**ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТОК КРОВИ – ЭРИТРОЦИТОВ, ЛЕЙКОЦИТОВ, ТРОМБОЦИТОВ.**

**Эритроциты** (красные клетки крови) составляют основную массу клеток крови и выполняют ряд важнейших функций.

1) Транспортная. Перенос газов: О2 от легких к тканям, СО2 - в обратном направлении. Адсорбируя на своей поверхности некоторые вещества, содер-жащиеся в плазме крови, эритроциты транспортируют их к местам назначения. Такими веществами являются: ферменты, гормоны, нуклеотиды, пептиды, аминокислоты, липиды, яды, лекарства и другие вещества.

2) Гемостатическая. Эритроцитарные тромбопластические факторы участвуют в свертывании крови.

3) Гомеостатическая функция проявляется в том, что Нв, содержащийся в эритроцитах, выступает в роли основного буфера, участвуя тем самым в сохранении активной реакции крови на постоянном уровне.

Эритроцит человека представляет собой безъядерный двояковогнутый диск диаметром 7-8 мкм и толщиной 1,5-2,5 мкм, объем эритроцита 90 мкм3 (размеры важны для диагностики). Если их диаметр больше нормы, то говорят о макроцитозе (макроцитарное малокровие), если диаметр меньше нормы - о микроцитозе (микроцитарное малокровие). Кроме эритроцитов нормальной формы - дискоцитов, встречается и другие формы эритроцитов - куполообразные, сферообразные. Форма дискоцита не случайна, она связана с транспортом О2 и СО2. Преимущество формы дискоцита по сравнению с шарообразной связано. Во-первых, с тем, что при такой форме эритроцита все молекулы Нb, участвующие в транспорте газов, максимально приближены к поверхности клетки и практически все обеспечивают газообмен. Во-вторых, возрастает относительная поверхность клетки на 20-30%, а чем больше поверхность, тем лучше газообмен. В третьих, при такой форме эритроцит приобретает своеобразную пластичность, он может легко менять форму и проходить по капиллярам, имеющим меньший диаметр, чем у самого эритроцита (их движение по капиллярам напоминает движение гусеницы трактора). Исчезновение ядра в эритроцитах человека и животных является не случайным, и связано с транспортной функцией О2. Известно, что окислительные процессы в клетках протекают преимущественно в ядре и в митохондриях, при этом потребляется много кислорода. Так как ядро и митохондрии в эритроцитах отсутствуют, то весь О2, связанный эритроцитом отдается тканям. Эритроцит состоит из мембраны, обладающей избирательной проницаемостью для ионов. Поэтому солевой состав их значительно отличается от солевого состава плазмы. Например, в эритроцитах человека и многих животных наблюдается значительные различия между содержанием таких электролитов, как К+ и Na+. Обычно К+ они содержат в 5-10 раз больше, чем Na+. Неравномерное распределение этих ионов между эритроцитами и омывающей их плазмой поддерживается непрерывным движением катионов против концентрационных градиентов, требующим постоянного притока энергии в форме АТФ. Реализация энергии для активного транспорта осуществляется транспортной К+- или Na+ -АТФ-фазой. Эритроцит на 70% состоит из воды и на 30% сухого остатка. Из сухого остатка 95% составляет Нв, 5% - глюкоза, соли, аминокислоты и другие вещества. Количество эритроцитов у взрослого человека колеблется в пределах (4-5)\*1012 эритроцитов/л, у женщин количество эритроцитов несколько меньше - (3,5-4,5)\*1012, у мужчин (4,5-5)\*1012. Предполагается, что это различие связано с половыми гормонами, которые неодинаково влияют на кроветворение. У высших млекопитающих - таких животных, как обезьяна, кролик и т. д. количество эритроцитов приближается к значениям, характерным для человека. В среднем в организме человека одновременно циркулирует 2-5х1012 эритроцитов. Днем количество эритроцитов увеличивается по сравнению с ночью. Содержание эритроцитов меняется также в зависимости от региона проживания, климатических условий. Увеличение содержания эритроцитов в организме называется эритроцитоз, уменьшение - эритропения. Физиологическое увеличение количества эритроцитов имеет место при подъеме на высоту, при мышечных нагрузках, эмоциональных напряжениях и приеме пищи. Это увеличение количества эритроцитов под влиянием указанных физиологических факторов носит относительный характер и связано с выходом дополнительного количества эритроцитов из кровяных депо (селезенка и др. органы), а не за счет стимуляции органов кроветворения. Если человек продолжительное время живет на высоте, то у него усиливаются функция костного мозга и увеличивается образование красных клеток крови, носящее абсолютный характер.

