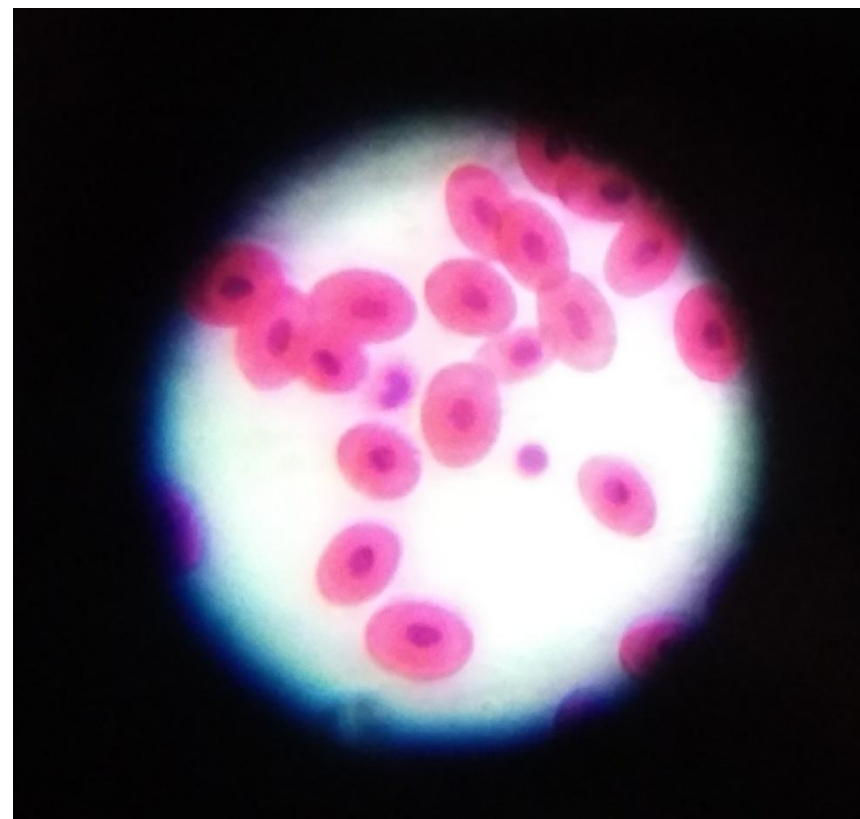
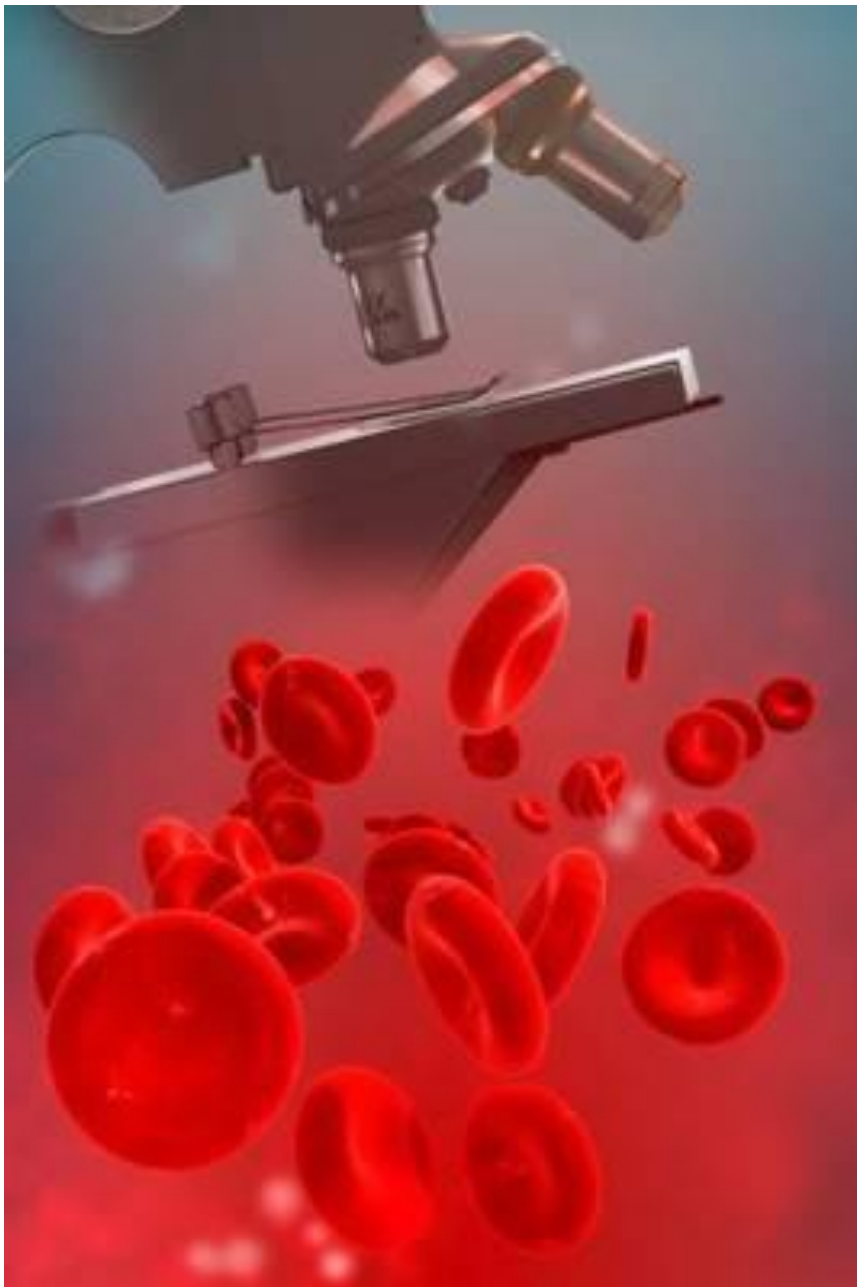


Лекция 1.
**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВИ И
ПЛАЗМЫ.
ЭРИТРОЦИТЫ**



Система кроветворения

Органы кроветворения

Кровь

Органы кроверазрушения

Функции крови

Гомеостатическая – кровь как среда для процессов поддерживающих постоянство внутренней среды организма.

Транспортная

Защитная

- Иммунологическая
- Гемостатическая

ОБЪЕМ КРОВИ: 4-6 л (6,5-7% от общей массы тела)

Центрифугированная
кровь

Для мужчин: $ОЦК = 0,07 \times \text{масса тела (кг)}$

Для женщин: $ОЦК = 0,065 \times \text{масса тела (кг)}$

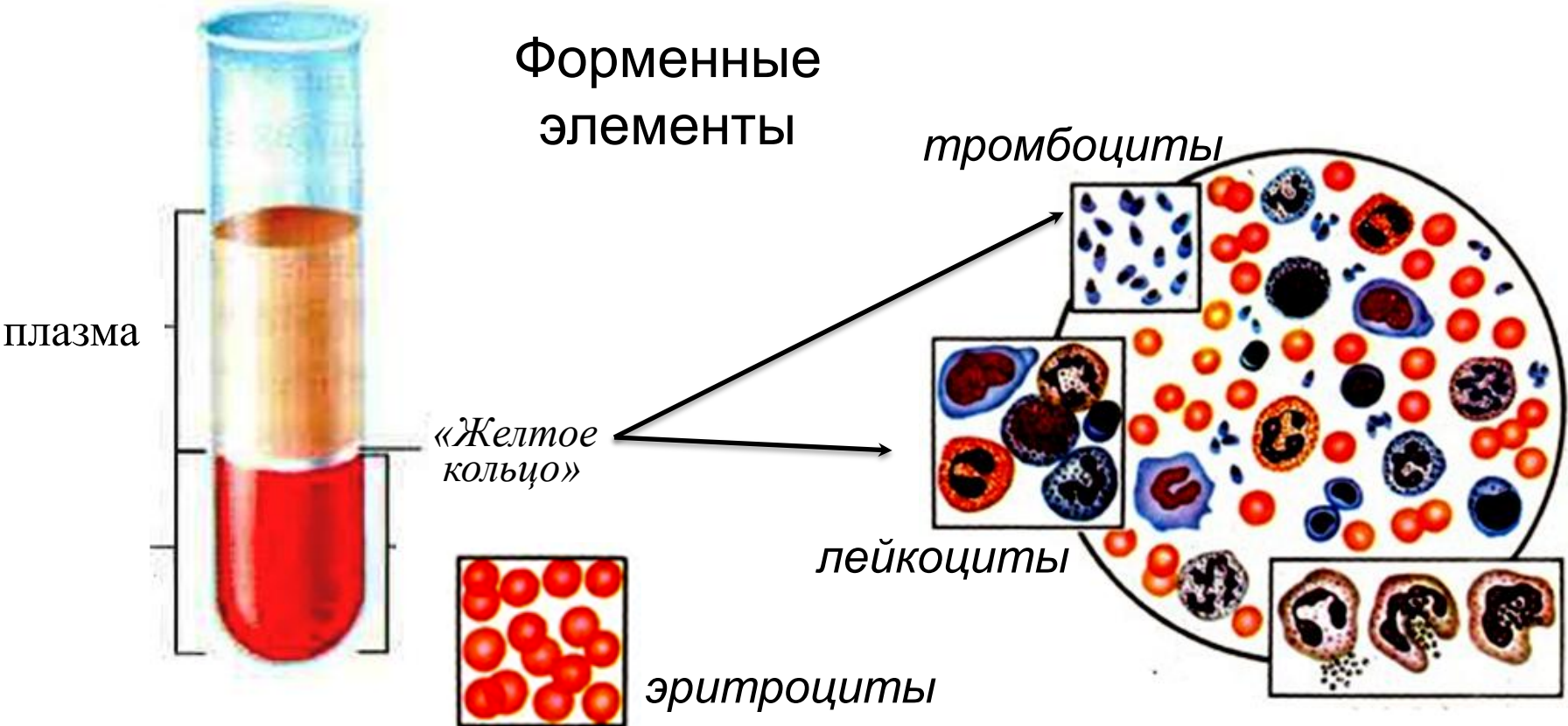
Форменные
элементы

тромбоциты

«Желтое
кольцо»

лейкоциты

эритроциты



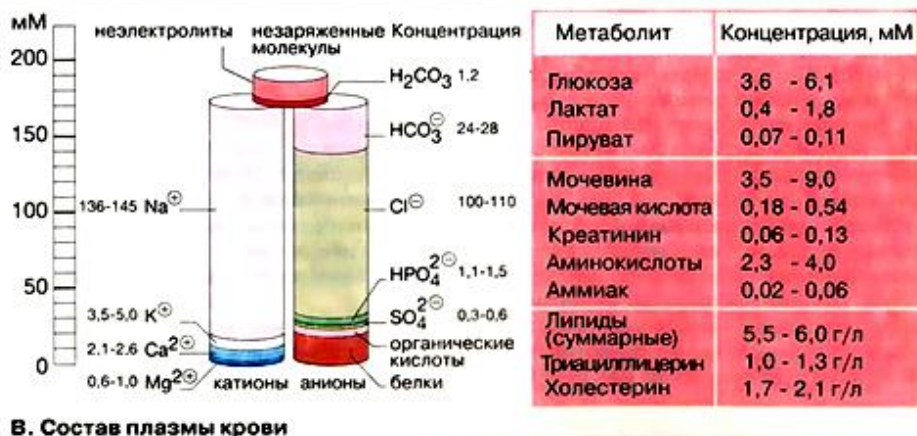
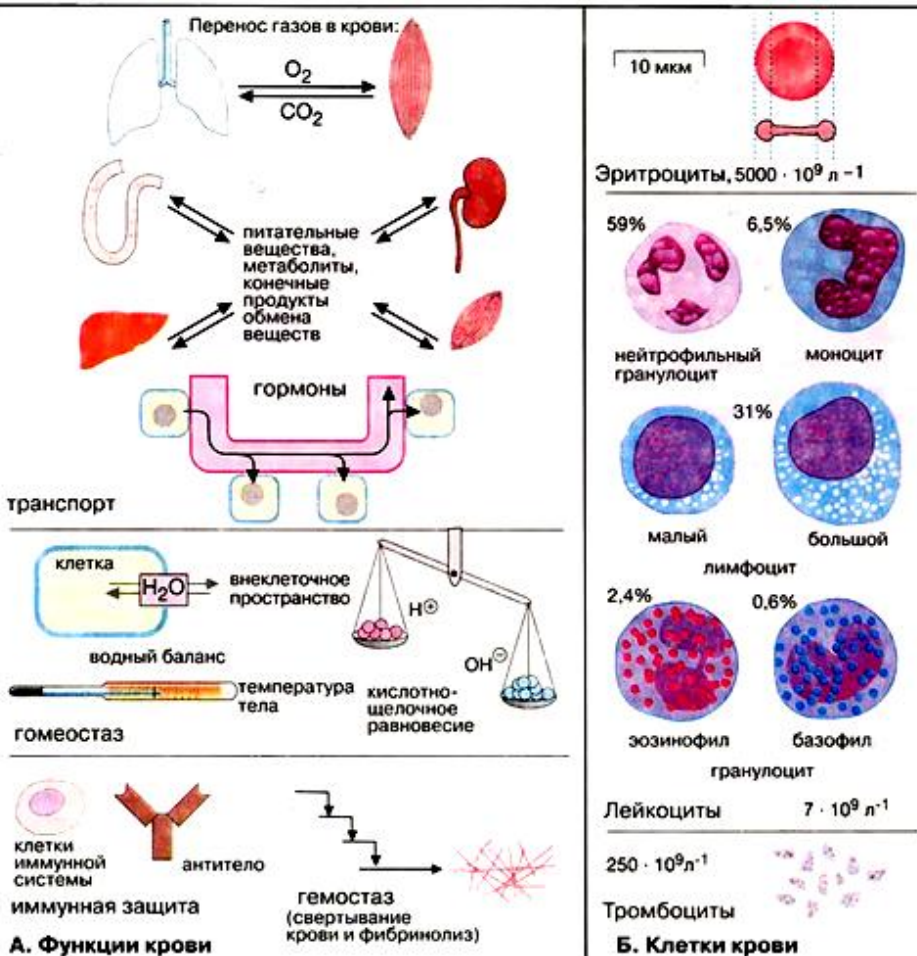
ГЕМАТОКРИТ - часть объема крови, приходящаяся на
долю эритроцитов: мужчины 44-46%;
женщины 41-43%.

Функции крови

Гомеостатическая –
кровь как среда для процессов
поддерживающих постоянство
внутренней среды организма.

