**ЛЕКЦИЯ 21**

**ТКАНИ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ**

*Общая характеристика крови. Эмбриональные гемопоэз. Форменные элементы крови. Плазма крови и лимфа. Унитарная теория кроветворения по А. А. Максимовому.*

Своеобразной соединительной тканью с жидким межклеточным веществом (плазмой) является кровь и лимф. Как и другие виды соединительной ткани, она имеет мезенхимное происхождение, обширное межклеточное вещество, которое оно может быть жидким, твердым или состоять из волокон, а также участвуют в поддержании гомеостаза. Кровь состоит из клеток (лейкоциты), постклеточных структур (эритроциты и тромбоциты лишены ядер и некоторых клеточных органелл, и поэтому называются постклеточными структурами) и жидкой части – плазмы.

У зародыша кроветворение начинается в стенке желточного мешка в конце 2-й, начале 3-й недели развития. В желточном мешке формируются зачатки кровеносных сосудов в виде кровяных островков. Часть стволовых клеток дифференцируется в первичные клетки крови – бласты. Они митотически делятся превращаются в первичные эритробласты. Начальный период эмбрионального гемопоэза получил название мезобластический.

С 5-й недели развития функцию кроветворения берет на себя печень эмбриона. Кроветворение в печени происходит по ходу кровеносных сосудов, которые врастают с мезенхимой в паренхиму печени. В этот период происходит дальнейшее развитие вторичных эритроцитов, образуются зернистые лейкоциты, а также гигантские мегакариоциты. На 7-8-й неделе эпителий тимуса начинает заселятся стволовыми клетками крови, которые дифференцируются в лимфоциты тимуса – Т-лимфоциты. В эмбриональном гемопоэзе также участвует селезенка и лимфатические узлы. К моменту рождения основную роль гемопоэза берет на себя *красный костный мозг,* который становится окончательным центральным органом кроветворения, где развиваются все форменные элементы крови. От греческого «*myelos*» и кроветворение в нем называют миелоидным, а его кроветворную ткань – миелоидной тканью.

Вместе тромбоциты, лейкоциты и эритроциты крови называются «форменные элементы крови». Относительная доля форменных элементов называется гематокрит и составляет в норме от 35 до 50 %.Подавляющую часть форменных элементов крови составляют *эритроциты* (красные кровяные тельца). В 1 мкл крови человека содержится около 5 млн. эритроцитов. Смена эритроцитов в сосудистом русле составляет 100-120 суток. Эти клетки имеют довольно вариативные размеры, отличаются высокой проницаемостью для ионов натрия и калия, хорошо пропускают кислород, углекислый газ, анионы хлора и гидрокарбонат анионы. В состав эритроцитов также входит около 140 ферментов, среди которых выделяют:

глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, карбоангидраза, Na+, K+, Ca2+ -зависимые АТФазы, 95% клеточного объема занимают молекулы гемоглобина. Количественный состав форменных элементов является одной из важнейших констант в организме.

Таблица 1 – Показатели системы крови взрослого человека (Г.П. Матвейкова, 1986; А.И. Воробьева, 2005)

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Границы нормы |
| мужчины | женщины |
| Эритроциты, /л | 4,5-5,0 ⋅ 1012 | 3,9-4,7 ⋅ 1012 |
| Ретикулоциты, % | 0,2-1,0 | 0,2-1,0 |
| Тромбоциты, /л | 180-320 ⋅ 109 | 180-320 ⋅ 109 |
| Лейкоциты, /л | 4,0-9,0 ⋅ 109 | 4,0-9,0 ⋅ 109 |
| Нейтрофилы, % | 48-78 | 48-78 |
| Эозинофилы, % | 0,5-5 | 0,5-5 |
| Базофилы, % | 0-1 | 0-1 |
| Лимфоциты, % | 19-37 | 19-37 |
| Моноциты, % | 3-11 | 3-11 |

Клеточный метаболизм обеспечивается за счет энергии анаэробного гликолиза в цикле Эмбдена-Мейергофа. До 52% массы мембраны эритроцита составляют белки гликопротеиды, которые с олигосахаридами образуют антигены групп крови. Гликопротеиды содержат сиаловую кислоту, которая придает отрицательный заряд эритроцитам, благодаря чему они отталкиваются друг от друга.