**Дыхательная функция крови** осуществляется находящимся в эритроцитах гемоглобином (Нв) - сложным белком из класса глобулярных белков - хромопротеидов. Нв - красный кровяной пигмент, способный соединятся с О2 в капиллярах легких и освобождать его в сосудах тканей. Кроме этого, Нв играет роль в транспорте СО2 и Н+, образующихся в процессе клеточного метаболизма. Способность Нв связывать О(2) обусловлена наличием в нем групп неполипептидного компонента - гема (4% объема молекулы гемоглобина). Гем определяет также красный цвет молекулы Нв. Бóльшая часть молекулы Нв (96%) состоит из белкового компонента, специфической группы - глобина Этот белковый компонент представлен 4-мя отдельными полипептидными цепями, в состав которых входит 374 различных аминокислотных остатков. Аминокислотная последовательность в белковом компоненте Нв разных индивидуумов различна. В состав молекулы Нв входят 4 одинаковых группы гема. Гем состоит из органической части, которая включает атом железа. Органическая часть - протопорфирин - образование из 4-х пиррольных групп. Четыре пиррола соединяются метиленовыми мостиками, образуя тетрапиррольное кольцо. Атом железа в геме присоединен к 4-м атомам азота в центре протопорфиринового кольца. Железо даёт еще две координационные связи с белковой частью Нв. Железо в геме может быть в ферроформе (Fe++) или в ферриформе (F+++). Соответствующие формы называются феррогемоглобином или ферригемоглобином. Только феррогемоглобин способен связывать О2. Аналогичная номенклатура применима и к миоглобину, облегчающему перенос О2 в мышцах и обеспечивающему его накопление в тканях. У миоглобина более компактная молекула, представленная одной полипептидной цепью с одним гемом. Молекулярная масса гемоглобина 65 тыс., миоглобина - 17 тыс. Красный цвет Нв обусловлен наличием Fe++, если его заменить другим металлом, например, Сu, то кровь будет голубого цвета. В процессе взаимодействия молекулы кислорода с гемом образуется обратимую связь. Нв, присоединивший О2, называют оксигемоглобином, при этом валентность железа не меняется (реакция оксигенации). Присоединение О2 к железу идет за счет длинной координационной связи железа с белковой частью гема. 1 грамм Нв присоединяет строго определенное количество О2 - 1,34 см3). Эта величина называется константой Хюфнера. С помощью этой константы можно определить, какое количество О2 содержится в крови, зная общее количество Нв в крови. Если на Нв в присутствии NaCI подействовать соляной кислотой, то от Нв отщепляется гем, который легко кристаллизуется в виде вытянутых ромбовидных кристаллов коричневого цвета. Они имеют название “кристаллы Тейхмана”. Эта проба Тейхмана используется в судебной медицине для установления присутствия крови. Количество Нв в крови здорового человека составляет в среднем 125-160 гр/л. Если количество эритроцитов у мужчин отличается от количества их у женщин, то и концентрация Нв у мужчин и женщин различны: у мужчин концентрация в крови Нв составляет 140-160 г/л, у женщин -- 125-140 г/л. Зная содержание в крови Нв и количество эритроцитов, можно определить степень насыщения эритроцитов Нв, что выражается отвлеченной величиной - цветным показателем. Цветной показатель (ЦП) рассчитывается по формуле:

ЦП = кол-во Нв (г/л) / первые три цифры числа эритроцитов (в 1 л крови).

В норме цветной показатель колеблется в пределах 0,8-1,0. Если ЦП >1,0, то говорят о гиперхромии. Если ЦП<0,8, то говорят о гипохромии. Отсюда и следует соответствующий вид малокровия: гиперхромное или гипохромное.

**Виды гемоглобина** Эмбрионы содержат примитивный гемоглобин (НвР)., на смену ему приходит плодовый или фетальный гемоглобин (НвF). Основным гемоглобином взрослого организма является НвА1 (98-100%) и НвА2 (до 2%), а также разновидность Нв - мышечный миоглобин.Виды Нв отличаются друг от друга по степени химического сродства к О2. Так, НвF в физиологических условиях имеет более высокое сродство к О2, чем НвА. Эта важнейшая особенность НвF создает оптимальные условия для транспорта О2 кровью плода.

**Соединения гемоглобина.** К основным соединениям гемоглобина относятся: ***ННв - восстановленный гемоглобин*** и ***НвСО2 - соединение с углекислым газом (карбогемоглобин).***  Они в основном находятся в венозной крови и придают ей темно-вишневый цвет. Можно более точно определить присутствие в растворе ННв (дезоксиформа) методом спектрального анализа. Спектр ННв имеет одну широкую полосу поглощения в желто-зеленой части. ***НвО2 - оксигемоглобин*** – находится, в основном, в артериальной крови, придавая ей алый цвет. По данным спектрального анализа известно, что спектр НвО2 имеет две узкие полосы поглощения в желто-зеленой части спектра. НвО2 - чрезвычайно нестойкое соединение, его концентрация определяется парциальным давлением О2 (рО2): чем больше рО2, тем больше образуется НвО2 и наоборот. Все вышеперечисленные соединения гемоглобина относятся к физиологическим.

Однако, есть и патологические формы гемоглобина.

***Карбоксигемоглобин (НвСО)*** - очень прочное соединение с угарным газом, обусловленное химическими свойствами угарного газа по отношению к Нв. Оказалось, что его родство к Нв в 400-500 раз больше, чем сродство О2 к Нв. Поэтому при незначительном повышении концентрации СО в окружающей среде образуется очень большое количество НвСО. Если в организме находится много НвСО, то возникает кислородное голодание. Фактически О2 в крови очень много, а клетки тканей его не получают, т.к. НвСО - прочное соединение с О2. При спектральном определении НвСО спектр НвСО имеет аналогичные характеристики с НвО2, т. е. две узкие полосы поглощения в желто-зеленой части спектра. В растворе НвСО имеет алую окраску.(Вспомни таниновыю пробу с чаем) Первая помощь при отравлении угарным газом - доступ свежего воздуха, создание высоких концентраций О2 (кислородная подушка). В случаях тяжелых отравлений проводятся обменные переливания крови. При кислородном голодании в первую очередь поражается ЦНС, и прежде всего корковые нейроны.

***Метгемоглобин (MetНв) - окисленная форма Нв***, крови придает коричневую окраску, его можно обнаружить, используя метод спектрального анализа. В спектре выявляется одна дополнительная полоса поглощения в красной части спектра. Образуется MetНв при действии на Нв любым окислителями: нитраты, перекиси, перманганат калия, красная кровяная соль и т.д. Это стойкое соединение, потому что железо из ферроформы (Fe++) переходит в ферриформу (Fe+++), необратимо связывающую О2. При образовании в организме больших количеств MetНв также возникает кислородная недостаточность (гипоксия).

В физиологических условиях в организме тоже образуется небольшое количество метгемоглобина, так как ферроформа железа нестабильна и стремиться перейти в ферриформу. В эритроцитах присутствует специальный фермент - метгемоглобинредуктаза, которая постоянно переводит метгемоглобин в оксигемоглобин.

**Жизненный цикл эритроцитов**

Жизненный цикл эритроцитов включает в себя три периода:

1) Период созревания эритроцитов - эритропоэз.

2) Период, связанный с нахождением эритроцитов в кровяном русле и выполнением ими транспортной функции.

3) Разрушение эритроцитов - эритродиэрез.