Транспортная
Защитная

- Иммунологическая
- Гемостатическая



ПЛАЗМА

Состав:

- вода - 90%;
- белки - 7%,
- низкомолекулярные соединения - 2%.

Функции электролитов плазмы – изотоничность среды:

1. создание осмотического давления – одно из основных условий поддержания жизнедеятельности организма;
2. pH крови (и, прежде всего, плазмы).

pH артериальной крови - 7,4.

pH венозной крови - 7,35.

Осмотическое давление – за счет растворимых низкомолекулярных веществ - 7,6 атм.
(0.03 атм. - 22,8 мм.рт.ст. за счет белков)

Вязкость – 2,2

Катионы

Sodium (Na ⁺)	136–145 mEq/L
Potassium (K ⁺)	3.5–5.0 mEq/L
Calcium (Ca ²⁺)	4.2–5.2 mEq/L
Magnesium (Mg ²⁺)	1.5–2.0 mEq/L
Iron (Fe ³⁺)	50–170 µg/dL

Анионы

Copper (Cu ²⁺)	70–155 µg/dL
Hydrogen (H ⁺)	35–45 nmol/L
Chloride (Cl ⁻)	95–105 mEq/L
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻)	22–26 mEq/L
Lactate	0.67–1.8 mEq/L
Sulfate (SO ₄ ²⁻)	0.9–1.1 mEq/L
Phosphate (HPO ₄ ²⁻ /H ₂ PO ₄ ⁻)	3.0–4.5 mg/dL

Белки

Total	6–8 g/dL
Albumin	3.5–5.5 g/dL
Globulin	2.3–3.5 g/dL
Cholesterol	150–200 mg/dL
Phospholipids	150–220 mg/dL
Triglycerides	35–160 mg/dL
Glucose	70–110 mg/dL
Vitamin B ₁₂	200–800 pg/mL
Vitamin A	0.15–0.6 µg/mL
Vitamin C	0.4–1.5 mg/dL
2,3-Diphosphoglycerate (DPG)	3–4 mmol/L

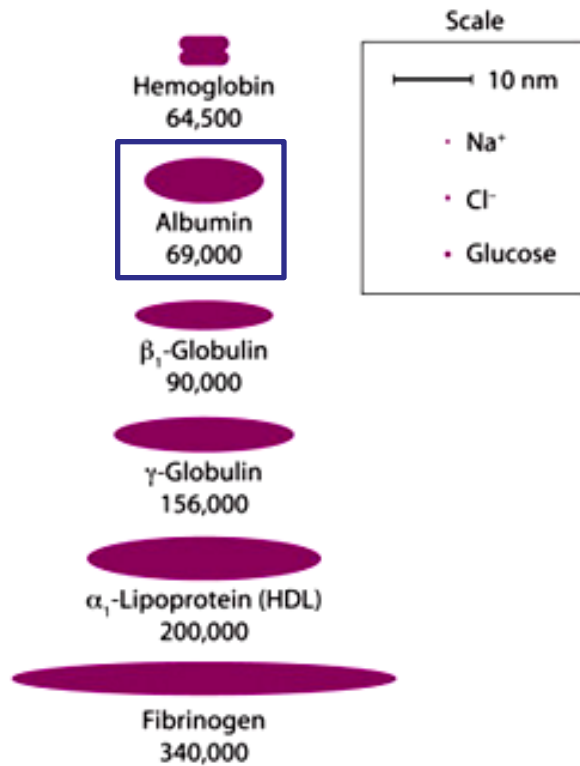
Жиры

Углеводы,
витамины,
ко-факторы,
ферменты

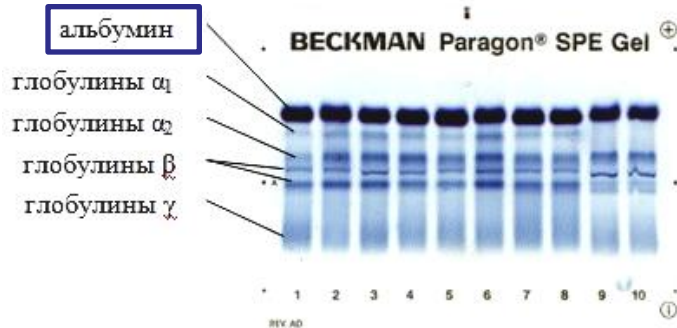
Другое

Transaminase (SGOT)	9–40 U/mL
Alkaline phosphatase	20–70 U/L
Acid phosphatase	0.5–2 U/L
Creatinine	0.6–1.2 mg/dL
Uric Acid	0.18–0.49 mmol/L
Blood urea nitrogen	7–18 mg/dL
Iodine	3.5–8.0 µg/dL
CO ₂	23–30 mmol/L
Bilirubin (total)	0.1–1.0 mg/dL
Aldosterone	3–10 ng/dL
Cortisol	5–18 µg/dL
Ketones	0.2–2.0 mg/dL

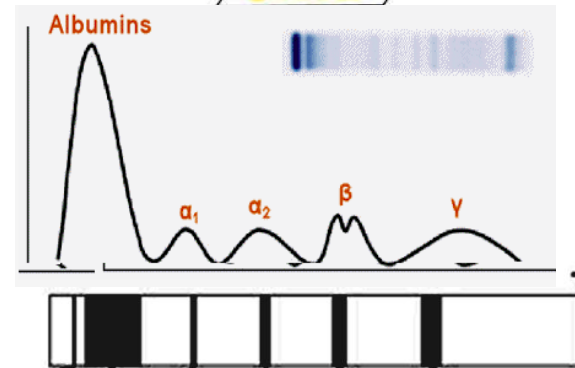
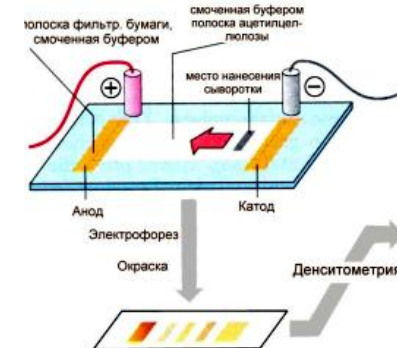
Relative Sizes and Molecular Masses of Some Plasma Proteins



Электрофореграмма белков сыворотки крови (10 пациентов)



БЕЛКИ ЛАЗМЫ



Преальбумины
0,2 - 0,4 г/л

Альбумины
35 - 45 г/л (51 - 61%)

α_1 - Глобулины
1 - 4 г/л (3 - 6%)

Кислый α_1 -гликопротеин

α_1 - Антитрипсин

α_1 - Фетоглобулин

α - Липопротеин

Ретинолсвязывающий белок

Тироксинсвязывающий белок

Транскортин

α_2 - Глобулины
4 - 12 г/л (7 - 13%)

Церулоплазмин

Гаптоглобин

α_2 - Макроглобулин

Интер- α -трипсиновый ингибитор

γ - Глобулины
5 - 16 г/л (15 - 22%)

IgG IgA IgM
IgD IgE

β - Глобулины
5 - 11 г/л (8 - 14%)

Трансферрин

Гемопексин

С-реактивный белок

β_2 - Микроглобулин

β - Липопротеин

АЛЬБУМИНЫ – транспортные белки: 60% от общего белка плазмы.

Значение: поддерживают **осмотическое давление** плазмы; участвуют в поддержании **кисотно-основного состояния**.

- **транспортируют** различные биологически активные вещества (витамины, гормоны, минеральные вещества, холестерин, билирубин, кальций, значительное количество лекарственных веществ и пр.);
- служат **резервом и источником аминокислот**, распадаясь при дефиците поступления белка в организм до аминокислот, которые затем участвуют в продукции белков жизненно важных органов.

ГЛОБУЛИНЫ –электрофоретически делятся на α_1 , α_2 , β и γ -глобулины.

α_1 -глобулины (α_1 -антитрипсин, α_1 -кислый гликопротеин, α_1 липопротеин);

α_2 -глобулин (альфа2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеины, церулоплазмин);

β_1 - β_2 глобулины –(трансферрин, компоненты системы комплемента, бета липопротеины, гемопексин);

γ -глобулины (иммуноглобулины, агглютинины - IgM, IgA, IgG, IgE, IgD).

ФИБРИНОГЕН (10%) - коагулянт.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

первичные и вторичные антикоагулянты, антитромбин, α_2 – антиплазмин, и т.п.

Группа	Белки	Мол. масса, кДа	Функция
Альбумины:	Транстиретин Альбумин 45 г/л	50-66 67	Транспорт тироксина и трийодтиронина Поддержание осмотического давления, транспорт жирных кислот, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, лекарств и неорганических ионов
α_1 -Глобулины:	Антитрипсин Антихимотрипсин Липопротеин (ЛВП) Протромбин Транскортин Кислый гликопротеин Тироксин-связывающий глобулин	51 58-68 200-400 72 51 44 54	Ингибирование трипсина и др. протеиназ Ингибирование химотрипсина Транспорт липидов Фактор свертывания крови II, предшественник тромбина (3.4.21.5) Транспорт кортизола, кортикостерона и прогестерона Транспорт прогестерона Транспорт тироксина и трийодтиронина
α_2 -Глобулины:	Церулоплазмин Антитромбин III Гаптоглобин Холинэстераза (3.1.1.8) Плазминоген Макроглобулин Ретинол-связывающий белок Витамин D-связывающий белок	135 58 100 около 350 90 725 21 52	Транспорт ионов меди Ингибирование свертывания крови Связывание гемоглобина Расщепление эфиров холина Предшественник плазмина (3.4.21.7) Связывание протеиназ, транспорт ионов цинка Транспорт витамина А Транспорт кальциферолов
β -Глобулины:	Липопротеин (ЛНП) Трансферрин Фибриноген Глобулин, связывающий половые гормоны Транскобаламин С-реактивный белок	2000-4500 80 340 65 38 110	Транспорт липидов Транспорт ионов железа Фактор свертывания крови I Транспорт тестостерона и эстрадиола Транспорт витамина B ₁₂ Активация комплемента
γ -Глобулины:	IgG IgA IgM IgD IgE	150 360 935 172 196	Поздние антитела Антитела, защищающие слизистые Ранние антитела Рецепторы В-лимфоцитов Реагин (см. с.288)

Белки плазмы крови

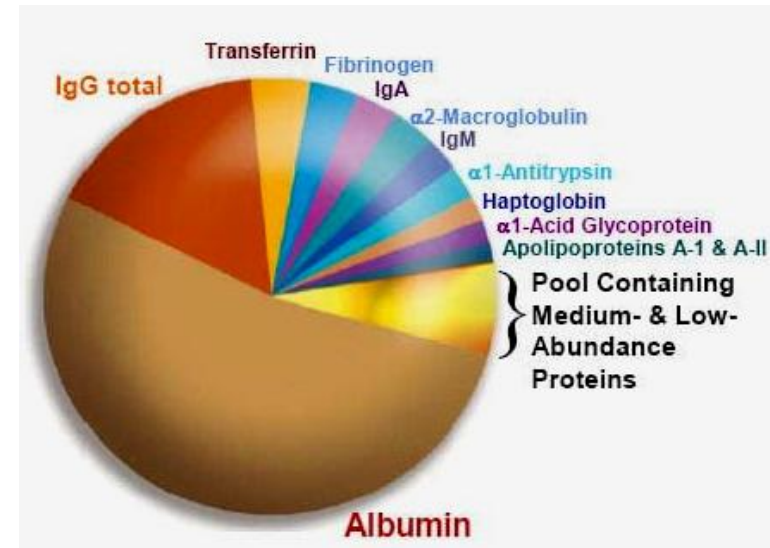
БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

- Буферная система гемоглобина (75%)
(гистидин)

- Карбонатная буферная система (10%)
$$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$$

- Фосфатная буферная система
$$\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$$

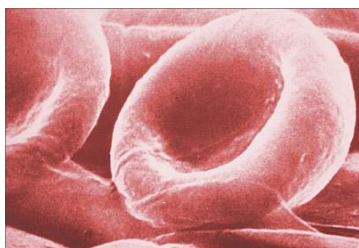
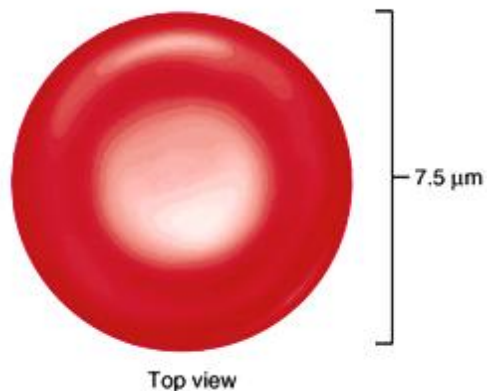
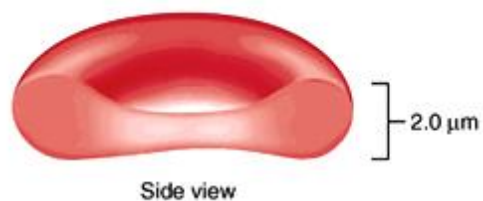
- Буферная система белков плазмы



НЕБЕЛКОВЫЕ БУФЕРНЫЕ СИСТЕМЫ

БУФЕРНАЯ КИСЛОТА	БУФЕРНОЕ ОСНОВАНИЕ	$K_p = \Delta[H]/\Delta pH$ Буферная способность
H_2CO_3	HCO_3^-	3,3
CO_2	HCO_3^-	6,1
NH_4^+	NH_3	9,2
$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	6,8
Цитрат ²⁻	Цитрат ³⁻	5,5
Мочевая к-та	Ураты	5,8
Молочная к-та	Лактат	3,9
Уксусная к-та	Ацетат	4,8