Основные функции эритроцитов:

- транспорт кислорода и углекислого газа,

- участие в свертывании крови,

- являются носителями гепарина,

- участие в обезвреживании токсинов,

- участвуют в поддержании кислотно-основного равновесия организма,

- участвуют в иммунологических реакциях,

- переносят биологически активные вещества,

- содержат эритропоэтические факторы.

Лейкоциты, или белые (бесцветные) клетки, в периферической крови в норме циркулируют в виде зрелых зернистых форм (гранулоцитов), а также лимфоцитов и моноцитов (агранулоцитов).

Зернистые лейкоциты в зависимости от характера грануляции в цитоплазме делятся на три группы:

* нейтрофильные клетки,
* базофильные клетки,
* эозинофильные клетки.

Нейтрофилы являются высокоспециализированными клетками с выраженной защитной функцией. Это связано с фагоцитарной и двигательной активностью нейтрофилов, способностью вырабатывать бактерицидные (лизоцим) и анитоксические факторы, пирогенные факторы. Эти клетки способны выделять биологически активные вещества (катепсины и др.), изменяющие проницаемость сосудов, способны переносить антитела, усиливать пролиферацию гранулоцитов костного мозга. Специфическая активность нейтрофилов обеспечивается многочисленными ферментными системами: в митохондриях при участии ферментов цикла Кребса осуществляется синтез АТФ, в специальных гранулах локализуются пероксидаза и цитохромоксидаза, в лизосомах – кислая и щелочная фосфатаза, неспецифические эстеразы, аминопептидаза и др.В состав специфической зернистости входят лизоцим, различные аминокислоты, липиды, гликоген. Гликоген является важнейшим энергетическим веществом, обеспечивающим анаэробный гликолиз и жизнедеятельность нейтрофилов в неблагоприятных условиях.

Диаметр зрелых нейтрофилов 10-15 мкм; большую часть клетки занимает цитоплазма, содержащая специфическую зернистость. Ядро у сегментоядерных нейтрофилов представлено 2-4 сегментами, соединенными тонкими нитями хроматина; у палочкоядерных - С- или S - образной формы. В гематологических препаратах цитоплазма нейтрофилов розовато-серого цвета, содержит мелкую бледно-фиолетовую зернистость, равномерно распределенную по всей цитоплазме. Ядро имеет темно-фиолетовый цвет. Усегментоядерных иногда при окраске не выявляются межсегментные перемычки и создается впечатление, что в клетке несколько мелких ядер.

Базофильные гранулоциты. Имеют размеры 9-12 мкм. Их ядра слабо сегментированы и плохо различимы из-за крупных темных специфических гранул, которые различны по размерам, форме и плотности. Содержимое специфических гранул разнообразно. *Гепарин* (препятствует свертыванию крови) и *гистамин* (расширяет кровеносные сосуды, увеличивает их проницаемость) способны менять коллоидное состояние межклеточного вещества и базальных мембран. Благодаря этому базофилы, располагаясь вблизи сосудистой стенки, участвуют в физиологической регуляции обменных процессов. Это происходит путем медленной везикулярной дегрануляции. В этом случае из гранул к плазмолемме содержимое переносят мелкие пузырьки – везикулы.

Наиболее изучена роль базофилов в аллергических реакциях. На поверхности базофилов находятся многочисленные рецепторы к IgE. Эти антитела вырабатываются при попадании в организм чужеродного вещества – аллергена. При повторном поступлении аллерген присоединяется к молекулам IgE на поверхности базофила. Это приводит к массовому выбросу гранул. Резко возрастает проницаемость сосудов, в ткани развивается отек. Это обеспечивает быстрый выход в поврежденную ткань лейкоцитов. Этому способствует хемотаксический фактор гранул, привлекающий нейтрофилы и эозинофилы.

Развивается реакция гиперчувствительности немедленного типа (ГНП). Вещества, которые выделяются при массовой дегрануляции, вызывают также сокращение гладких мышц и повреждение некоторых эпителиев. Поэтому возможно развитие бронхоспазма, зуда, отеков, падение кровяного давления. Клинически это проявляется как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а в тяжелых случаях может привести к опасному для жизни состоянию – анафилактическому шоку. Продолжительность жизни базофилов – от 9 до 18 месяцев.