Созревание эритроцитов – эритропоэз - происходит в клетках красного костного мозга, который находится в плоских и трубчатых костях (грудина, ребра, позвоночный столб, эпифиз трубчатых костей, череп). По теории Максимова, источником эритроцитов является единая материнская клетка, из которой образуются все клетки крови, причем в костном мозге одни клетки подвергаются пролиферации, т. е. размножаются, восполняя свои запасы, резервы в костном мозге, а другая группа клеток -дифференцируется, превращаясь в красные клетки крови - эритроциты. Чтобы развитие клеток шло по красному - эритроцитарному - ряду, необходимо наличие особого специфичного гормона-индуктора - эритропоэтина.

Рассмотрим процесс созревания эритроцитов - эритропоэз. Материнская клетка костного мозга получила название стволовой клетки. За стволовой клеткой идет клетка- предшественница, затем эритропоэтинчувствительная клетка, на которую воздействует эритропоэтин через специальные рецепторы. Без эритропоэтина эритроциты не образуются.

По мере роста эритропоэтин-чувствительная клетка превращается в эритробласт. В этом типе клеток появляются первые глыбки гемоглобина. Эритробласт переходит в пронормоцит, пронормоцит - внормоцит. Нормоциты существуют в виде базофильных, полихроматофильных, оксифильных формах, в зависимости от степени окрашивания основными или кислыми красками. Нормоцит переходит вретикулоцит, у которого вместо ядра обнаруживается особая сетчатая структура. Поэтому, этот вид клеток получил название ретикулоцит, он занимает промежуточное место между ядерной и безъядерной формами эритроцитов.

Ретикулоцит превращается в эритроцит. После первичной дифференцировки и становления эритроидного ряда с красными клетками происходит ряд трансформаций, в результате которых клетки теряют ядра, митохондрии и другие цитоплазматические органеллы. Одновременно происходит увеличение синтеза гемоглобина в общем балансе синтеза белков. Кроме того, эритроциты приобретают характерную двояковогнутую форму, уменьшаются в размерах и выходят в кровяное русло (рис. 1.2.).

Такой тип кроветворения получил название нормобластического. В перифе-рической крови можно обнаружить только две последние формы эритроцитов, причем на долю ретикулоцитов может приходится не более 0,5-1%, то есть не более 10 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов. Если в периферической крови появляются ядерные формы эритроцита, это свидетельствует о какой-то патологии, чаще всего, системы крови.

Зрелые эритроциты выбрасываются из клеток костного мозга в сосудистое русло с помощью электрического поля. Этот своеобразный вид транспорта получил название “экструзия”.

Затем начинается второй период жизненного цикла эритроцитов - выполнение транспортной функции. Как известно, время жизни эритроцитов в кровяном русле ограничено - 100-120 дней, что вероятно генетически обусловлено для каждого вида.

В процессе выполнения своей основной физиологической функции эритроциты “стареют” и затем разрушаются (эритродиэрез). Исследование процесса старения эритроцитов обнаружило многочисленные изменения в них. Так, при старении эритроцитов уменьшается гликолитическая активность, снижается содержание катионов К+, в мембране старых эритроцитов содержится меньше фосфолипидов, чем в мембране молодых эритроцитов. При старении уменьшается объем эритроцитов, их удельный вес, кислотная стойкость, изменяется величина поверхностного заряда. До настоящего времени не ясно, что является определяющим в разрушении эритроцитов: структурные ли изменения или изменение метаболизма? Не существует четкого представления о механизме деструкции эритроцитов. Распространенным является мнение, что уменьшение содержания АТФ в красных клетках крови приводит к сферуляции эритроцитов и к разрушению сфероцитов ретикулярной системой. Возможно, что деструкция эритроцитов зависит от нескольких факторов. Около 10% эритроцитов разрушается в сосудах, при этом имеет место механический тип гемолиза, то есть, клетки, ударяясь друг о друга или о стенки сосуда, подвергаются гемолизу.

90% эритроцитов разрушаются путем гемолиза в клетках ретикулярной системы, которая обладает способностью захватывать эритроциты и подвергать их разрушению. Эта ретикулярная ткань имеется практически во всех органах и тканях: в коже, подкожно-жировой клетчатке, наибольшие ее скопления обнаруживаются в селезенки и печени. Поэтому основная масса эритроцитов подвергается гемолизу именно в этих органах. Иногда селезенку образно называют “кладбищем эритроцитов”.

По теории Кейхеима в клетках-ловушках ретикулярной системы имеется специальный рецепторный аппарат, благодаря которому они способны узнавать размеры, массу, форму, заряд эритроцита. Не старая клетка беспроблемно преодолевает “ловушку”, старые эритроциты подвергаются разрушению. Таким путем клетки-ловушки ретикулярной системы и “вылавливают” старые эритроциты из всего объема, подвергая разрушению.

При разрушении эритроцита из него выходит Нв и все дальнейшие разрушения связаны с различными превращениями Нв. Сначала от Нв отщепляется железо, которое используется организмом для образования новых эритроцитов, синтеза некоторых ферментов и других процессов. Оставшаяся часть молекулы Нв, лишившейся железа, получила название гематопорфирин. Гематопорфирин претерпевает ряд изменений с образованием таких форм, как холиглобин, вердеглобин, … . Затем, как правило, в печени от Нв отщепляется его белковая часть - глобин, гидролизующаяся до аминокислот, которые также используется организмом, удовлетворяя энергетические и пластические потребности. Оставшаяся часть гема без железа и глобина называется биливердин - промежуточный продукт распада гема, являющийся желчным пигментом зеленоватого цвета. Затем биливердин переходит в следующий пигмент - билирубин, имеющий желтовато-красноватый цвет. Билирубин попадает в печень, где переводится в менее токсичное и более растворимое в воде соединение благодаря присоединению к себе глюкуроновой кислоты. Коньюгат билирубина и двух молекул глюкуроната, называется или прямым или связанным билирубином, который транспортируется вначале в желчь, потом по желчным путям в кишечник.

В кишечники коньюгаты билирубина гидролизуются и в результате действия бактериальной флоры билирубин превращается в уробилиноген (мезауробилиноген). Уробилиноген затем переходит в уробилин(мезауробилин). Часть уробилина выделяется с каловыми массами в виде стеркобилиногена, который окисляется до стеркобилина. Однако, основная уробилина часть подвергается обратному всасыванию тонком кишечнике и по портальной системе поступает в печень. Печень разрушает уробилин до декапирролов. Кроме того, часть уробилина в нижней трети толстого кишечника попадает в систему нижней полой вены, затем переносится в почки и выделяется с мочой. Ежедневно здоровый человек выделяет около 10-15 мг желчных пигментов с мочой.