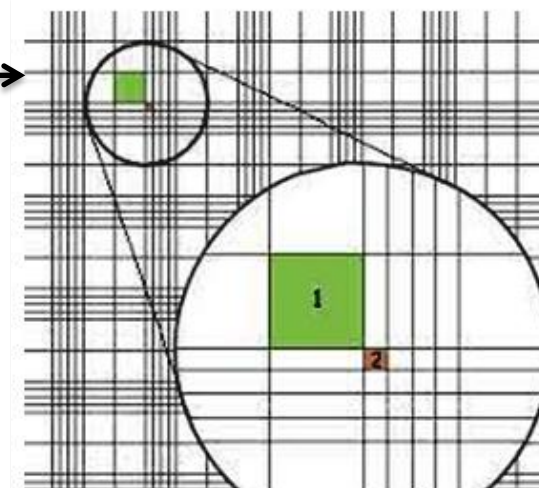
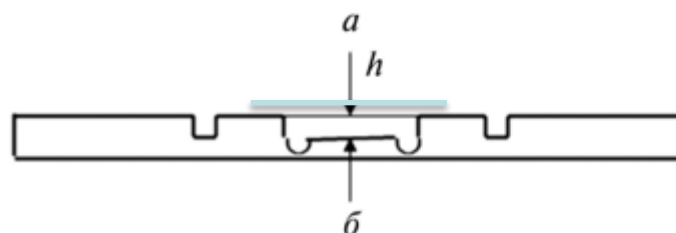
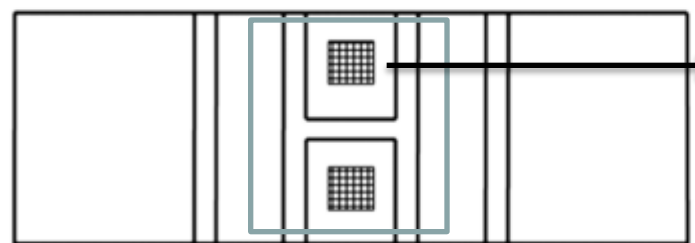
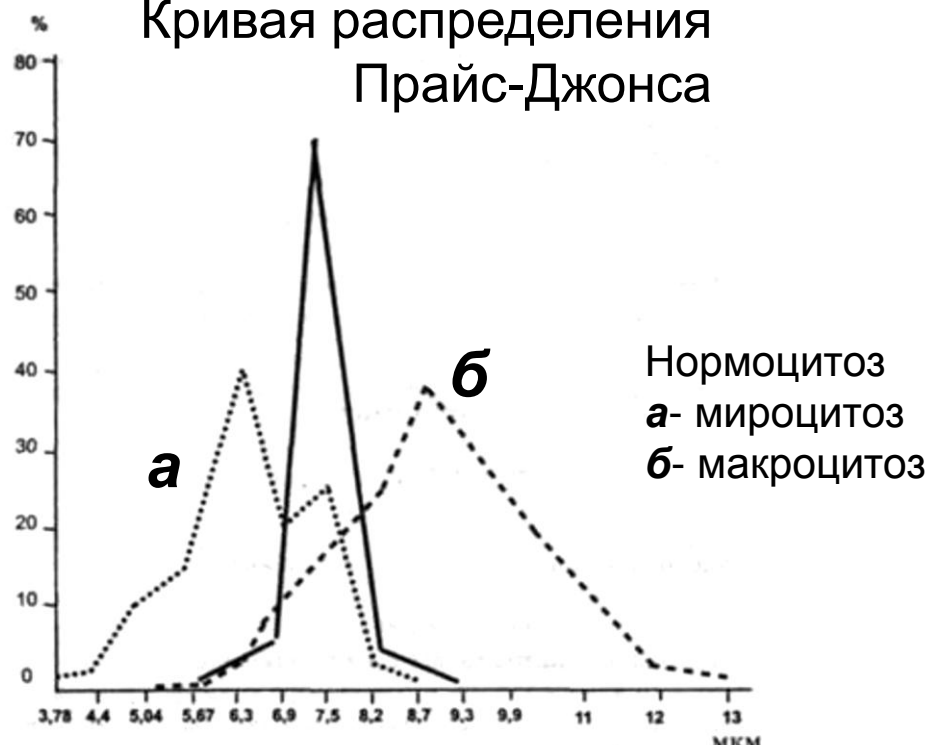
Эритроциты – красные безъядерные кровяные клетки



В 1 мкл – у мужчин - 5.1 млн.,
у женщин – 4.6 млн.

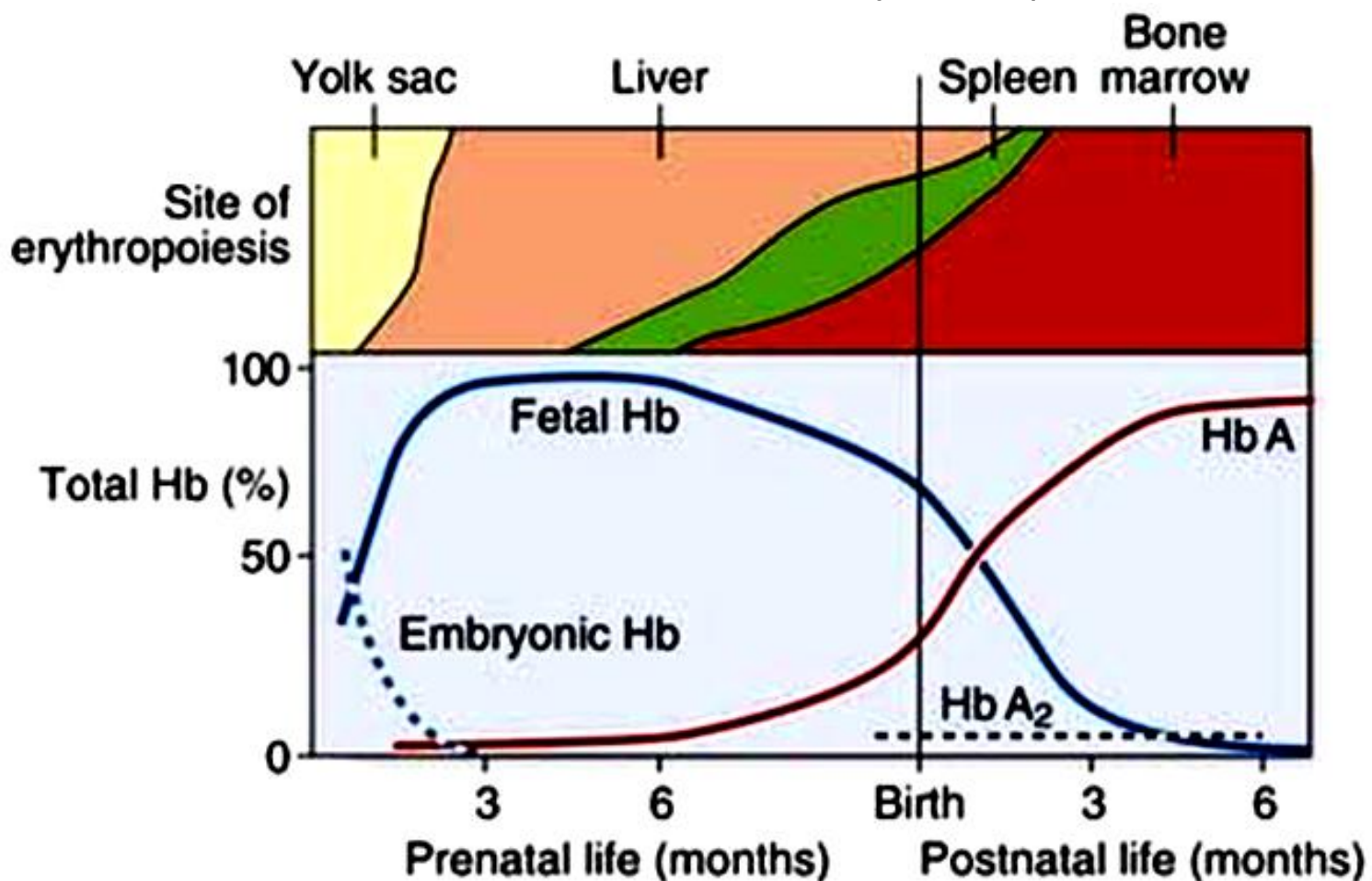
Время жизни ~ 120 дней

Кривая распределения Прайс-Джонса



Эритропоэз

1. Желточный мешок (эмбрион) (`3-6 недели).
2. Селезенка и печень (плод) (с 3-го до 6-го месяца беременности).
3. Красный костный мозг - постнатально –
(до 2-ого месяца развития – только остеогенная функция).

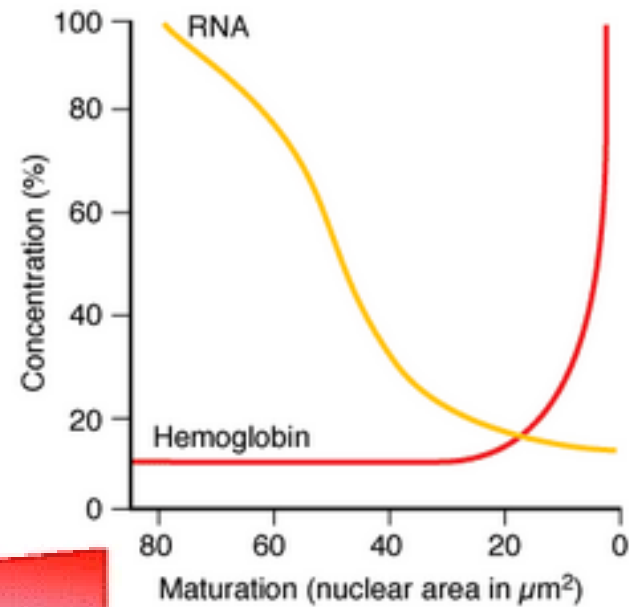


Созревание:

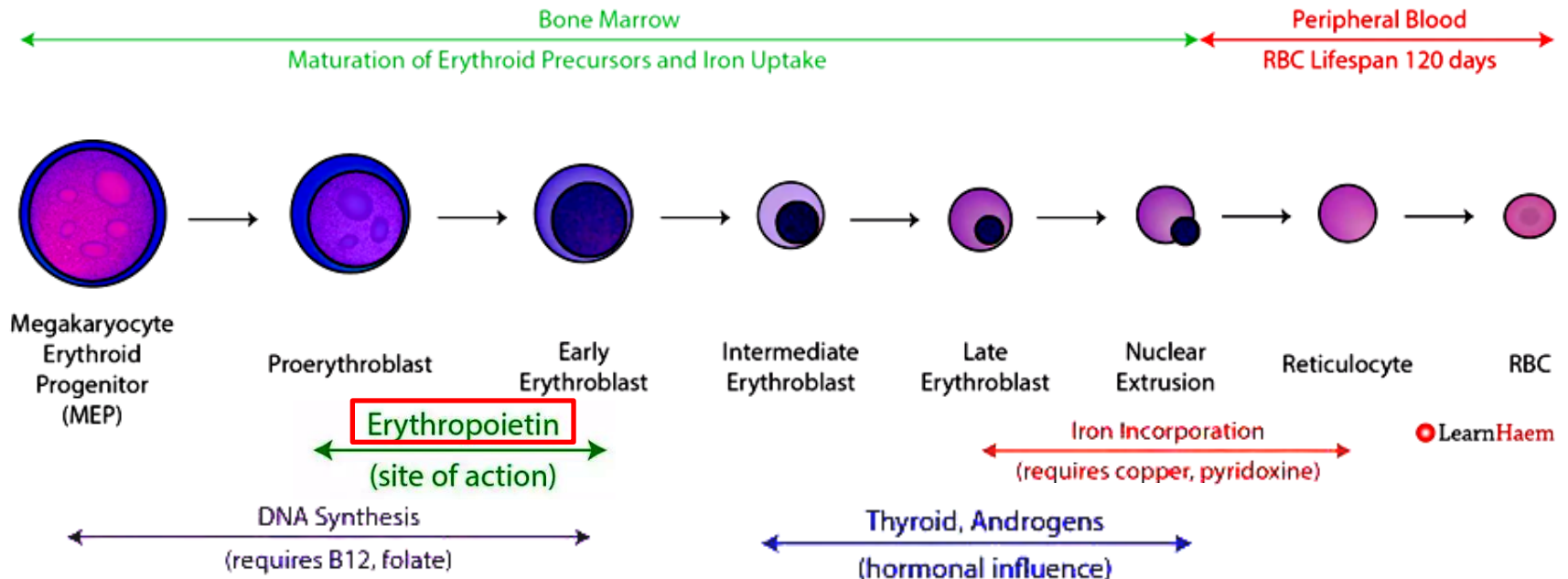
4-7 дней, из которых в течение
2-3 дней может проходить в
периферической крови

