крови новорожденных детей прокоагулянтов объясняется функциональной незрелостью печени, отсутствием кишечной флоры, необходимой для синтеза витамина **К** и более низким содержанием  $\text{Ca}^{2+}$ .

Возрастные особенности регуляции системы свёртывания крови проявляются особенно четко при предъявлении чрезвычайных требований к организму, например, при мышечной работе. Особенно широкий размах изменений характерен для пубертатного периода, когда происходит бурное развитие эндокринной системы.

## ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ

**Коагуляция** (лат. *coagulatio* – свёртывание, сгущение) – агрегация и/или полимеризация белковых молекул, приводящая к образованию нерастворимых при данных условиях комплексов.

**Адгезия** (лат. *adhesio* – прилипание, слипание) – способность клеток склеиваться антителами или другими субстратами.

**Агрегация** (лат. *agregatio* – присоединение) – процесс образования скоплений клеток, связанных адгезией, основанный на специфическом взаимодействии плазматических мембран.

**Коагулянт** (лат. *coagulo* – вызывать свёртывание) – вещество, вызывающее свёртывание крови.

**Антикоагулянт** – вещество, препятствующее свёртыванию крови.

**Гемостаз** (*haemostasis*; *haemo* + греч. *stasis* - застой, неподвижное состояние) – сложная система приспособительных механизмов, обеспечивающих текучесть крови в сосудах и свёртывание ее при нарушении их целостности.

**Ретракция сгустка** – сокращение сгустка крови или плазмы, сопровождающиеся выделением сыворотки (заключительный этап образования тромба).

**Фибринолиз** (фибрин + греч. *lysis* – распад, разложение) – процесс распада фибрина в растворимые продукты.

**Гемофилия** (от греч. *haima* + *philia*) – наследственное заболевание, проявляющееся длительным кровотечением из повреждённых сосудов вследствие дефицита VIII, IX или XI факторов.

## ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

### *I. Механизмы свёртывания крови.*

1. Нарисуйте схему сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Укажите механизмы каждой фазы.
2. Дайте характеристику коагуляционных свойств тромбоцитов: перечислите поверхностные структуры и биологически активные вещества гранул тромбоцитов, принимающие участие в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе.
3. Составьте схему последовательности активации факторов коагуляционного гемостаза.

	Что образуется	Внутренний путь	Внешний путь
<b>I</b>			
<b>II</b>			
<b>III</b>			
<b>IV</b>			
<b>V</b>			

### *II. Антисвёртывающая система организма.*

1. Заполните таблицу:

фазы свёртывания	антикоагулянты	
	эндогенные	экзогенные
1 фаза и т.д.		

2. Перечислите вещества: а) препятствующие образованию тромба;  
б) лизирующие тромб.

III. 1. Запишите в тетрадь протокол работы "Анализ механизмов свёртывания крови", в графе 4 укажите ожидаемый результат. Напишите в выводах причину соответствующей реакции.

2. Кратко опишите принцип метода определения скорости свёртывания крови по Масс и Магро. Укажите нормальную величину.

### **Ситуационные задачи**

1. Как можно доказать в лабораторной работе роль ионов кальция в свёртывании крови?

2. В исследуемой крови содержится  $200 \times 10^9$ /л тромбоцитов, длительность кровотечения 5 мин. Оцените полученные результаты.

3. Больного готовят к операции. Время свёртывания крови по методу Масс и Магро 8 мин. Операцию отложили, назначили лечение. Оцените показатель свёртывания крови. Почему отложили операцию, какую группу препаратов необходимо назначить в этой ситуации?

4. Проведен клинический анализ крови, в частности, определено время свёртывания крови по методу Масс и Магро – 7 мин. Оцените полученные результаты. Укажите возможные причины изменений коагуляции крови.

5. Взяли кровь у кролика в пробирке. Во вторую пробирку предварительно добавили раствор лимоннокислого натрия. Когда произойдет свёртывание крови в той и другой пробирке.