Возникает вопрос “Зачем нужно знать схему пигментного обмена?”. Пигментный обмен необходимо знать врачу для правильного установления вида желтухи. Накопление желчных пигментов в плазме крови в достаточных количествах придает желтушную окраску коже и слизистых. При всех видах желтух исследуются пигменты кала, мочи и крови. Причем каждая форма желтухи характеризуется специфическими нарушениями пигментного обмена (гемолитическая, механическая и паренхиматозная). Находящиеся в сыворотке крови коньюгаты билирубина с белками плазмы образуют непрямой, свободный билирубин.

**Регуляция эритропоэза**

Регуляция эритропоэза сводится к поддержанию относительного постоянства количества эритроцитов в крови. Значит, должно существовать динамическое равновесие между процессами эритропоэза и эритродиэреза. Следовательно, сколько эритроцитов разрушается, сколько их должно образовываться в костном мозге.

Известно, что за 1 секунду в организме человека разрушается около 3 миллионов эритроцитов. Следовательно, такое же количество эритроцитов и выбрасывается из костного мозга за 1 секунду. Как объяснить это постоянство количества эритроцитов в крови?

Оно обеспечивается функциональной системой, которая включает в себя как нервные, так и гуморальные механизмы регуляции. Полезный результат данной функциональной системы – это поддержание количества этих клеток на определенном уровне.

Воспринимающая часть этой функциональной системы представлена хеморецепторами, расположенными в сосудистых рефлексогенных зонах (дуга аорты, синокаротидные зоны), а также в костном мозге, селезенке, возможно и в других органах. Специфические хеморецепторы воспринимают кислородную емкость крови, которая зависит от количества эритроцитов. Этот факт доказывается экспериментально на животных путем денервации сосудистых рефлексогенных зон. Например, если у собаки механическим путем убрать этот вид рецепторов в сосудах, то у животного развивается умеренно выраженное малокровие, то есть количество эритроцитов падает на 15-20%. Однако, через 6-8 месяцев количество эритроцитов возвращается к норме, что свидетельствует о наличии гуморальных механизмов.

Вторая часть функциональной системы, поддерживающей постоянство количества эритроцитов, - этомеханизмы исполнения: гуморальные и нервные. Центр кроветворения, как считает большинство исследователей, находится в области гипоталамуса. Именно к самому центру поступает информация от хеморецепторов, воспринимающих кислородную емкость крови. Центр кроветворения, в свою очередь, связан с органами кроветворения и может менять их функцию.

Большинство ученых основную роль отдают именно гуморальным факторам. Гуморальный регулятор эритропоэза связан со специфическими рецепторами на стволовых клетках. К ним относятся: гормон-регулятор эритропоэза - эритропоэтин. Он вырабатывается эндокринными клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Если у собаки убрать почки, то из крови исчезает эритропоэтин и развивается малокровие.

Эритропоэтин - гликопротеид, молекулярная масса 46000, содержащий около 30% углеводов. По-видимому, стимулирует процесс клеточной дифференцировки на ранних этапах эритропоэза и ускоряет созревание эритроцитов образовавшихся из стволовых клеток. Эритропоэтин действует через клеточные системы регуляции, включающие циклические нуклеотиды: цАМФ, цГМФ. Если количество эритроцитов уменьшается, то синтез эритропоэтина возрастает, стимулируется эритропоэз и в кровь выбрасывается больше эритроцитов. Если же в крови красных клеток много - угнетается синтез этого гормона, и интенсивность эритропоэза уменьшается.

Многие исследователи считают, что кроме эритропоэтина существует другое аналогичное вещество - эритрогенин. Действие его подобно эритропоэтину. Предполагают, что он является предшественником эритропоэтина. К мощным стимуляторам эритропоэза относятся также ионы СО2, т. к .СО2 вызывает состояние гипоксии в организме.

Специфическими стимуляторами эритропоэза являются продукты распада эритроцитов. Это прежде всего гемоглобин, остатки мембран разрушенных эритроцитов и другие их части. Сама по себе гипоксия, т. е. уменьшение количества кислорода в клетках, вызванное любым путем тоже является стимулятором эритропоэза.

На эритропоэз оказывают влияние гормоны общего действия: АКГТ, глюкокортикоиды, СТГ, ТТГ, половые гормоны. Они стимулируют эритропоэз, причем женские половые гормоны в меньшей степени, чем мужские.

Третья часть функциональной системы, поддерживающей постоянное количество красных клеток крови - это звено исполнения - красный костный мозг.

Работа данной функциональной системы заключается в следующем: если количество эритроцитов начинает уменьшатся, кислородная емкость крови падает, то информация сразу поступает в центр кроветворения, центр кроветворения адресует свою информацию к органам кроветворения, стимулируя эритропоэз. Он может стимулировать прямо через нервные пути, а может и через эритропоэтин. К сожалению, нервный механизм не доказан, тем более, что количество эритропоэтина может регулироваться на клеточном уровне. В почках тоже есть рецепторы, воспринимающие гипоксию. И сами почки без информации из центра могут выбросить большое количество эритропоэтина.

Кроме специфических регуляторов эритропоэза есть еще и неспецифические регуляторы, иногда их называют просто веществами, необходимыми для эритропоэза. К таким веществам относятся витамины и прежде всего витамины группы В: витамин В2 - катализатор многих окислительных процессов, активатор витамина В12 принимает участие в процессах всасывания железа. Витамин В6 - это простетическая группа многих ферментов, участвующих в эритропоэзе, катализирует всасывание витамина В12 в кишечнике, принимает участие в синтезе пуриновых, пирамидиновых оснований, нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и аминокислот.

Особое внимание заслуживает витамин В12. Врачам давно было известно, что недостаток именно витамина В12 приводит к развитию злокачественного малокровия (болезнь Аддисона-Бирмера), которое приводило к 100%-й смертности. Витамин В12 - основное для эритропоэза вещество (внешний антианемический фактор Кастла), при недостатке которого кроветворение переходит на мегалобластический тип.