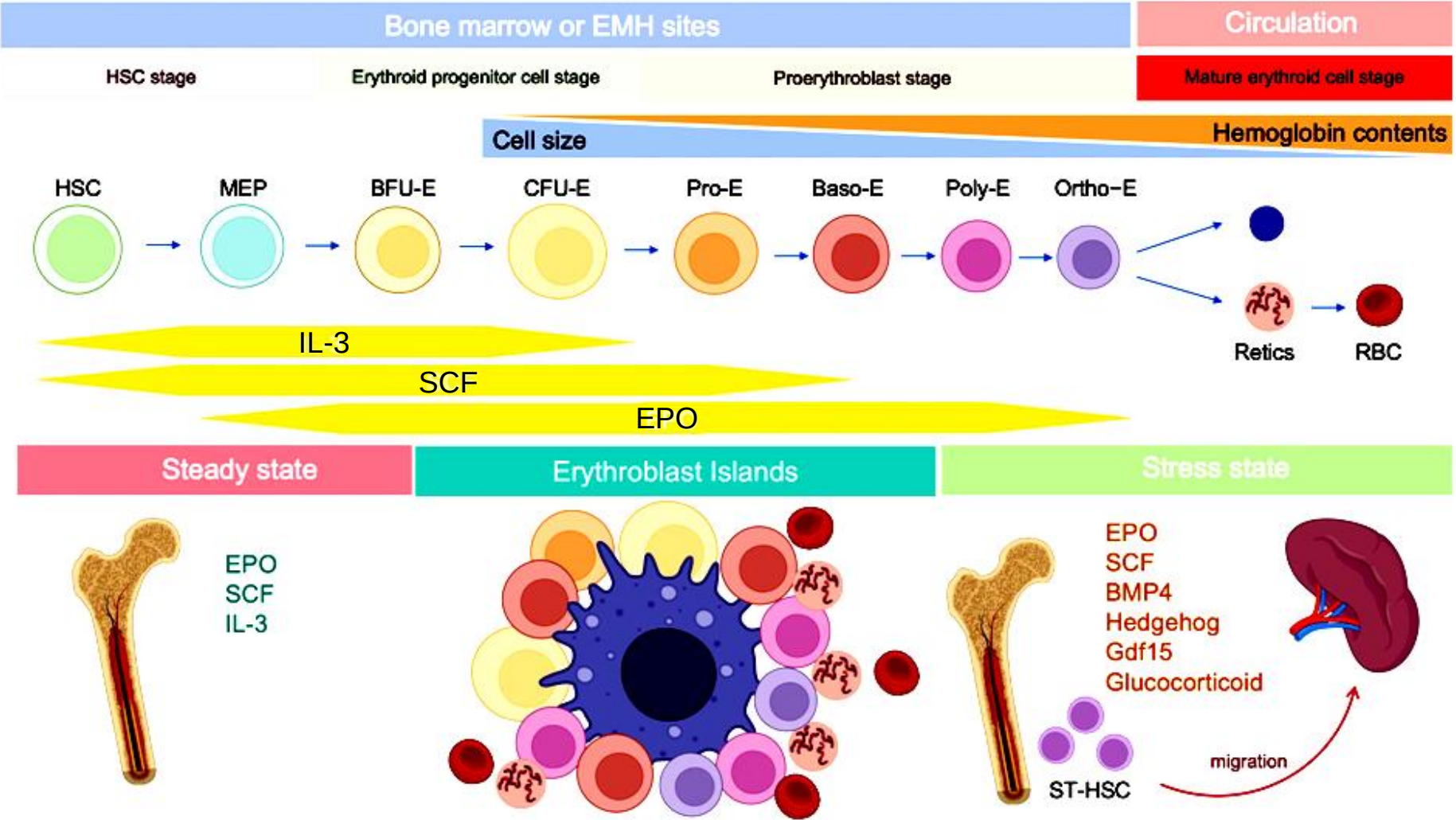
Скорость
обновления
клеток

$2.1 \pm 0.1 \times 10^{11}$ клеток/день

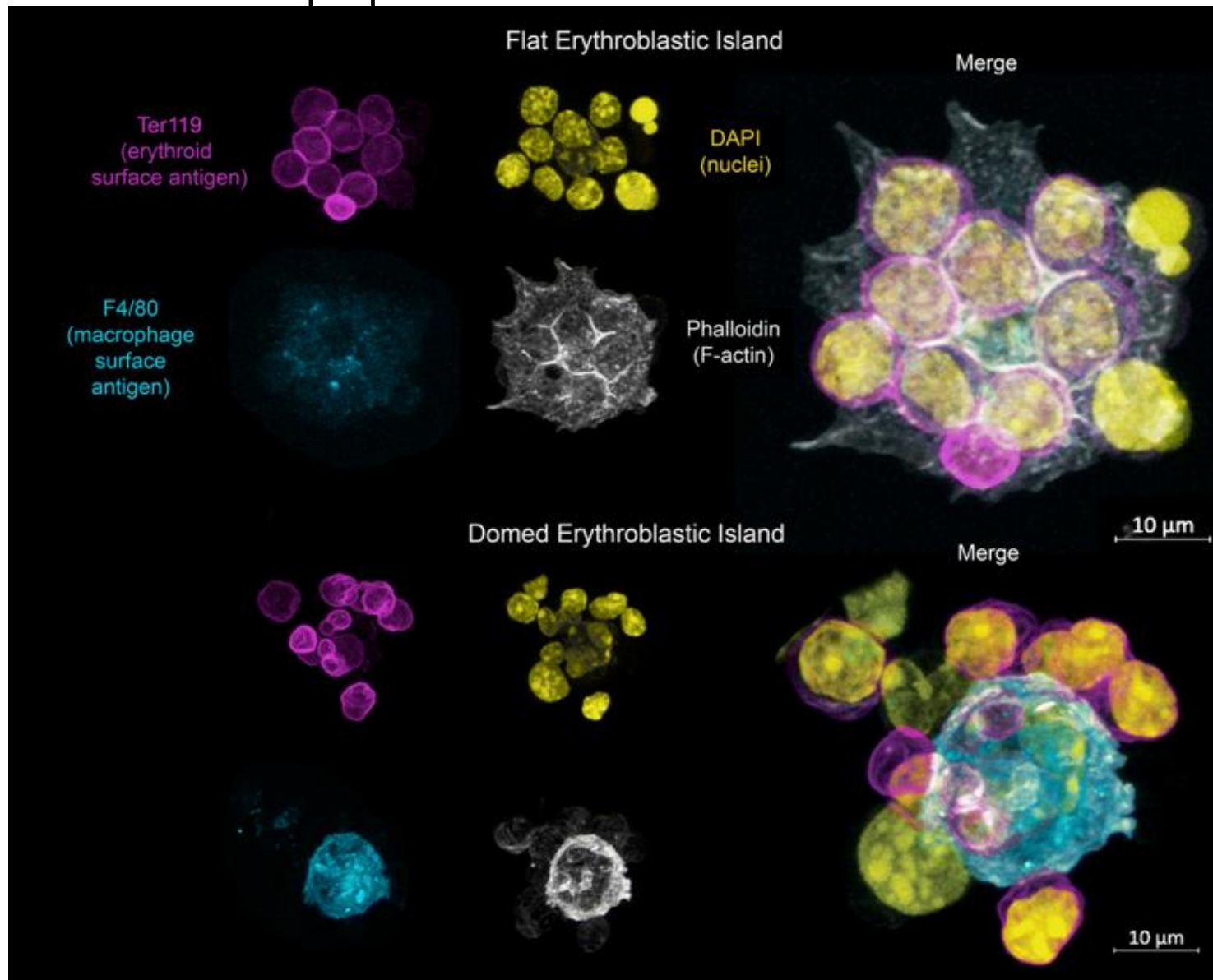
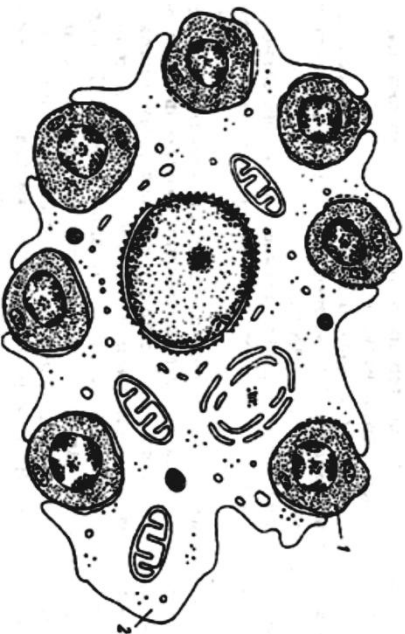


Hemoglobin synthesis

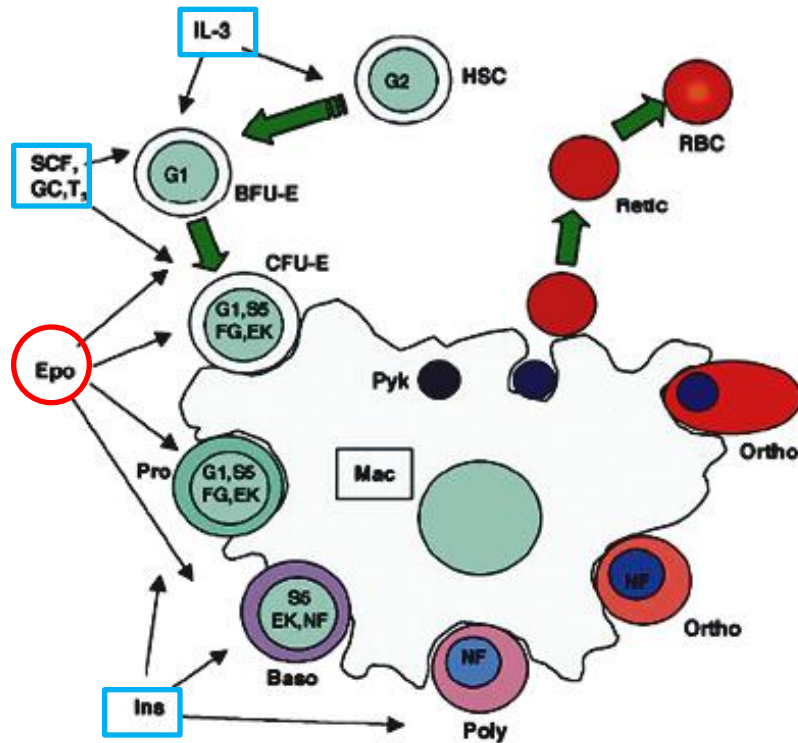




Эритробластический островок - клеточные ассоциации эритроидных клеток с макрофагами костного мозга.



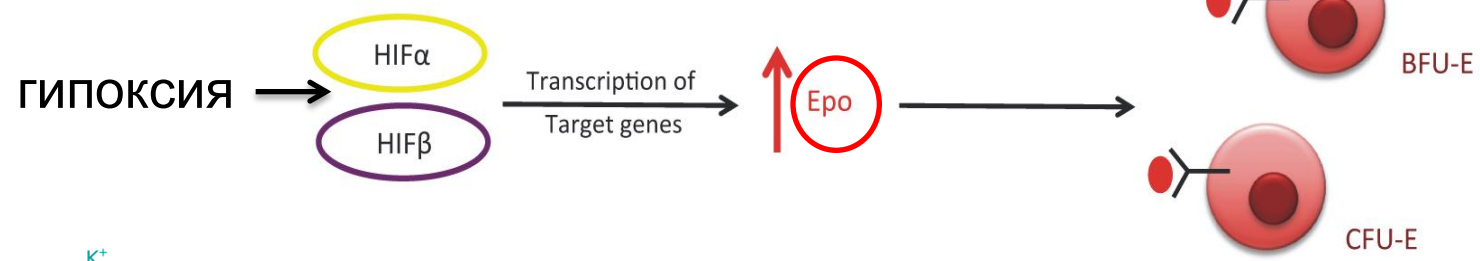
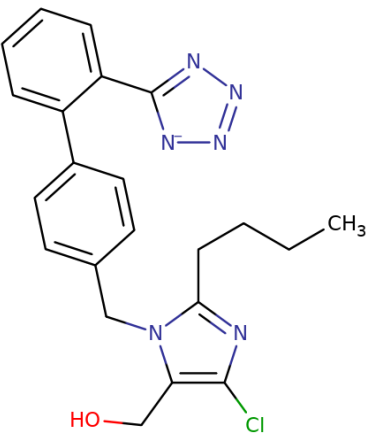
Эритробластический островок - клеточные ассоциации эритроидных клеток с макрофагами костного мозга.



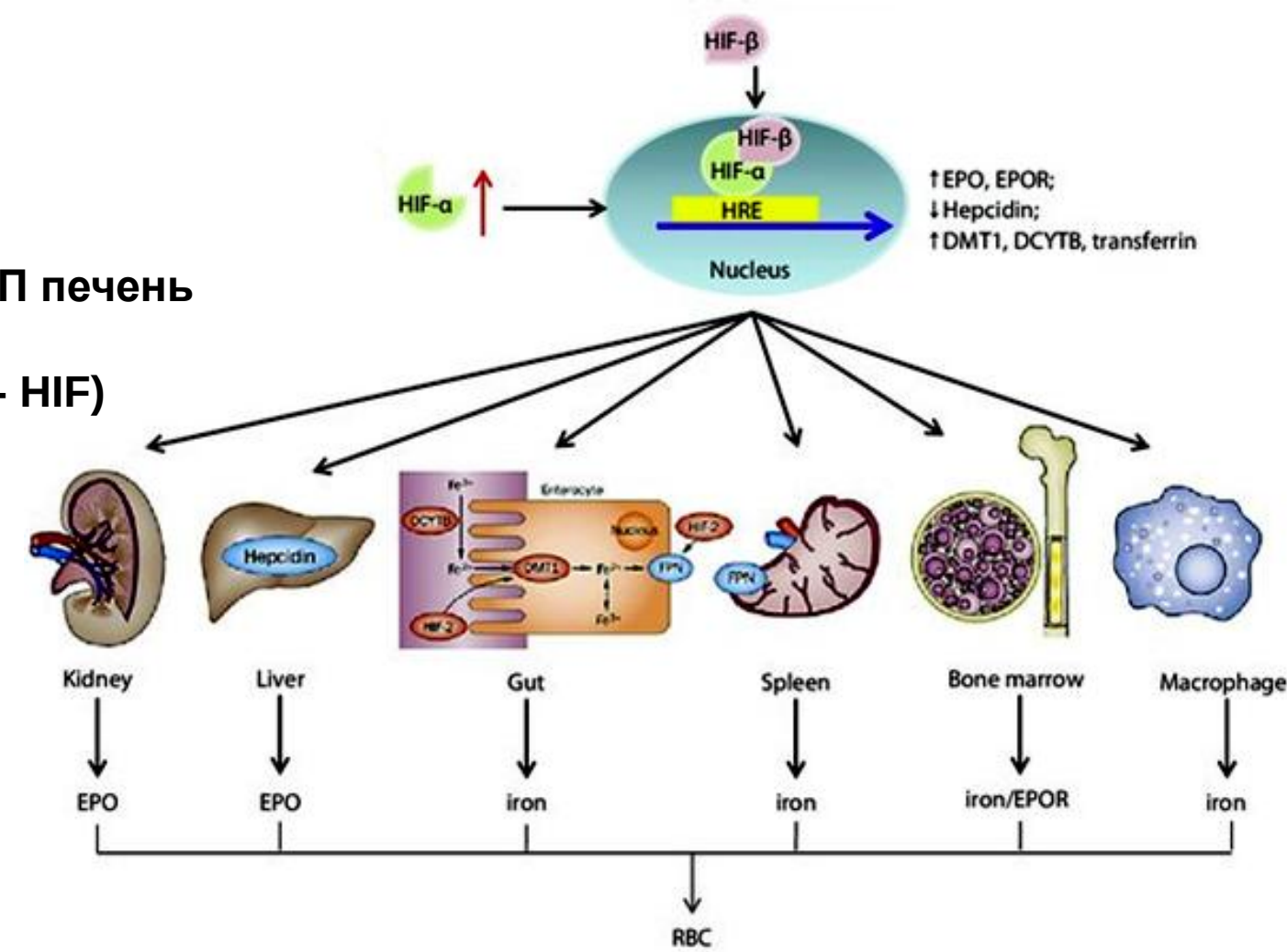
hemopoietic stem cell (HSC)
burst forming unit – erythroid (BFU-E),
colony forming unit – erythroid (CFU-E),
proerythroblast (Pro),
basophilic erythroblast (Baso),
polychromatic erythroblast (Poly),
orthochromatic erythroblast (Ortho),
reticulocyte (Retic)
mature red blood cell (RBC)