6. Взяли кровь у кролика в две пробирки: одну пробирку оставили при комнатной температуре, другую - поместили в воду с температурой  $+5^\circ\text{C}$ . Когда произойдет свёртывание в той и другой пробирке?

7. Время свёртывания крови по методу Масс и Магро - 18 мин. Оцените показатель свёртывания крови.

8. В исследуемой крови содержание тромбоцитов составило  $250 \times 10^9$  /л. Оцените полученный результат.

9. Подсчет тромбоцитов в крови показал, что содержание их составляет  $50 \times 10^9$ /л. Оцените этот показатель. Какие изменения в организме могут быть связаны с таким содержанием тромбоцитов.

10. Встречаются случаи прижизненного образования тромбов в сосудах различных органов. Объясните, почему в нормальных физиологических условиях кровь в сосудах не свёртывается?

11. У больного - алкогольный цирроз печени. Можно ли ожидать нарушение времени свёртывания крови у этого человека и почему?

12. При операциях на сердце используют аппарат искусственного кровообращения (АИК). В этих условиях кровь поступает в организм не из сердца, а из АИК. Какое основное осложнение возникает при этом?

13. Почему при наличии в сосудах атеросклеротического процесса повышается вероятность образования тромба внутри сосуда?

14. Переливание цитратной крови больному во время операции сопровождается одновременным введением определенного количества  $\text{CaCl}_2$ . С какой целью его вводят?

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

1. Кто является основоположником ферментативной теории свёртывания крови?
2. Назовите плазменные и тканевые факторы свёртывания крови.
3. Какой из плазменных факторов свёртывания крови принимает участие во всех фазах коагуляции крови?
4. Роль печени в процессе свёртывания крови.
5. Место образования витамина К и его роль в процессе коагуляции крови.
6. Что такое сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, его фазы?
7. Механизм рефлекторного спазма при повреждении сосуда.
8. Механизм адгезии тромбоцитов. Как называется процесс скучивания тромбоцитов и образования тромбоцитарной пробки?
9. Как называется процесс прилипания тромбоцитов?
10. Что такое агрегация тромбоцитов, механизм обратимой и необратимой агрегации?
11. Как называется процесс уплотнения сгустка и его механизм? Какие факторы принимают участие в ретракции?
12. Какие вещества образуются в результате I, II, III фаз коагуляционного гемостаза?
13. Перечислите факторы, участвующие в образовании кровяной протромбиназы, последовательность их включения.
14. Перечислите факторы, участвующие в образовании тканевой протромбиназы, последовательность их включения.
15. Какие плазменные факторы принимают участие в III фазе коагуляционного гемостаза, последовательность включения?
16. Почему кровь в сосудах не свёртывается?
17. Как называется заболевание, вызванное дефицитом VIII, IX и XI плазменных факторов?
18. Назовите эндогенные антикоагулянты.
19. Механизм действия гепарина.
20. Назовите экзогенные антикоагулянты и механизмы их действия.
21. Роль нервной системы и гормонов в образовании тромбоцитарной пробки.
22. Роль форменных элементов крови в процессе свёртывания.
23. Как доказать в лабораторной работе роль  $\text{Ca}^{2+}$  в свёртывании крови?
24. Как протекает фибринолиз?

### **Для студентов педиатрического факультета**

1. На каком месяце эмбрионального развития кровь начинает свёртываться?

2. Содержание прокоагулянтов и время свёртывания крови новорожденных.