Каков обмен витамина В12? Витамин В12 поступает в организм в месте с пищей, главным образом мясной, очень много витамина В12 в печени. Суточная потребность в нем незначительна - всего 6 мг. Витамин В12в желудке соединяется с внутренними антианемическим фактором Кастла (гастромукопротеид) и в виде такого комплекса поступает в кишечник, подвергаясь всасыванию и попадая, таким образом, в кровь (рис. 1.3.). После всасывания внутренний фактор отщепляется и витамин В12 поступает в костный мозг, печень (депо) и используется для образования эритроцитов. Внутренний антианемический фактор предохраняет его от разрушения, использование микро-организмами и способствует всасыванию. Если в желудке не будет образовываться внутренний антианемический фактор, то витамин В12 практически не всасывается (всасывается не более 1%).

В этом случае и развивается злокачественная анемия, связанная с недостатком витамина В12. Отсюда, при лечении В12-дефицитной анемии витамин В12 должен вводится, минуя желудочно-кишечный тракт (внутривенно, подкожно, внутримышечно). При удалении желудка, например, по поводу рака у больных обязательно развивается анемия, так как нет внутренних антианемических форм, необходимых для усвоения витамина В12. Витамин В12 действует на эритропоэз опосредовано - через фолиевую кислоту. Как показали исследования, витамин В12 переводит фолиевую кислоту в активное состояние. Какова роль самой фолиевой кислоты в процессе кроветворения? Оказалось, что фолиевая кислота принимает участие в синтезе пуриновых, пиримидиновых оснований, которые входят в структуру ДНК, РНК. При дефиците фолиевой кислоты страдает синтез нуклеиновых кислот, а значит и белка, необходимого для эритропоэза. Витамин С тоже оказывает влияние на эритропоэз, так как он способствует усвоению витаминов группы В (В2, В6) и Fе++.

Если нарушается обмен железа, то развивается железодефицитные анемии. В этом случае больным дают препараты Fe++, но эффективность этих препаратов очень мала, потому что для всасывания железа и поступления его в организм в том виде, в котором он используется для синтеза гемоглобина, необходимы определенные факторы, природа которых до сих пор не известна.

Для нормального эритропоэза необходимы незаменимые аминокислоты, источником которых являются животные белки.

**ФИЗИОЛОГИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ**

Кровь состоит из нескольких видов белых кровяных клеток или лейкоцитов, различающихся по строению, функциям. Общими функциями лейкоцитов являются:

1. Защитная. Она заключается в том, что они принимают участие в формировании специфического и неспецифического иммунитетов. Основными механизмами, лежащими в основе иммунитета, являются:

1.1. фагоцитоз, т. е. способность белых клеток захватывать в цитоплазму, гидролизировать или лишать жизненных условий микроорганизмы. Учение о фагоцитарной деятельности лейкоцитов, имеющее огромное значение для защиты организма от внедрения патогенных микроорганизмов, было высказано выдающимся отечественным ученым И. И. Мечниковым;

1.2. выработка специфических антител;

1.3. образование антитоксических веществ, в том числе интерферона, участвующих в формировании неспецифического иммунитета.

2. Транспортная. Заключается в том, что лейкоциты способны адсорбировать на своей поверхности некоторые вещества, содержащиеся в плазме крови, например, аминокислоты, ферменты и др. и транспортировать их к местам использования.

3. Синтетическая. Проявляется в том, что некоторые белые клетки синтезируют биологически активные вещества, необходимые для жизнедеятельности (гепарин, гистамин и т. д.).

4. Гемостатическая. Лейкоциты принимают участие в свертывании крови, выделяя лейкоцитарные тромбопластины.

5. Санитарная. Лейкоциты принимают участие в рассасывании погибших тканей при различных травмах благодаря тому, что в них содержится большое количество различных ферментов, способных гидролизировать многие вещества (протеазы, нуклеазы, гликозидазы, липазы, фосфорилазы, локализованные в лизосомах). Способность лизосомных ферментов гидролизовать все классы макромолекул послужило основанием для вывода о том, что эти органеллы являются местом внутриклеточного пищеварения.

Лейкоциты - это очень распространенные клетки, имеющие ядро и способные к амебоидному движению, благодаря которому они могут выходить (мигрировать) из кровяного русла капилляров в межтканевое пространство и возвращается обратно в кровь. Лейкоциты обладают положительным хемотаксисом по отношению к бактериальным токсинам, продуктам жизнедеятельности микроорганизмов, заключающимся в том, что они перемещаются в сторону инфекционного очага под влиянием веществ, образующихся при воспалении и жизнедеятельности микроорганизмов.

Количество лейкоцитов у взрослого здорового человека колеблется от 4 до 8 в 109 клеток на литр. Наблюдаются суточные колебания числа лейкоцитов: во время сна их количество уменьшается (физиологическая лейкопения), в то время как при физической работе, эмоциональных состояниях и приеме пищи увеличивается (физиологический лейкоцитоз). Так, при умеренном обеде в течение первых 30 минут число лейкоцитов в крови несколько уменьшается, а затем в течение последующих 3-4 часов - увеличивается (пищевой лейкоцитоз). Об этих изменениях количества лейкоцитов следует помнить при назначении человеку сдачи крови на анализ.