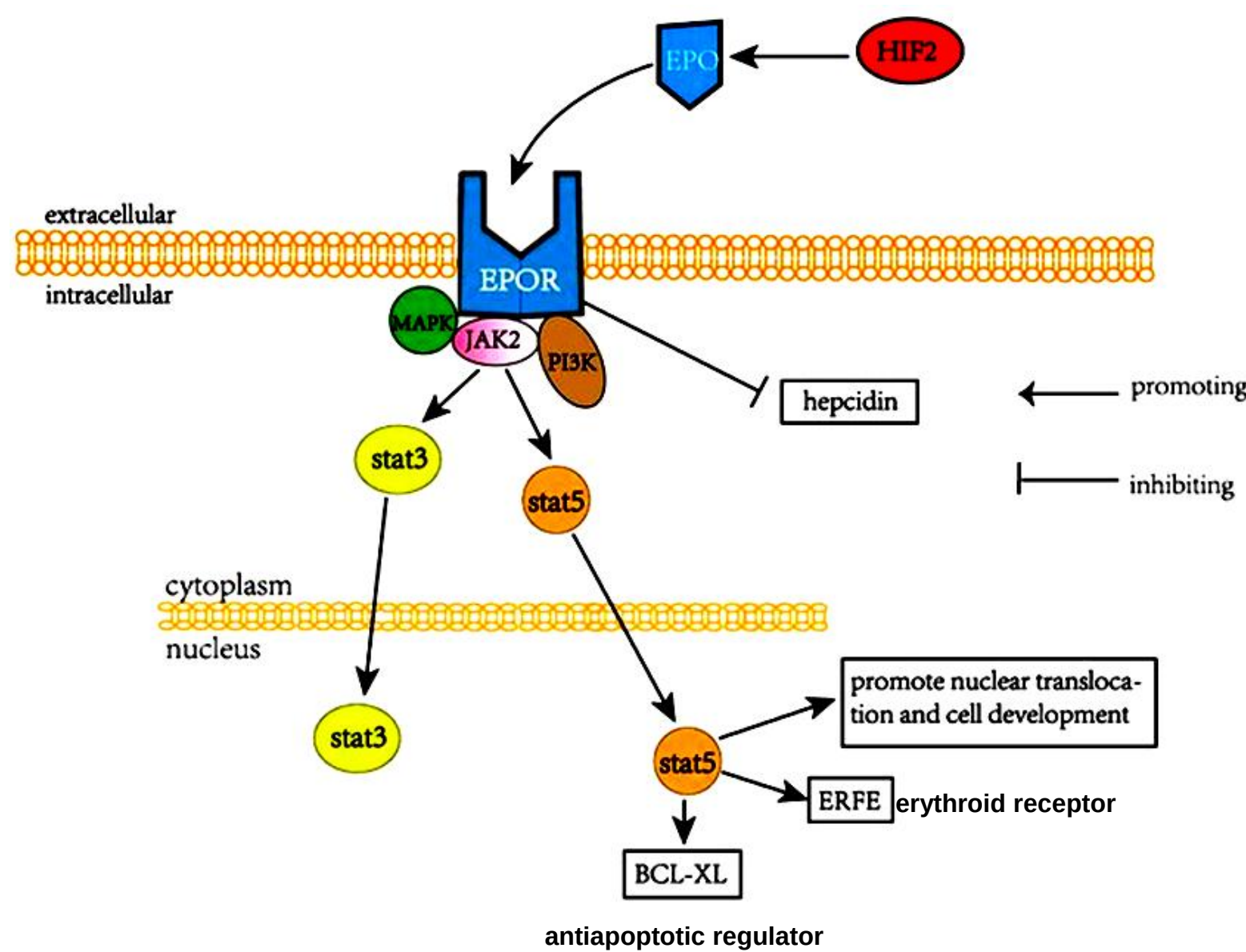
External factors
influencing cellular development include interleukin-3 (IL-3),
stem cell factor (SCF), glucocorticoids (GC), thyroid hormone
(T₃), erythropoietin (Epo) and insulin (Ins).

Эритропоэтин

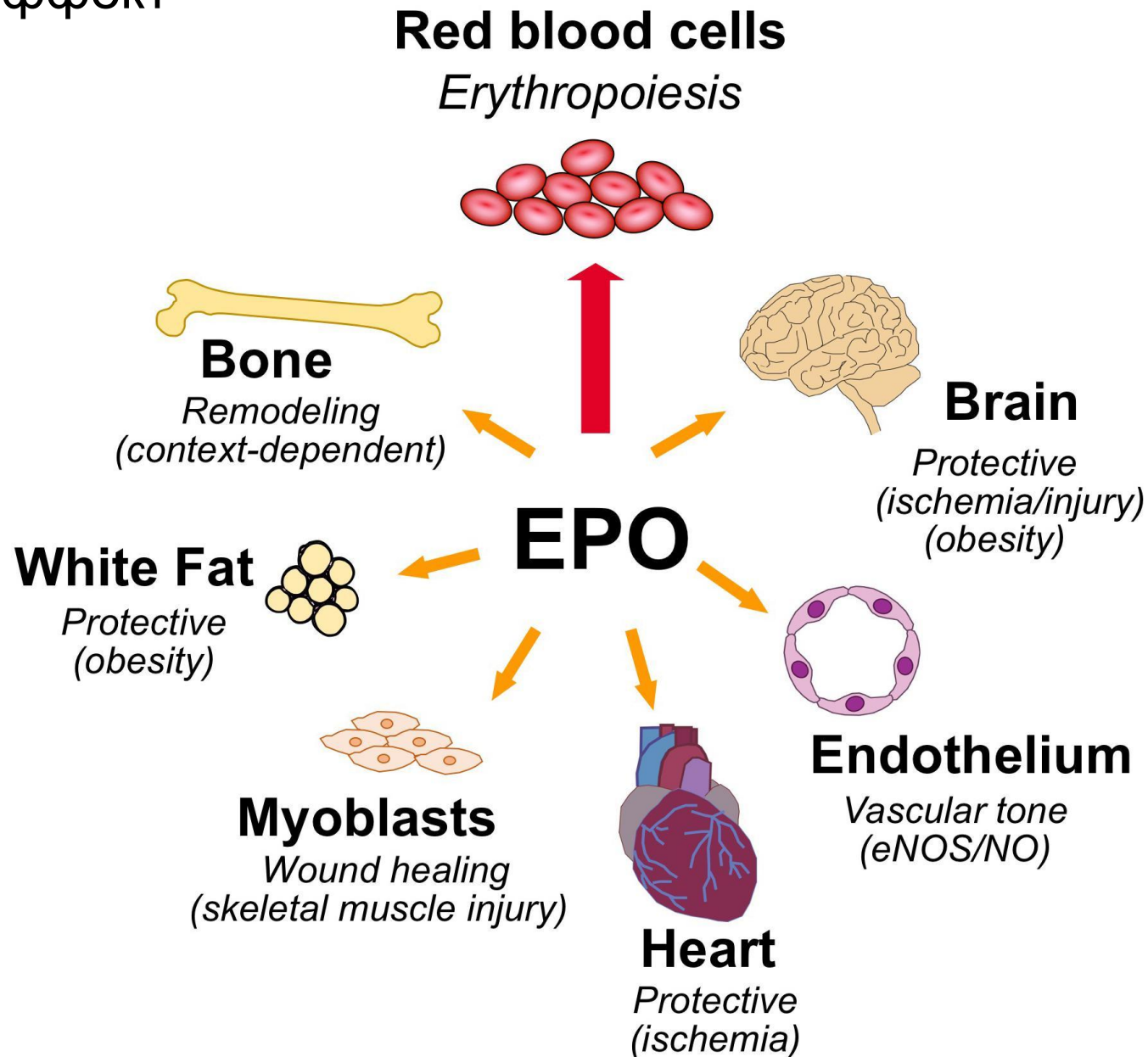


2 : 1 = ЭП почки: ЭП печень
(индуцированный гипоксией синтез - HIF)





Плейотропный эффект эритропоэтина

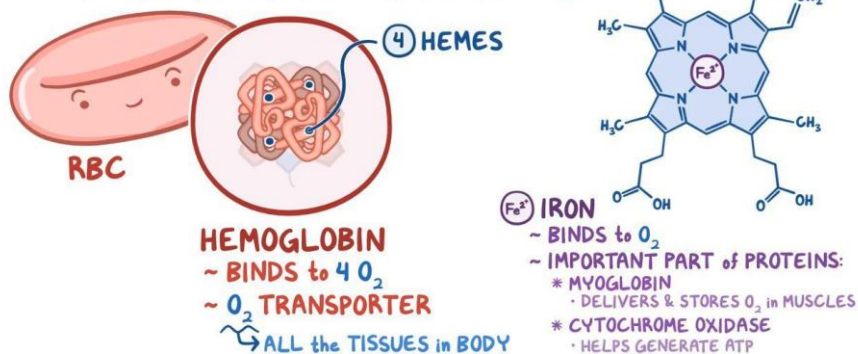


- **ЭРИТРОЦИТОЗ** - увеличение количества эритроцитов.
 - физиологический (абсолютный) - при стрессе и высотной гипоксии.
 - относительный – при уменьшении объема плазмы.
- **ЭРИТРОПЕНИЯ** - уменьшение количества эритроцитов;
 - физиологическая эритропения - при беременности.
 - патологическая эритропения – **анемия** – нарушение эритропоэза (кроветворной функции кроветворных органов).

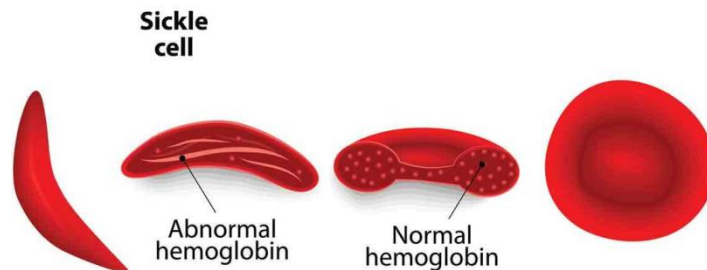
Анемии – «мало эритроцитов и/или гемоглобина»

Железодефицитная анемия

IRON DEFICIENCY ANEMIA



Серповидноклеточная анемия (генетическое заболевание)



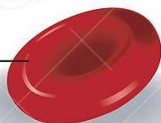
Патологическая форма - гемоглобин S

Гемоглобин S возникает при замене аденина на тимин в цепи ДНК, приводящей к замене глутаминовой кислоты на валин в **6-й позиции бета-цепи глобина**

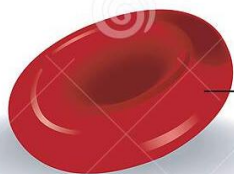
Мегалобластическая анемия

Недостаток B12, B9
(фолиевой кислоты)

Normal
Red Blood Cell



Megaloblastic Anemia Cells

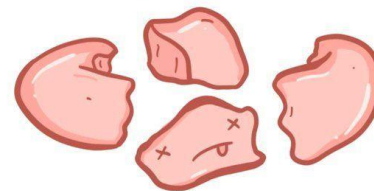
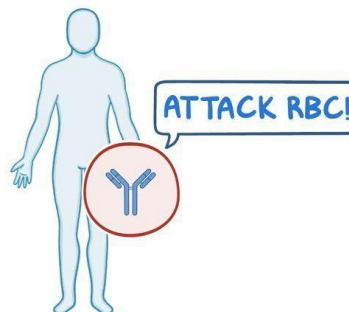


Large
Red Blood Cell

Гемолитическая анемия

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

* ↑ RBC HEMOLYSIS
↳ ↓ RBCs than NORMAL



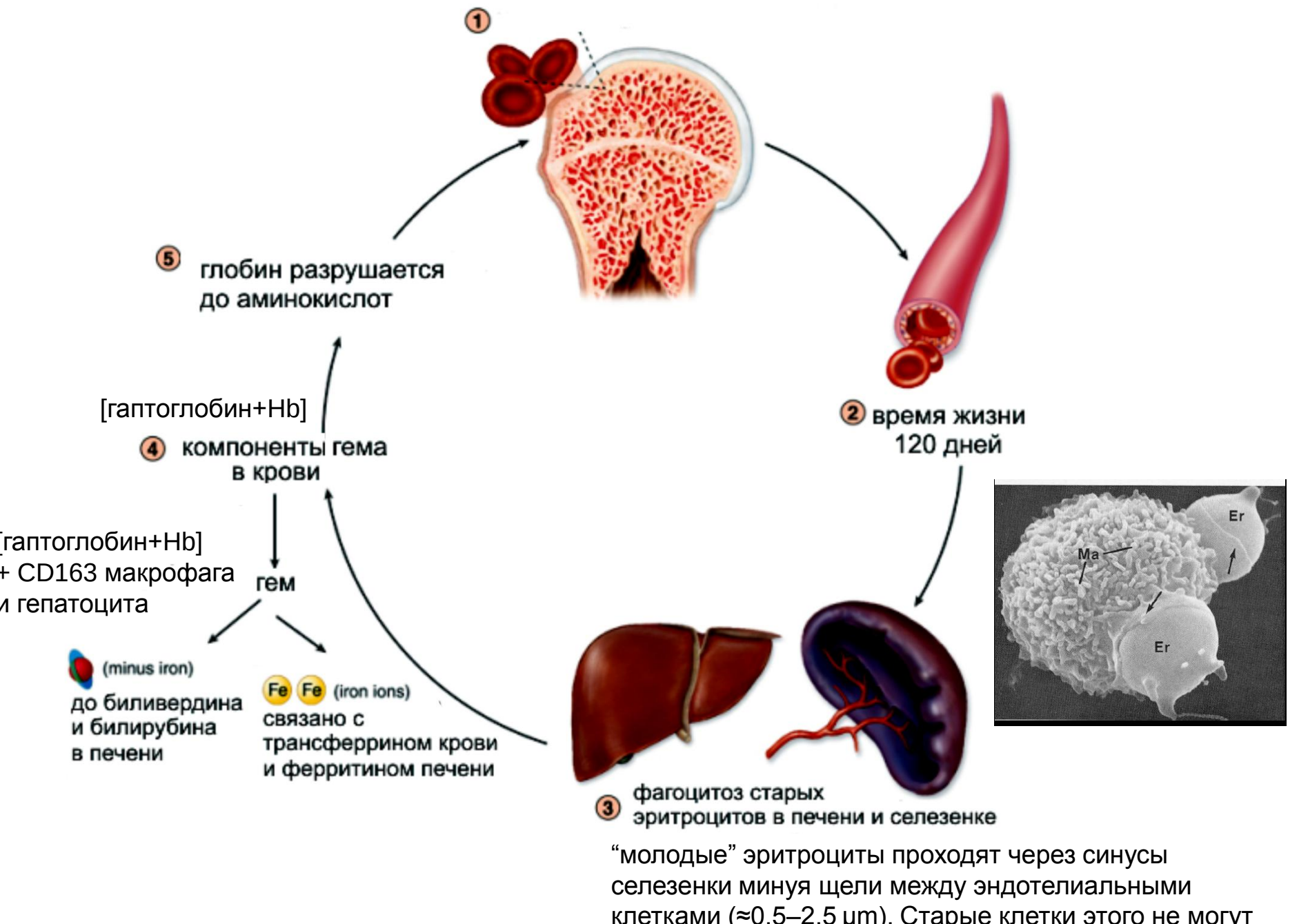
- * IDIOPATHIC
- * CAN be RELATED to:
 - ↳ MEDICATION SIDE EFFECT
 - ↳ UNDERLYING DISEASE PROCESS

Некоторые аномальные гемоглобины

Обозначение	Мутация	Распространение	Основные клинические проявления
HbS	$\beta^{6}\text{Глу} \rightarrow \text{Вал}$	Африка	Гемолитическая анемия, инфаркты различных органов
HbC	$\beta^{6}\text{Глу} \rightarrow \text{Лиз}$	Африка	Легкая гемолитическая анемия
HbE	$\beta^{26}\text{Глу} \rightarrow \text{Лиз}$	Юго-Восточная Азия	Микроцитарная гипохромная анемия, иногда со спленомегалией
Hb Köln	$\beta^{98}\text{Вал} \rightarrow \text{Мет}$	Отдельные случаи	Гемолитическая анемия, после спленэктомии появляются тельца Гейнца
Hb Yakima	$\beta^{99}\text{Асп} \rightarrow \text{Гис}$	Отдельные случаи	Эритроцитоз
Hb Kansas	$\beta^{102}\text{Асн} \rightarrow \text{Тре}$	Отдельные случаи	Легкая анемия

Hb — гемоглобин.