## **ВОПРОСЫ К КОНТРОЛЬНОМУ ЗАНЯТИЮ ПО РАЗДЕЛУ «ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ»**

1. Физиологические функции крови.
2. Внешняя и внутренняя среда организма. Понятие о гомеостазе и его механизмы (Клод Бернар).
3. Ионный состав плазмы. Понятие об осмотической концентрации и осмотическом давлении. Значение постоянства осмотической концентрации внутренней среды. Единицы и методы измерения.
4. Осмотическое и коллоидно–осмотическое (онкотическое) давление крови. Роль онкотического давления в обмене жидкости между капиллярами и тканями.
5. Эритроциты: особенности строения и функция. Количество эритроцитов.
6. Гемоглобин, биохимическое строение. Свойства гемоглобина как идеального переносчика кислорода. Количество и методы определения. Формы гемоглобина и его производные.
7. Лейкоциты, их виды, защитная функция. Клиническое значение определения количества лейкоцитов.
8. Белковый состав плазмы. Основные функции белков в организме.
9. Антигенные свойства крови человека. Понятие об антигене и антителе. Естественные и иммунные антитела.
10. Антигенные свойства крови человека. Система АВО. Особенности антигена А. Экстраагглютинины.
11. Антигенные свойства крови: антигены системы резус. Механизмы резус-иммунизации: трансфузионный и трансплацентарный.
12. Реакция агглютинации. Прямая и обратная агглютинация. Основные правила групповой совместимости крови донора и реципиента.
13. Основное правило переливания крови.
14. Механизмы свёртывания крови и его биологическое значение. Факторы, участвующие в свёртывании крови, их биохимическая природа и место образования.
15. Антисвёртывающая система организма. Механизм действия гепарина. Экзогенные антикоагулянты прямого и непрямого действия. Механизм остановки кровотечения, роль нервных и гуморальных факторов.
16. Буферные системы крови. Бикарбонатный буфер – основная буферная система крови. Физиологические регуляторы кислотно-щелочного равновесия (легкие, почки).

*Дополнительно для студентов педиатрического факультета.*

1. Внутренняя среда новорожденных и условия, сохраняющие её постоянство.

2. Особенности форменных элементов у новорожденных и детей различного возраста.
3. Функциональные особенности гемоглобина новорожденных.
4. Особенности белкового состава крови новорожденных.
5. Группы крови новорожденных.
6. Особенности свёртывания крови у детей различного возраста.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

### **Основная литература по дисциплине**

1. Физиология человека: учебник /под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. – М.: Медицина, 2003. – 656с.
2. Физиология человека: учебник /под ред. Б.И.Ткаченко. –3–е издание, испр. и перераб. – М: Гэотар-Медиа, 2009. – 496с.
3. Начала физиологии: учебник / под ред. А.Д. Ноздрачева. – СПб.: Лань, 2001. – 1088с.

### **Дополнительная литература**

- 1) Гайтон А., Холл Дж. Э., Медицинская физиология. М.: «Логосфера». - 2008. – 1296 с.
- 2) Фундаментальная и клиническая физиология. Под ред. А. Камкина и А. Каменского. – 1072 с.
- 3) Физиология человека. В трех томах. / Под ред. Р.Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1996. – Т.2. – 414-453 с.
- 4) Агаджанян Н.А., Телль Л.З., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Физиология человека. Курс лекций. /Под ред. Н.А. Агаджаняна, В.И. Циркина. – СПб, 2000. - 173-203 с.
- 5) Руководство по физиологии: Возрастная физиология. /Под ред. В.Н.Черниговского. – Л.: Наука, 1975. – 82-96 с.
- 6) Руководство по физиологии: Физиология системы крови. – Л.: Наука, 1979. – 360 с.
- 7) Физиология плода и детей. /Под ред. В.Д. Глебовского. – М.: Медицина, 1988. – 11-26 с.

### **Литература на английском языке:**

- 1) Rhoades A. R., Bell D.R. Medical Physiology. Principles for Clinical Medicine. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins. – 2012. – 819 p.
- 2) Ganong's Review of Medical Physiology, 24th Ed. / Barrett Kim E., Barman Susan M., Boitano Scott, Brooks Heddwen. McGraw Hill Professional, 2012. – 768 p.
- 3) Human physiology: the mechanisms of body function / Vander Arthur J., Sherman James H., Luciano Dorothy S.. McGraw-Hill, 2001. – 800 p.



Авторы-составители:

Л.К. Антропова,  
Е.А. Арчибасова,  
В.Ю. Дружинин,  
В.Ю. Куликов,  
Н.Б. Пиковская,  
О.В. Сорокин