В зависимости от строения (наличия в цитоплазме зернистости) лейкоциты делятся на две группы: зернистые (гранулоциты) и незернистые (агранулоциты). К зернистым относятся три группы лейкоцитов:

1. Нейтрофильные лейкоциты или нейтрофилы. Зернистость цитоплазмы лейкоцитов этой группы окрашивается не основными, а кислыми красками. Зернистость очень нежная и мелкая. Это круглые клетки диаметром 10-12 мкм. По возрасту различают три группы лейкоцитов: юные, палочкоядерные и сегментоядерные, имеющие 3-5 сегментов. Нейтрофильные лейкоциты выполняют следующие функции:

1.1. Защитная, заключающаяся в том, что нейтрофилы представляют собой микрофаги, способные захватывать микроорганизмы. Кроме того, нейтрофилы вырабатывают такие вещества как интерферон (белок вырабатывается при проникновении в организм микробов, в том числе вирусов, действующих на них губительно), антитоксические факторы, вещества, усиливающие фагоцитарную активность и др. Судьба микроорганизмов, попадающих в нейтрофилы, зависит от бактерицидных систем, которые могут быть двух видов: а) ферментативные - к ним относится лизоцимная, включающая фермент лизоцим, способный губительно действовать на микроорганизмы; лактоферриновая - способная отщеплять железо от ферментов микроорганизмов и лишать их возможности жизненных условий; пероксидазная, способная вызвать окисление, в результате которого микроорганизм погибает; б) неферментативная бактерицидная система, представленная катионными белками, которые способны увеличивать проницаемость мембран микроорганизмов, адсорбируясь на ее поверхности, в результате чего содержимое их изливается в окружающую среду и они гибнут. Однако, надо помнить, что не все микроорганизмы подвержены действию бактерицидных систем (например, возбудители туберкулеза, сибирской язвы).

1.2. Нейтрофилам присуща также транспортная функция, заключающаяся в том, что нейтрофилы способны на своей поверхности адсорбировать некоторые вещества, содержащиеся в плазме крови и транспортировать их к местам использования (аминокислоты, ферменты и др.).

2. Базофильные лейкоциты или базофилы. Полиморфная зернистость их цитоплазмы окрашивается основными красками в синий цвет. Размеры базофилов колеблются от 8 до 10 мкм. Ядро базофила имеет бобовидную форму. Базофилы выполняют следующие функции:

2.1. Защитную. Они являются фагоци-тами и вырабатывают некоторые антитоксические вещества.

2.2. Транспортную. На их поверхности располагаются многочисленные специфические рецепторы, связывающие некоторые белки, в результате чего там формируются иммунные комплексы.

2.3. Синтетическую, связанная с выработ-кой активных веществ: гистамина, гепарина и др.

3. Эозинофильные лейкоциты или эозинофилы, имеющие в цитоплазме крупную мономорфную зернистость, способную окрашиваться кислыми красителями в красный цвет (тутовая ягода). Это клетки округлой формы, диаметром 10-12 мкм, ядро, как правило, состоит из двух сегментов. Эозинофилам присущи следующие функции:

3.1. Защитная: выработка антитоксических веществ и фагоцитарная способность.

3.2. Синтетическая - выработка биологически активных веществ (гистаминазы и др.).

3.3. Транспортная.

Продолжительность жизни зернистых лейкоцитов от 5 до 12 суток, образуются они в красном костном мозге. Процесс их образования называется гранулопоэзом, который имеет место в клетках красного костного мозга и начинается с материнской (стволовой) клетки. Затем следует клетка-предшественница и за ней лейкопоэтинчувствительная клетка, на которую действуют специфический гормон -индуктор-лейкопоэтин и направляет развитие клетки по белому ряду (лейкоцитарному). Следующей клеткой является миелобласт, затем промиелоцит, далее миелоцит, юная форма лейкоцитов (метамиелоцит), палочкоядерные и сегментоядерные лейкоциты.

**Незернистые лейкоциты (агранулоциты).** К ним относятся лимфоциты и моноциты.

Моноциты - круглые крупные клетки, диаметр которых достигает 20 мкм, с большим рыхлым бобовидным ядром. Продолжительность жизни моноцитов от нескольких часов до 2-х суток. Моноциты выполняют защитную и транспортную функции. Защитная функция проявляется в том, что моноциты способны к фагоцитозу (макрофаги) и выработке антител.

Проводя много часов в межклеточном пространстве, моноциты увеличиваются в размерах и становятся макрофагами, которые приобретают способность к более быстрому передвижению и увеличивают фагоцитарную активность (захватывают 100 и более микроорганизмов). Показано, что если нейтрофилы играют первостепенную роль в сопротивлении острым инфекциям, то моноциты приобретают большое значение при хронических инфекционных заболеваниях. Кроме выработки антител, моноциты также участвуют в синтезе таких веществ неспецифического иммунитета, как интерферон, лизоцим и др. Моноциты образуются в клетках красного костного мозга от стволовой клетки (монопоэз), протекающий следующим образом: стволовая клетка, лейкопоэтинчувствительная клетка на которую действует гормон-индуктор, монобласт, промоноцит, моноцит.

К незернистым лейкоцитам относятся и лимфоциты. Они имеют округлую форму, диаметр 8-10 мкм, но могут быть и больших размеров. Лимфоциты имеют компактное ядро округлой формы, цитоплазмы практически нет, поэтому фагоцитарная активность отсутствует. Основная функция лимфоцитов - защитная. Это иммунокомпетентные клетки, принимающие участие в формировании специфического иммунитета, которых часто называют “солдатами” иммунологического фронта. Различают 3 вида лимфоцитов: Т-лимфоциты (60%), В-лимфоциты (30%), О-лимфоциты (10%). Установлено существование двух защитных систем лимфоцитов, несущих различные иммунологические функции в зависимости от характера рецепторов мембран. Система В-лимфоцитов представлена В-лимфоцитами, образующимися у животных в бурсе, а у человека в красном костном мозге. Эти клетки покидают костный мозг и заселяются в периферическую лимфоидную ткань, (пейеровы бляшки кишечника, миндалины), проходя дальнейшую дифференцировку. Система В-лимфоцитов специализируется на выработке антител и формирует гуморальный иммунитет крови. Антитела или иммуноглобулины - это белки, синтезируемые в организме на присутствие чужеродных веществ - антигенов, в качестве которых могут быть белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты. Антитела проявляют специфичность в отношении определенного участка молекулы антигена, который называется антигенно-детерминантной.

Другая группа клеток образует систему Т-лимфоцитов. Покинув костный мозг, стволовые клетки попадают в вилочковую железу (тимус), где под влиянием ее гормонов (тимопоэтин, тимозин, гомеостатический тимусный гормон, тимопоэтин-2, тимусный гормональный фактор) превращается в Т-лимфоциты (тимус-зависимые). Клетки, потенциально способные дифференцироваться в Т-лимфоциты, могут также прямо из костного мозга попадать в лимфатические узлы, селезенку и в этих органах переходить под влиянием указанных гормонов тимуса в Т-лимфоциты.