Распад эритроцитов

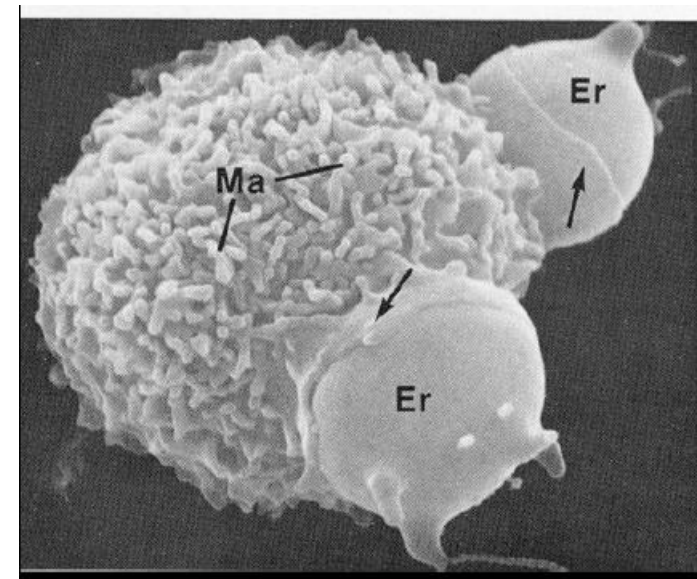


Обновление эритроцитов связано с распознаванием макрофагами двух типов “сигналов”.

Взаимодействие мембранных структур макрофага и эритроцита - CD47 с SIRPα определяет сигнал - “не ешь меня”.

Появление (увеличение) количества фосфатидилсерина PS и белков полосы 3 на мембране эритроцитов определяет сигнал - “ешь меня” и инициирует эритроптоз – фагоцитоз эритроцита.

PS связывается с Tim-1, Tim-4, Stabilin-2, или CD300 молекулам на мембране макрофага, определяя про-фагоцитозный сигнал, тогда как белок полосы 3, взаимодействует с CR-1 и Fc рецепторами макрофага облегчая фагоцитоз.



Функции эритроцитов

1.дыхательная

2.детоксицирующая

3.ферментативная

способность адсорбировать токсические вещества и их инактивировать.

связана с наличием в эритроцитах большого количества ферментов, в частности карбоангидразы, метгемоглобинредуктазы, ферментов гликолиза

4. регуляция кислотно-основного состояния

5.участие в свертывании и фибринолизе

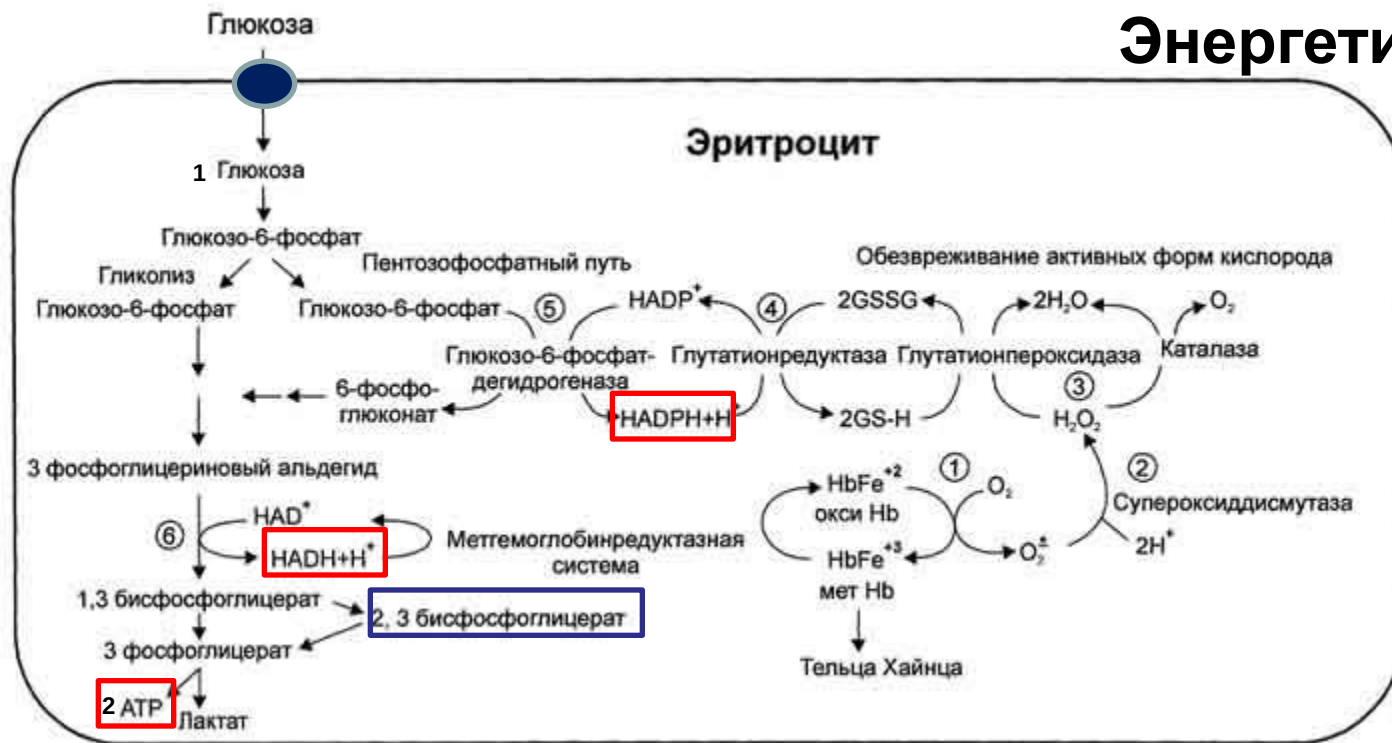
6.участие в иммунологических реакциях

Особенности эритроцитов

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

* - гексозомонофосфатный путь (пентозофосфатный путь).

Энергетический обмен в эритроцитах



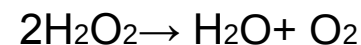
Глюкоза поступает в эритроциты путём облегчённой диффузии с помощью **GLUT-2**.

90% - анаэробный гликолиз,
10% - пентозофосфатный путь (ГМФ-путь).

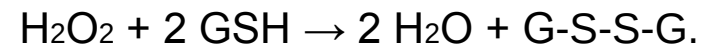
Лактат выходит в плазму крови и используется в других клетках, прежде всего в гепатоцитах.

Супероксиддисмутаза (SOD) (Cu²⁺ и Zn²⁺): $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

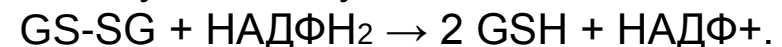
Каталаза – геминовый фермент -



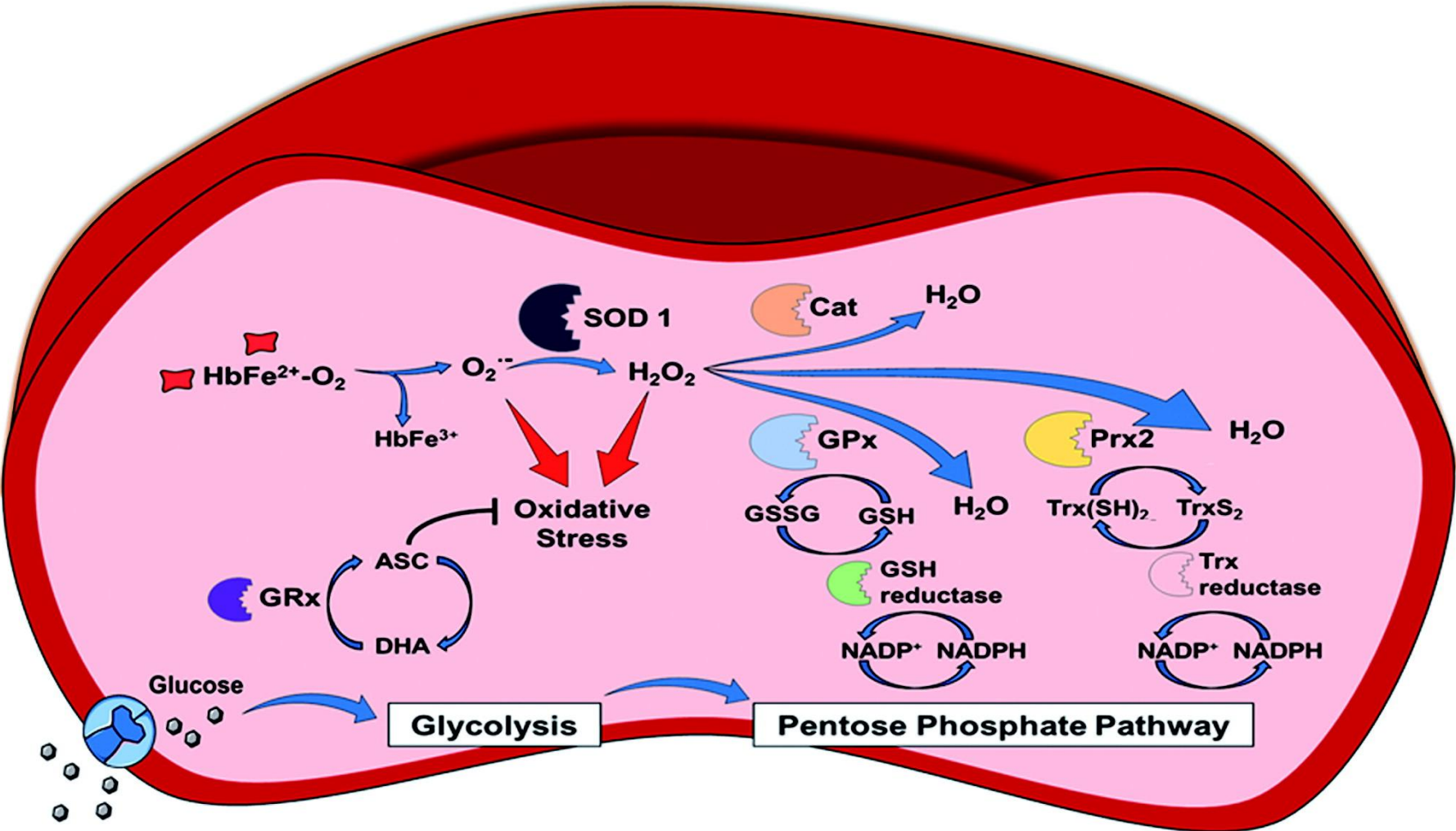
Глутатионпероксидаза (селен) при окислении глутатиона разрушает H₂O₂ и гидроперекиси липидов до воды:



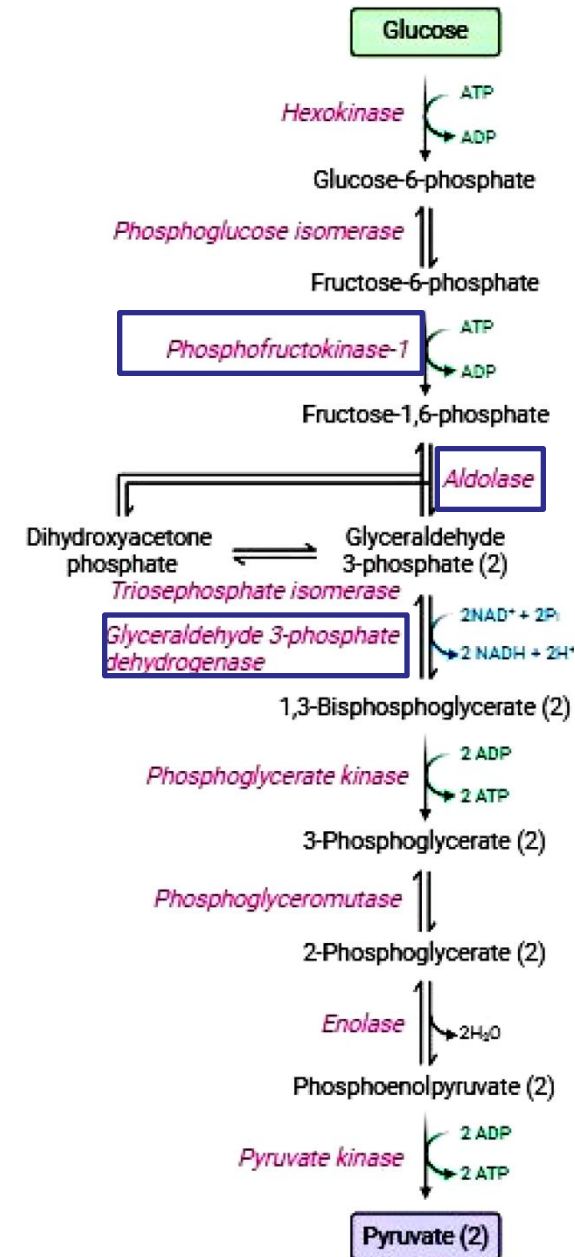
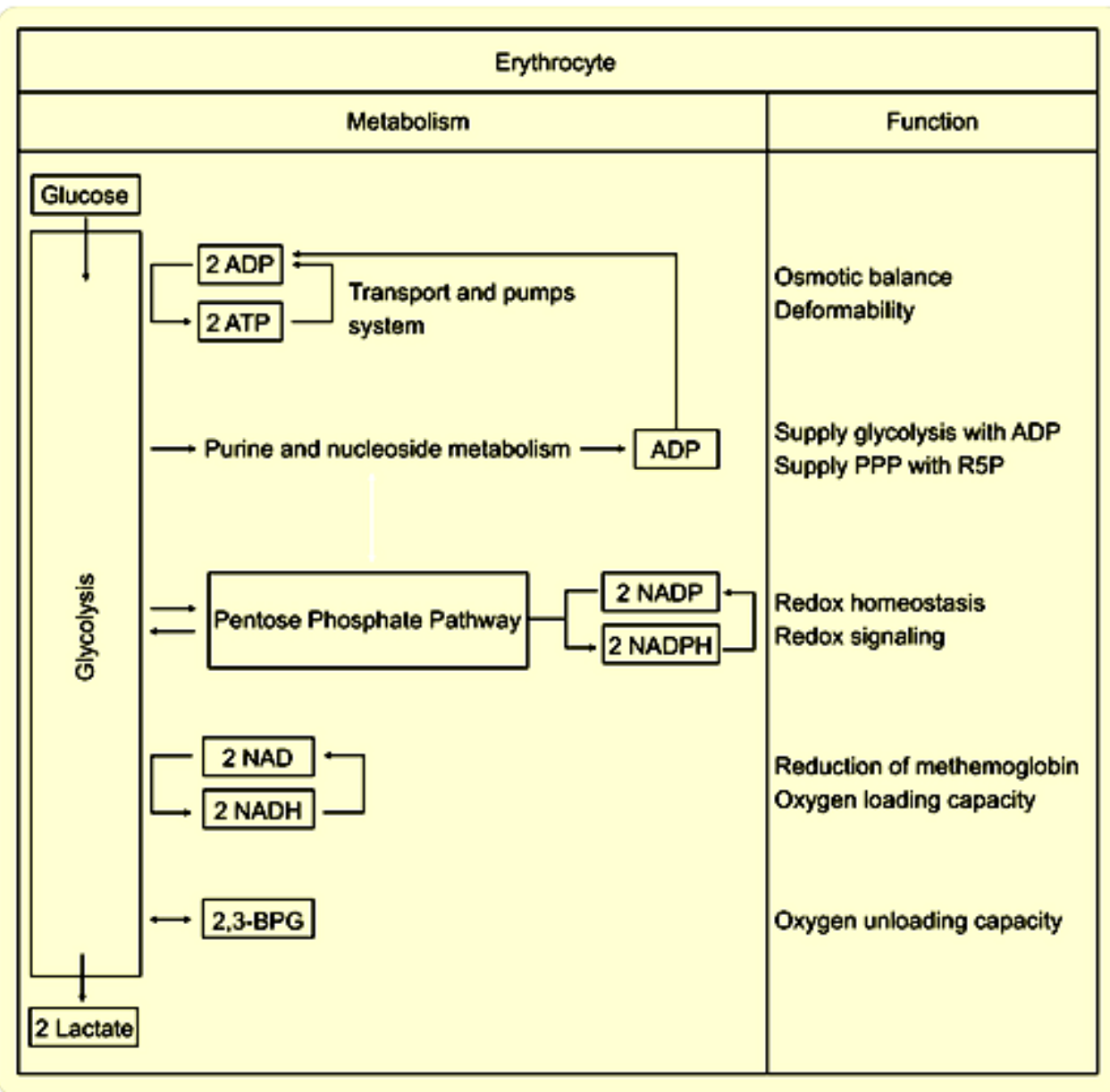
Глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион с участием **НАДФН₂**:



Redox regulation in RBCs.



Значение гликолиза и пентозофосфатного пути

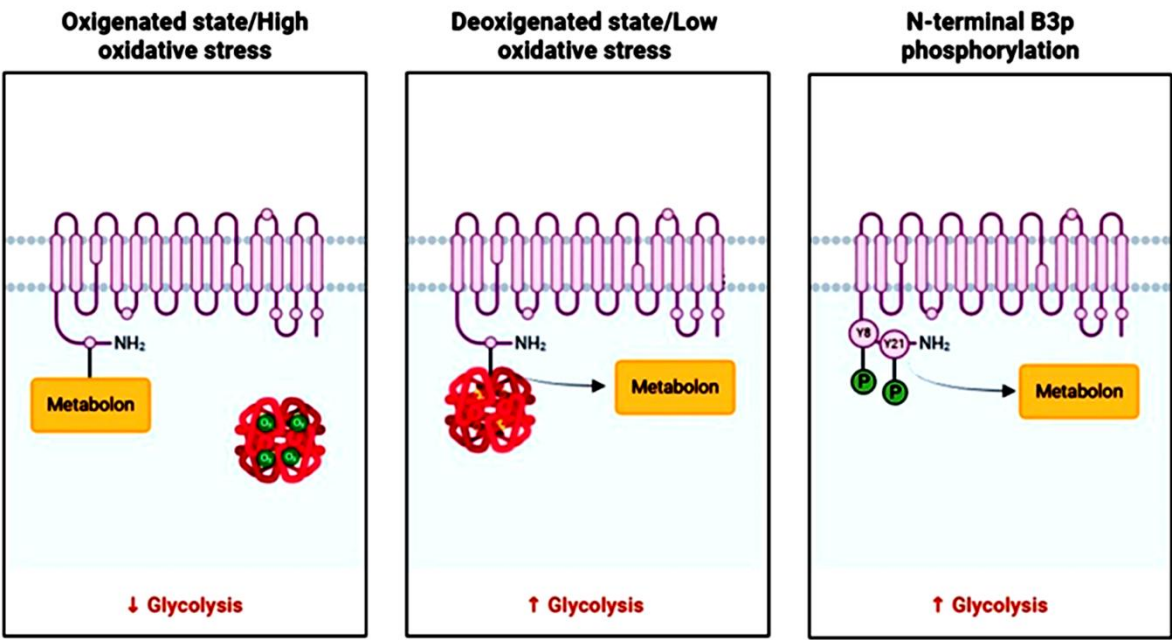


Гликолиз включает три ключевых регуляторных фермента –

альдолаза,
фосфофруктокиназа и
глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, GAPDH

которые образуют мультиферментный комплекс - **метаболон** на внутренней поверхности мембраны эритроцитов.

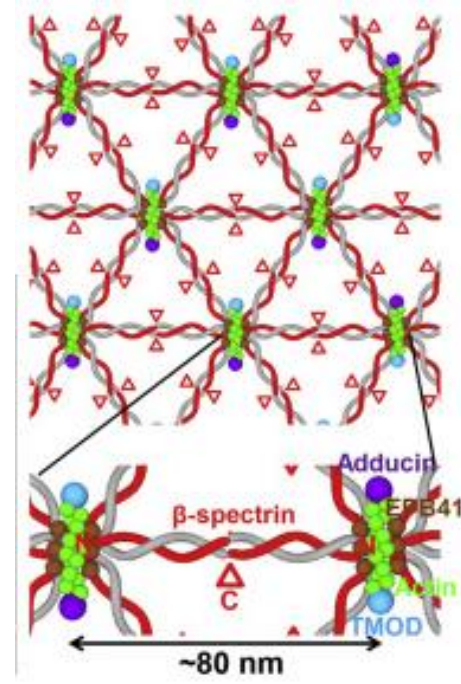
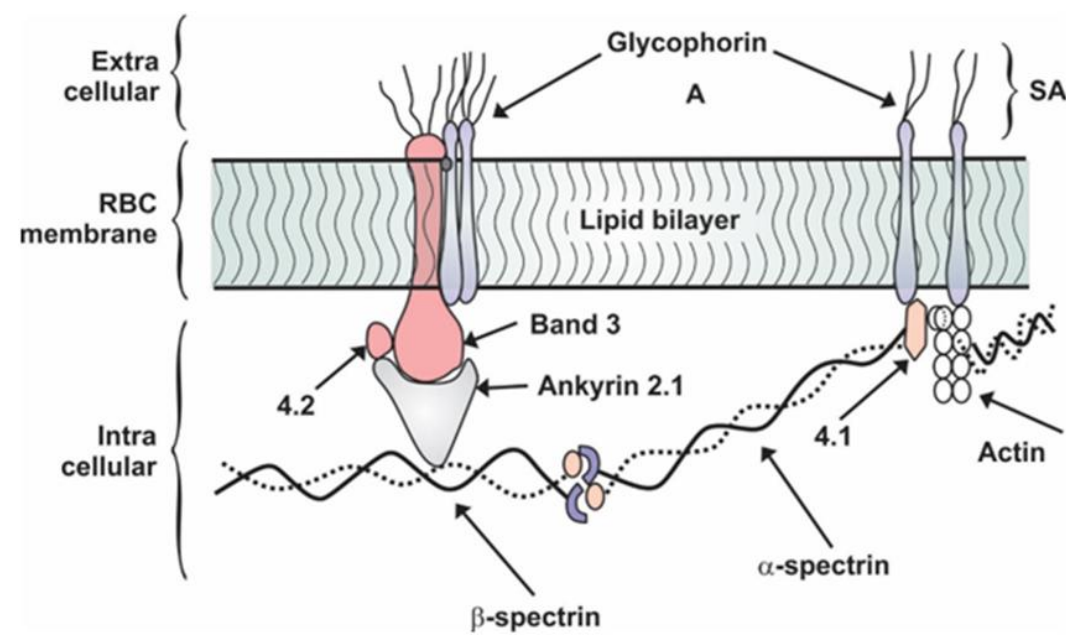
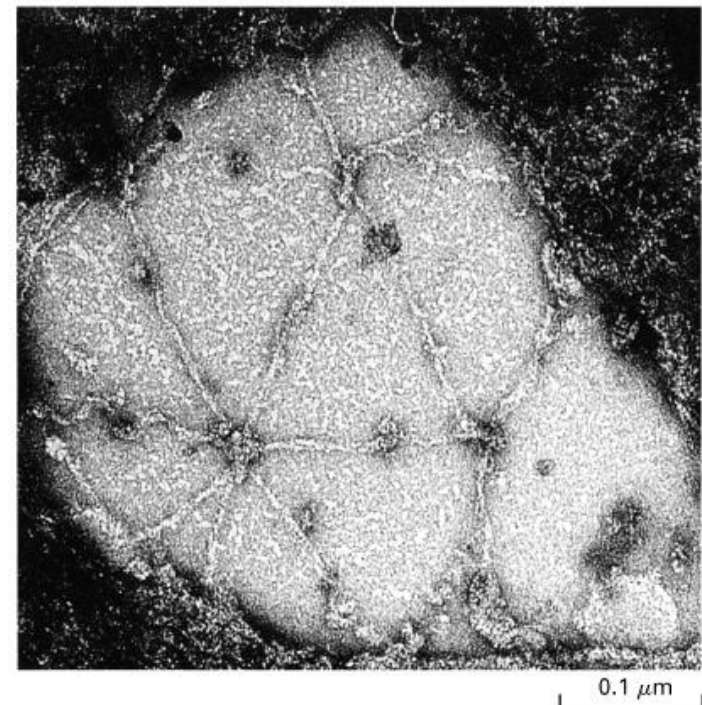
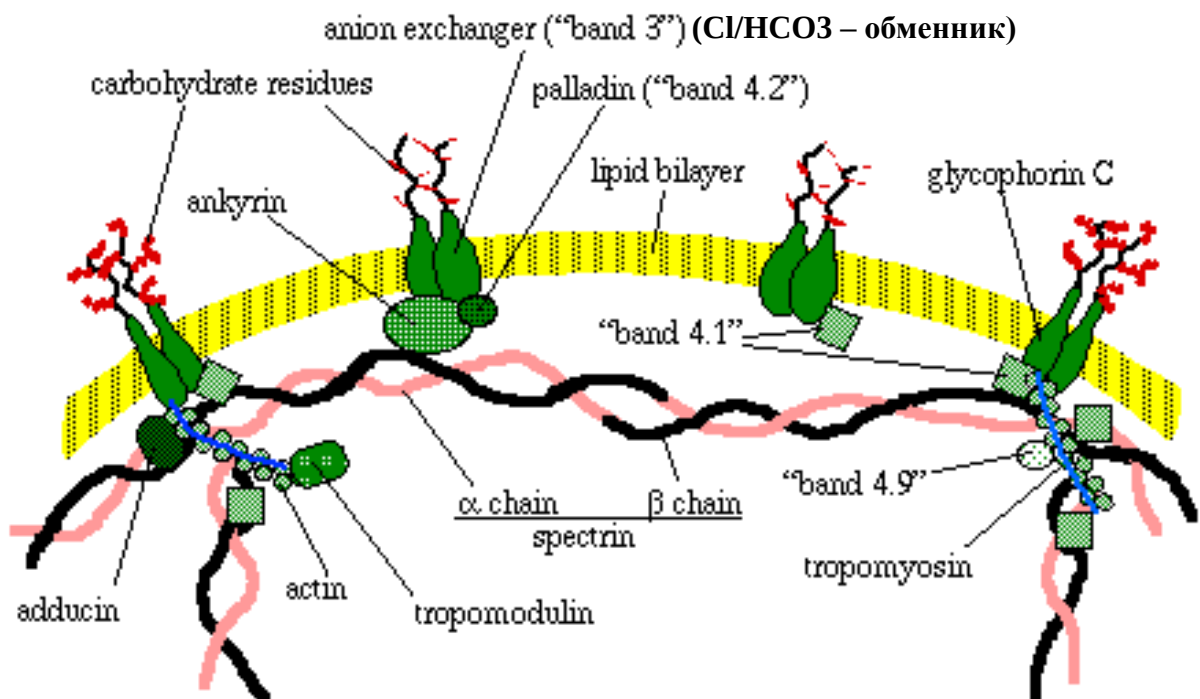
Конформационные изменения, вызванные дезоксигенацией гемоглобина, способствуют связыванию гемоглобина с B3p – белок полосы 3. В условиях гипоксии, эта связь вытесняет метаболические ферменты в цитозоль, **повышая их активность**. Следовательно, дезоксигенация гемоглобина стимулирует гликолиз и синтез 2,3-БФГ (шунт Рапопорта–Люберинга), способствуя стабилизации дезоксигемоглобина. Напротив, оксигенация гемоглобина связана с замедлением метаболического потока через гликолиз, что способствует синтезу НАДФН через пентозофосфатный путь (ПФП) и, таким образом, улучшает эффективность антиоксидантных систем.