Эозинофилы участвуют в аллергических реакциях, обладают фагоцитарной и двигательной активностью, но в меньшей степени, чем нейтрофилы. Эозинофилы способны сорбировать на своей поверхности антитела, различные токсические вещества, даже инактивировать их, благодаря чему участвуют в иммунологических и антитоксических свойствах крови. В эозинофилах обнаружено высокое содержание пероксидазы, арисульфатазы, катерсинов, цитохромоксидазы, сукциндегидрогеназы, аминокислот, фосфолипидов и других веществ, главным образом сосредоточенных в специфических гранулах. Участие эозинофилов в аллергических реакциях объясняется содержанием в них гистамин освобождающих и ингибирующих освобождение гистамина из тучных клеток особых субстанций. Обладая размером в 12-15 мкм, эозинофилы имеют весьма характерную структуру. В окрашенных препаратах они отличаются обильной, крупной розовой зернистостью, заполняющей всю цитоплазму клетки. В отдельных клетках выявляются гранулы светло-фиолетового цвета. Ядро чаще расположено эксцентрично и имеет две-три доли. По сравнению с сегментным ядром нейтрофилов, ядро эозинофилов окрашено менее интенсивно и больших размеров.

Лимфоциты представляют центральное звено иммунной системы организма. Они отвечают за формирование специфического иммунитета и выполняют функцию иммунного надзора в организме, обеспечивай защиту от всего чужеродного и сохраняя генетическое постоянство внутренней среды. Эту задачу лимфоциты выполняют благодаря наличию на оболочке специальных участков – рецепторов, активирующихся при контакте с чужеродным антигеном. Лимфоциты синтезируют защитные антитела, лизируют чужеродные клетки, обеспечивают уничтожение собственных мутантных клеток, осуществляют иммунную память, участвуют в реакции отторжения трансплантата. Выполнение своих функций осуществляется специализированными формами лимфоцитов. В настоящее время различают три группы лимфоцитов:

- Т-лимфоциты (тимусзависимые),

- В-лимфоциты (бурсазависимые)

- нулевые лимфоциты.

Т-лимфоциты образуются в костном мозге из клеток-предшественников, проходят стадию дифференцировки в вилочковой железе (тимус) а затем попадают в кровь, лимфатические узлы, селезенку. Среди Т-лимфоцитов существует специализация. Различают клетки-хелперы (помощники), способствующие превращению В-лимфоцитов в плазматические клетки; клетки-супрессоры (угнетатели), контролирующие соотношение различных форм лимфоцитов и блокирующие чрезмерные реакции В-лимфоцитов; клетки-киллеры (убийцы), непосредственных пластинок, продолжительность жизни которых 8-12 суток.

Тромбоциты выполняют ряд важнейших функций. Одна из них участие в процессе гемостаза. В тромбоцитах помимо многочисленных ферментов и биологически активных соединений, присутствуют вещества, называемые тромбоцитарными факторами, участвующие в свертывании крови. В настоящее время известно более 11 факторов, регулирующие процессы адгезии (прилипание к поверхности) тромбоцитов, их агрегации (склеивание), связывание гепарина, уплотнение кровяного сгустка, сужение сосудов и пр. Кроме участия в гемостазе, тромбоциты выполняют функцию транспорта креаторных веществ, важных для сохранения структуры сосудистой стенки. Они поглощаются клетками эндотелия, доставляя им находящиеся в тромбоцитах макромолекулы. На эти цели ежедневно расходуется до 15% циркулирующих в крови тромбоцитов. При нарушении указанного процесса эндотелий сосудов подвергается дистрофии и начинает пропускать через себя эритроциты. Помимо этого, тромбоциты способны фиксировать антитела и выполняют фагоцитарную функцию. Их структура представлена гомогенной периферической зоной (гиаломер), окрашенной в сероватые или голубоватые цвета, и центральной – зернистой (грануломер) зоной, окрашенной в светло-фиолетовый цвет.

Таблица 2 – Состав плазмы

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Показатель | Содержание,ммоль/л | Компонент | Содержание, г/л |
| 1 | Натрий | 135-145 | Вода | 900-910 |
| 2 | Калий | 3,3-4,9 | Белки | 65-85 |
| 3 | Магний | 0,65-1,1 | Альбумины | 38-50 |
| 4 | Хлориды | 97-110 | Липиды | 2-4 |
| 5 | Железо | 9,0-31,0 | Билирубин  | 3,4-22 |
| 6 | Медь | 11,0-24,3 | Глюкоза | 3,6-6,5 |
| 7 | Гидрокарбонат | 23-33 | Мочевая кислота | 179-476 |
| 8 | Фосфат | 0,8-1,2 | Креатинин | 44-150 |

Плазма является сложной биологической средой, которая находится в тесной связи с тканевой жидкостью. Плазма крови на 90% состоит из воды и на 10% из растворенных в ней органических и неорганических веществ. Минеральные вещества составляют 0,9%, их составляют ионы натрия, калия, кальция, магния, анионы хлора, гидрофосфатов, гидрокарбонатов, а также микроэлементы железо, медь, кобальт, йод и фтор, связанные с органическими веществами плазмы. Состав плазмы представлен в таблице 1.