Система Т-лимфоцитов формирует клеточный иммунитет. В этой системе выявлено 4 вида функционально различных клеток:

q Т-эффекторы (киллеры - убийцы),

q Т-супрессоры,

q Т-хелперы (помощники),

q Т-регуляторы.

Т-лимфоциты - эффекторы обладают цитотоксическим действием, т. е. способностью разрушать клетки. В связи с этим Т-эффекторы формируют в организме системы отторжения и иммунного надзора, которые срабатывают при попадании чужеродного белка (пересадка органов).

Распознавание генетически отличной от данного организма ткани носит рецепторный характер. Показано, что на поверхности лимфоцитов находится несколько сотен различных рецепторов, которые улавливают самые ничтожные различия белков. Кроме того, определенный тип эффекторов способен также узнавать и разрушать раковые клетки, осуществляя так называемый иммунологический надзор. Другие Т-эффекторы стимулируют выработку антител В-лимфоцитами, а также синтезируют особые вещества - лимфокины, активизирующие защитные механизмы других форм лейкоцитов. Т-супрессоры или гуморальные антисти-муляторы выполняют функцию ограничения силы иммунного ответа или подавляют иммунную реакцию со стороны других видов Т-лимфоцитов (Т-эффекторов, Т-хелперов).

Т-хелперы. Их функция связана с тем, что они передают информацию о наличии чужеродного белка, что приводит к выработке В-системой специфических антител или запуску ее в иммунный процесс. Функция хелперов и супрессоров во время иммунного ответа находится в динамическом равновесии, что не допускает высоких цифр антител или, напротив, недостатка их для выведения чужеродных антигенов из организма.

Нарушения динамического равновесия между Т- и В-популяциями клеток приводят к отклонению в сторону ослабления или усиления иммунного ответа. В основе многих заболеваний лежат расстройства хелперно-супрес-сорной регуляции. Так, состояние недостаточности иммунитета может быть связано с гиперфункцией Т-супрессоров или недостаточной функцией клеток-хелперов (например, при CПИДе).

В последнее время был открыт еще один вид Т-лимфоцитов - регуляторы, принимающие участие в регуляции гранулопоэза. Если в культуру стволовой клетки добавить лимфоциты этого вида, то скорость созревания зернистых лейкоцитов заметно увеличивается. В реализации иммунного ответа важную роль играет кооперативное функционирование Т- и В- лимфоцитов, а также макрофагов. В синтезе иммуноглобулинов функция одноядерных клеток-макрофагов связана с их способностью захватывать (фагоцитировать) и частично гидролизовать микроорганизмы, белковые агрегаты и др.

Образующиеся в результате жизнедеятельности продукты являются антигенными стимулами для кооперативного функционирования Т- и В-лимфоцитов в иммунные. Ответ начинается с распознавания, а затем и связывания антигена с рецептором В-лимфоцитов, а возможно также с рецепторами Т-клеток. Связывание антигена, по-видимому, запускает деление В-клеток, из которых через несколько последовательных реакций формируются плазматические клетки, характеризующиеся высокой антителообразующейся активностью.

Таким образом, для образования иммуноглобулинов необходимо взаимодействие как минимум трех групп клеток. Кроме того, В-лимфоциты служат предшественниками так называемых клеток иммунологической памяти - долгоживущих лимфоцитов, способных спустя много лет пролиферировать при повторной встрече с данным антигеном. Возможно, существует особый механизм, позволяющий клеткам передавать друг другу иммунную память. Продолжительность жизни лимфоцитов от нескольких дней до 5, 10, 20 и более лет, учитывая клетки - носители иммунной памяти.

Лимфоциты созревают в клетках красного костного мозга, процесс их созревания получил название лимфопоэза. В- и Т-лимфоциты образуются из общей стволовой клетки, переходящей в клетку предшественницу, затем идет лимфопоэтинчувствительная клетка, чувствительная к гормону-индуктору лимфопоэтину или тимопоэтину. После чего созревание лимфоцитов раздваивается на два ряда, из которых образуются В- и Т-лимфоциты. Первый ряд - лимфобласт, пролимфоцит, В-лимфоцит. Второй ряд - плазмобласт, проплазмоцит, плазмоцит, Т-лимфоцит.

Известно, что количество лейкоцитов крови поддерживается на относительно постоянном уровне. Однако, механизмы, лежащие в основе лейкоцитарного гомеостаза остаются неизвестными до конца. Большая роль в регуляции лейкопоэза отводится гуморальным факторам, которые приводят к выработке специфических гуморальных веществ, регулирующих лейкопоэз. К ним относятся, в частности, гормоны-индукторы - лейкопоэтины, образующиеся во многих органах и тканях: костном мозге, селезенке, печени и др.

Последнее время появились данные о влиянии на лейкопоэз гормонов, содержащихся в самих лейкоцитах, названных лейкотриенами (А, В, С, Д, Е). По всей видимости, количество лейкоцитов в крови регулируется на клеточном уровне за счет гуморальных факторов, содержащихся в самих лейкоцитах. Так, в частности, имеются данные о биологически активных веществах – кейлонах и интерлейкинах, находящихся в самих белых клетках крови и осуществляющих ауторегуляцию постоянного уровня лейкоцитов в крови. Особая роль в образовании и регуляции количества лейкоцитов крови отводится интерлейкинам, причем для каждой формы лейкоцитов существует соответствующий интерлейкин (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и другие, всего – до 15 разновидностей).

В регуляции лейкопоэза, по всей видимости, имеют значение нервные механизмы, связанные с деятельностью центра кроветворения, расположенного в гипоталамической области, однако, механизмы нервной регуляции лейкопоэза до сих пор не изучены.

Известно, между различными формами лейкоцитов имеют место определенные количественные взаимоотношения, которые выражаются в процентах. Процентное отношение между различными формами лейкоцитов получило название лейкоцитарной формулы, имеющей в клинике большое диагностическое значение. Лейкоцитарную формулу подсчитывают обычно под микроскопом на 100 или 200 лейкоцитов. Понятно, что она дает лишь относительное представление о распределении в крови различных форм лейкоцитов.