Свойства эритроцитов

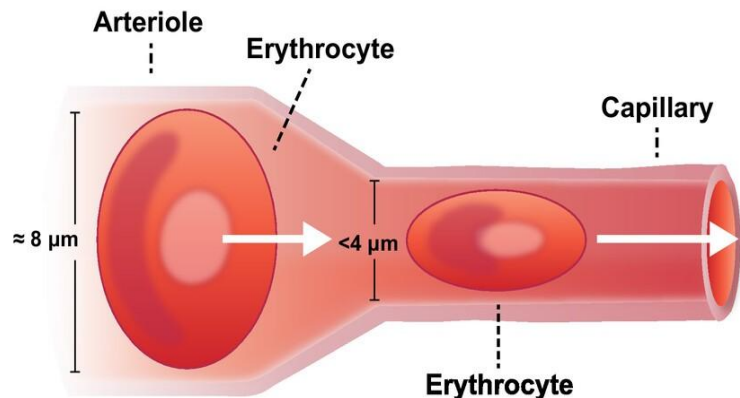
- 1. **Пластичность эритроцитов** – способность к обратимой деформации. $LK = \frac{\text{холестерин}}{\text{лецитин}} = 0,9$
 - **стабильность** / способность противостоять значительной по величине сдвиговой деформации (в аорте).
 - **пластичность** / способность эритроцитов к обратимым изменениям размеров и формы (в капиллярах).
- 2. **Осмотическая стойкость эритроцитов**
 - **осмотическая резистентность** / способность эритроцитов к поддержанию постоянства размера клетки при переменных условиях осмотичности крови (в небольшом диапазоне). Обуславливается низким осмотическим и высоким онкотическим давлением внутри клетки. Что связано с различной проницаемостью мембраны для катионов и анионов.
 - Гиалоплазма – гранулы 4-5 нм, 60% воды, 40% сухой остаток – 90-95% гемоглобин, 5-10% др. белки, глюкоза, липиды, мин. вещества.
 - Мембрана проницаемая для анионов, O_2 , CO_2 .

Осмотическая резистентность эритроцитов в свежей крови в норме составляет 0,2 - 0,4 % NaCl.
- 3. **Креаторные связи эритроцитов**
- 4. **Способность к оседанию** (удельный вес 1,096, плазмы-1,027). $BK = \frac{\text{Альбумины}}{\text{глобулины}} = 1,5-1,7$
- 5. **Агрегация эритроцитов**



Интенсивность метаболизма зависит от механических воздействий меняющих форму клетки.

(A)

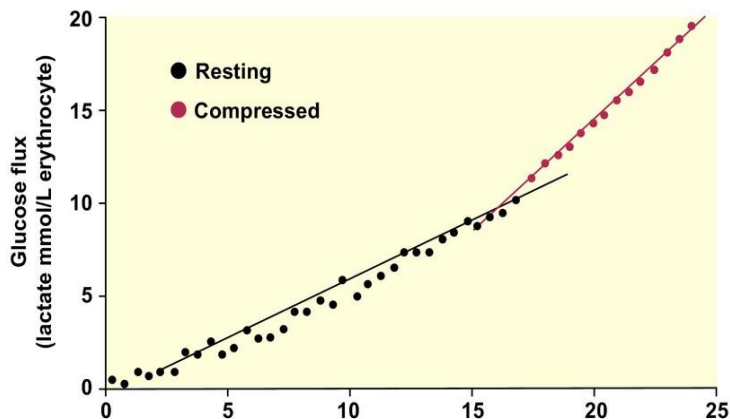


(C1)

Flux at rest: $\approx 12\text{ cells/s}$



(B)



(C2)

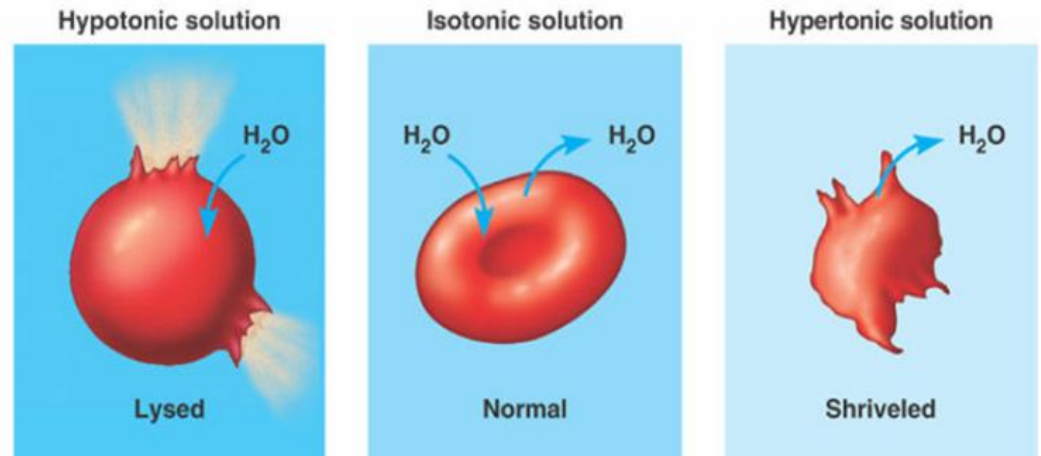
Flux during exercise: $\approx 40\text{ cells/s}$



Механической воздействию (70%) увеличивает интенсивность гликолиза на $\approx 80\%$.

Действие гипо-, изо- и гипертонических растворов на мембрану эритроцита

ОСМОТИЧЕСКИЙ
ГЕМОЛИЗ



Na^+/K^+ -АТРаза and Ca^{2+} -АТРаза тратит до $\approx 50\%$
($\approx 40\%$ and $\approx 10\%$, соответственно) всего АТР

Ion pumps

- **Na, K -ATPase**
(**Na - K pump**)
- **PCMA1 and PCMA14**
(**Plasma membrane Ca^{2+} pumps**)

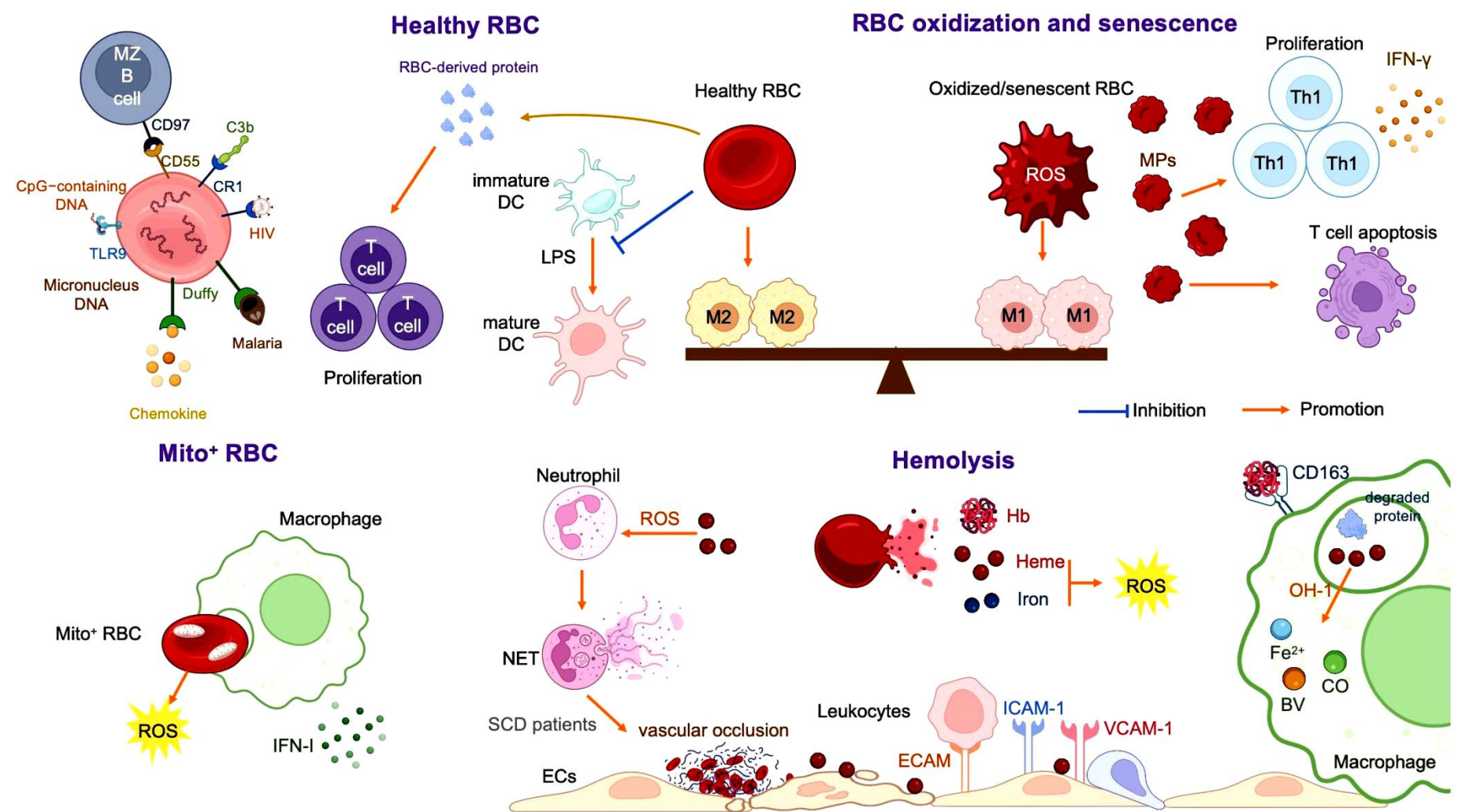
Symporters and antiporters

- **NKCC1** (**Na^+ - K^+ - $2Cl^-$ cotransporter**)
- **KCC1** (**K^+ - Cl^- cotransporter**)
- **NHE-1** (**Na^+ / H^+ exchanger**)
- **Cl^-/HCO_3^- exchanger**
(**band 3 protein**)

Ion channels

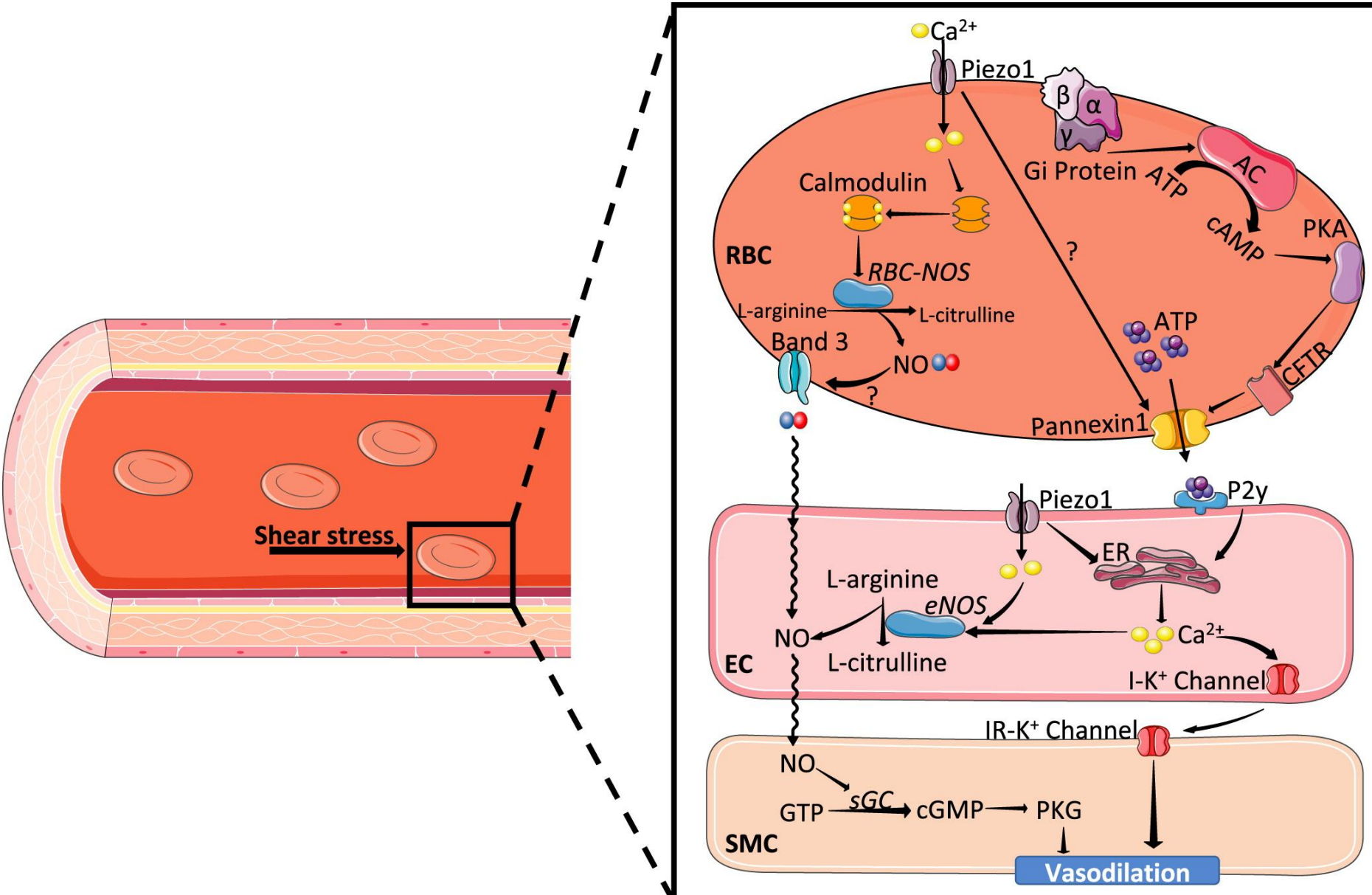
- **KCNN4** (**Ca^{2+} -dependent K^+ channel or Gardos channel**)
- **PIEZO1**
- **NMDA receptors**
- **TRPC**
- **$Ca_v2.1$**
- **VDAC**

6.участие в иммунологических реакциях



Beyond oxygen transport: active role of erythrocytes in the regulation of blood flow.

KJ Richardson, L Kuck and MJ Simmonds 2020 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00441.2020>



Overview of the main metabolic pathways relevant to RBC physiology during aging in vivo and in vitro.