В теле человека циркулирует 1,5-2,0 л лимфы. Она состоит их лимфоплазмы и форменных элементов белой крови. В центральной лимфе отношение объема форменных элементов к общему объему (лимфокрит) менее 1%. Клетки лимфы представлены лимфоцитами и моноцитами, эритроциты отсутствуют. Наличие эритроцитов в лимфе диагностический признак повышения капиллярной проницаемости. Количественный состав органической части лимфы представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Состав лимфы

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Показатель | Содержание |
| 1 | Альбумины, г/л | 15-40 |
| 2 | Глобулины, г/л | 10-16 |
| 3 | Фибриноген, г/л | 1,5-4,6 |
| 4 | Общий белок, г/л | 25-56 |
| 5 | Натрий, ммоль/л | 114,3-137,5 |
| 6 | Калий, ммоль/л | 3,6-5,8 |
| 7 | Кальций, ммоль/л | 2,0-3,1 |
| 8 | Магний, ммоль/л | 0,6-1,5 |
| 9 | Хлор, ммоль/л | 92,0-140,7 |

Согласно унитарной (монофилетической) теории кроветворения, которая была впервые сформулирована профессором А. А. Максимовым почти сто лет назад, все форменные элементы крови развиваются из единой клетки–родоначальницы – стволовой клетки крови (СКК).

Свои стволовые (исходные) клетки есть в каждой ткани. Они детерминируются очень рано, еще на стадии эмбриональных зачатков, но дальше не дифференцируются. Сохраняя всю жизнь способность к делению, они в то же время поддерживают свою численность на постоянном уровне. Это возможно, поскольку только часть дочерних клеток вступает на путь дифференцировки, постепенно превращаясь в зрелые, специализированные клетки. Всю совокупность клеток – от стволовой до зрелых потомков, называют стволовым диффероном. Клетки дифферона, которые еще не завершили дифференцировку, называют предшественниками. Для стволовых клеток крови характерны следующие особенности:

- он обладают способностью к самоподдержанию своей численности.

- новые форменные элементы образуются за счет деления предшественников.

- служат источником всех видов форменных элементов крови.

- из всех клеток дифферона они наиболее устойчивы к повреждающим воздействиям.

Образование клеток крови, гемопоэз, включает этапы пролиферации, дифференцировки и созревания клеток.

Кроветворные (гемопоэтические) клетки классифицируют по степени зрелости на шесть классов:

I класс – стволовые (плюрипотентные) клетки,

II класс – полустволовые клетки (полипотентные),

III класс – унипотентные.

Все три класса составлены клетками, которые внешне выглядят одинаково, ониморфологически нераспознаваемыми и похожи на небольшой лимфоцит.

IVкласс – бласты, отличаются более крупными размерами. Для каждого форменного элемента существует свой бласт (эритробласт, лимфобласт и т.д.), но внешне все они сходны – как большой лимфоцит.

V класс – дифференцирующиеся предшественники, т.е. клетки, которые претерпевают структурно-функциональную дифференцировку. В результате каждая разновидность клеток распознается под микроскопом. Постепенно клетки утрачивают способность к делению и начинают называться созревающими предшественниками.

VI класс – зрелые форменные элементы, циркулирующие в кровотоке.

**Вопросы для самоконтроля**

1. Дайте общую характеристику крови. 2. Расскажите об этапах эмрионального гемопоэза. 3. Какой состав имеют форменные элементы крови? 4. Какие особенности имеют эритроциты? 5. Что собой представляют лейкоциты? 6. На какие группы делятся лейкоциты? 7. Какое строение имеют нейтрофилы? 8. Что характерно для эозинофилов и базофилов? 9. Какие функции имеют лимфоциты? 10. Что представляет собой плазма крови? 11. Что такое лимфа? 12. Как происходит постнатальный гемопоэз?