В норме лейкоцитарная формула имеет следующие показатели:

базофилы - 0-1%,

эозинофилы - 2- 5%,

нейтрофилы: юные - 0-1%,

палочкоядерные - 4-6%,

сегментоядерные - 55-70%,

лимфоциты - 25-33%,

моноциты 4-8%.

Лейкоцитарная формула является, как было отмечено раньше, ценным диагностическим тестом и имеет поэтому большое практическое значение. Так, увеличение количества нейтрофилов в крови (нейтрофилез) сопутствует острым инфекциям, различным интоксикациям, злокачественным новообразованиям и др. В этом случае увеличение процентного содержания нейтрофилов часто сочетается с лейкоцитозом, поэтому имеет место абсолютный нейтрофилез. Нередко при заболеваниях крови, тяжелых инфекциях и интоксикациях и др. отмечается увеличение молодых форм нейтрофилов (юных, палочкоядерных), т. е. наблюдается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Уменьшение же количества молодых форм нейтрофилов свидетельствует о сдвиге лейкоцитарной формулы вправо и об угнетении костномозгового кроветворения. Уменьшение числа нейтрофилов (нейтропения) сопровождает в большинстве случаев вирусные заболевания, хронические инфекции и др. Увеличение количества эозинофилов - частный симптом аллергических состояний (эозинофилия). Увеличение количества базофилов в крови встречается сравнительно редко и может чаще всего свидетельствовать о хроническом миелолейкозе, полицитемии и др. (базофилия). Увеличение в крови количества лимфоцитов (лимфоцитоз) наблюдается при некоторых инфекционных заболеваниях: коклюше, ветряной оспе, доброкачественно текущем туберкулезе и др. Относительный лейкоцитоз с лейкопенией характерен больше для вирусной инфекции, например, при вирусном гепатите. Особенно выраженный лимфоцитоз встречается при хронических лейкозах. Увеличение числа моноцитов в крови (моноцитоз) часто имеет место при хронических инфекциях. Однако, более точное представление о распределении в крови различных видов лейкоцитов может быть получено при пересчете лейкоцитарной формулы (с учетом общего числа лейкоцитов в 1 мм3 крови) в абсолютных цифрах, что получило название лейкоцитарного профиля.

**ФИЗИОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ**

Существует еще одна группа клеток крови, циркулирующих в кровяном русле, - тромбоциты, выполняющие ряд важнейших функций:

1. Транспортная. Тромбоциты на своей поверхности способны адсорбировать некоторые вещества плазмы крови и переносить их к месту назначения.

2. Гемостатическая. Тромбоциты участвуют в свертывании крови и остановки кровотечения, а также ретракции сгустка. Увеличение продолжительности кровотечения наблюдается при тромбоцитопении (недостатке количества тромбоцитов), вызываемой различными токсическими агентами, в том числе некоторыми лекарствами, ионизирующей радиацией и некоторыми инфекциями. Тромбоцитопения может также наблюдаться при болезнях крови, например, при анемиях и некоторых видах лейкемий.

3. Ангиотрофическая. Тромбоциты способствуют заживлению ран и легко устраняют дефекты, которые образуются в сосудах.

Тромбоциты образуются путем фрагментации гигантских клеток - мегакариоцитов в красном костном мозге (тромбоцитопоэз). Тромбоцитопоэз начинается с родоначальной клетки (стволовой), затем идет клетка-предшественница, следующий этап - тромбопоэтин-чувствительная клетка, на которую действует гормон-индуктор + тромбопоэтин и направляет ее развитие по тромбоцитарному ряду. Тромбопоэтин-чувствительная клетка переходит в мегакариобласт, мегакариобласт превращается в промегакариоцит, промегакариоцит - в мегакариоцит - крупную клетку, распадающуюся на 2-3 тысячи кровяных пластинок. Некоторые кровяные пластинки образуются из фагоцитов в легких.

Содержание кровяных пластинок у взрослого здорового человека составляет (1,8-3,5)\*1011 /л, но может значительно изменятся. Имеются суточные колебания количества тромбоцитов: в периферической крови днем их больше, чем ночью. Возможно, что это связано с ритмом труда и отдыха. После тяжелой мышечной нагрузки содержание кровяных пластинок у человека возрастает в 3-5 раз, увеличение тромбоцитов (тромбоцитоз) отмечается при различных эмоциональных состояниях.

Тромбоциты - это непигментированые безъядерные клетки, диаметр этих плоских округлых клеток составляет 2-3 мкм, а толщина в среднем - 0,5-0,75 мкм. Кровяные пластинки циркулируют в крови в течении 4-9 суток, а затем разрушаются в печени, легких и селезенке.

При световой микроскопии видна непосредственно примыкающая к оболочке тромбоцита область неструктурированной цитоплазмы - гиаломер, цитоплазма же центральной части клетки (грануломер) содержит гранулы. По строению и химическому составу различают три вида гранул: α-гранулы, содержащие липопротеины, β-гранулы, в состав которых входят ферменты, участвующие в метаболизме тромбоцитов и γ-гранулы - трубочки, пузырьки с фагоцитированными частицами. Какие же основные факторы содержатся в кровяных пластинках?

Физиологическое значение имеют следующие тромбоцитарные факторы:

q Ф1 - ацеглобулин - ускоряет превращение протромбина в тромбин;

Ф2 - ускоритель, ацеглобулин, катализирует переход фибриногена в фибрин;

q Ф3 - липопротеид, участвуют в образовании кровяной протромбиназы (тромбопластин кровяных пластинок);

q Ф4 - антигепариновый фактор или гепариназа;

q Ф5 - фибриноген кровяных пластинок;

q Ф6 - фермент тромбостенин, участвует в ретракции сгустка;

q Ф7 - антифибринолитический фактор-ингибитор фибринолиза;

q Ф8 - серотонин, способствующий агрегации кровяных пластинок и вызывающий сужение сосудов;

q Ф9 - антипротромбиназа;

q Ф10 - фибринстабилизирующий фактор;

q Ф11 - фибринолитический фактор;

q Ф12 - фактор агрегации кровяных пластинок.