

# КРОВЬ. ЛЕЙКОЦИТЫ ТРОМБОЦИТЫ

Лекция профессора Р.Р. Исламова

Эритроцитами не исчерпывается значение сосудистой системы именно с точки зрения определенного депо. Сосудистая система хранит в себе некоторый запас очень подвижных клеточных элементов. Мечников говорит, что для организма необычайно выгодно было бы иметь, как он выражается, «армию», которая в любой момент может быть мобилизована и выброшена из кровеносных сосудов на поле сражения.

Если в каком-либо участке разыграется воспаление и местные соединительнотканые клетки будут подкреплены громадным количеством лейкоцитов, выходящих из сосудов, то в эволюции это имеет для организма очень большое значение. Такой организм, безусловно, получает преимущество в борьбе за существование.

Существует большое сродство между лейкоцитами и соединительноткаными клетками. Лейкоциты одновременно принадлежат и соединительной ткани, и крови.

# Миграция лейкоцитов через посткапиллярные венулы из кровотока

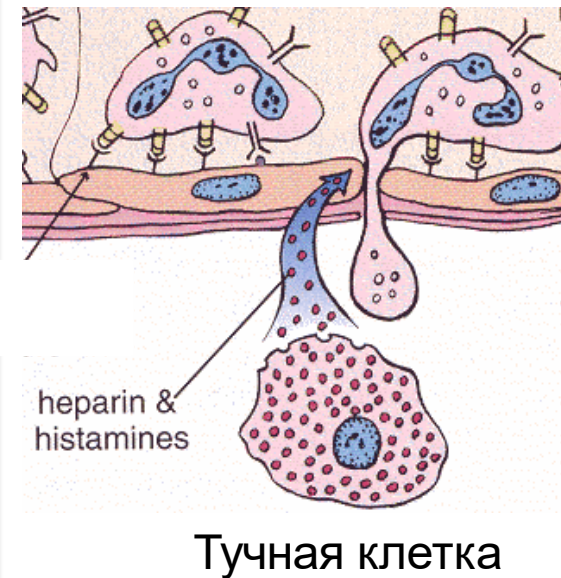
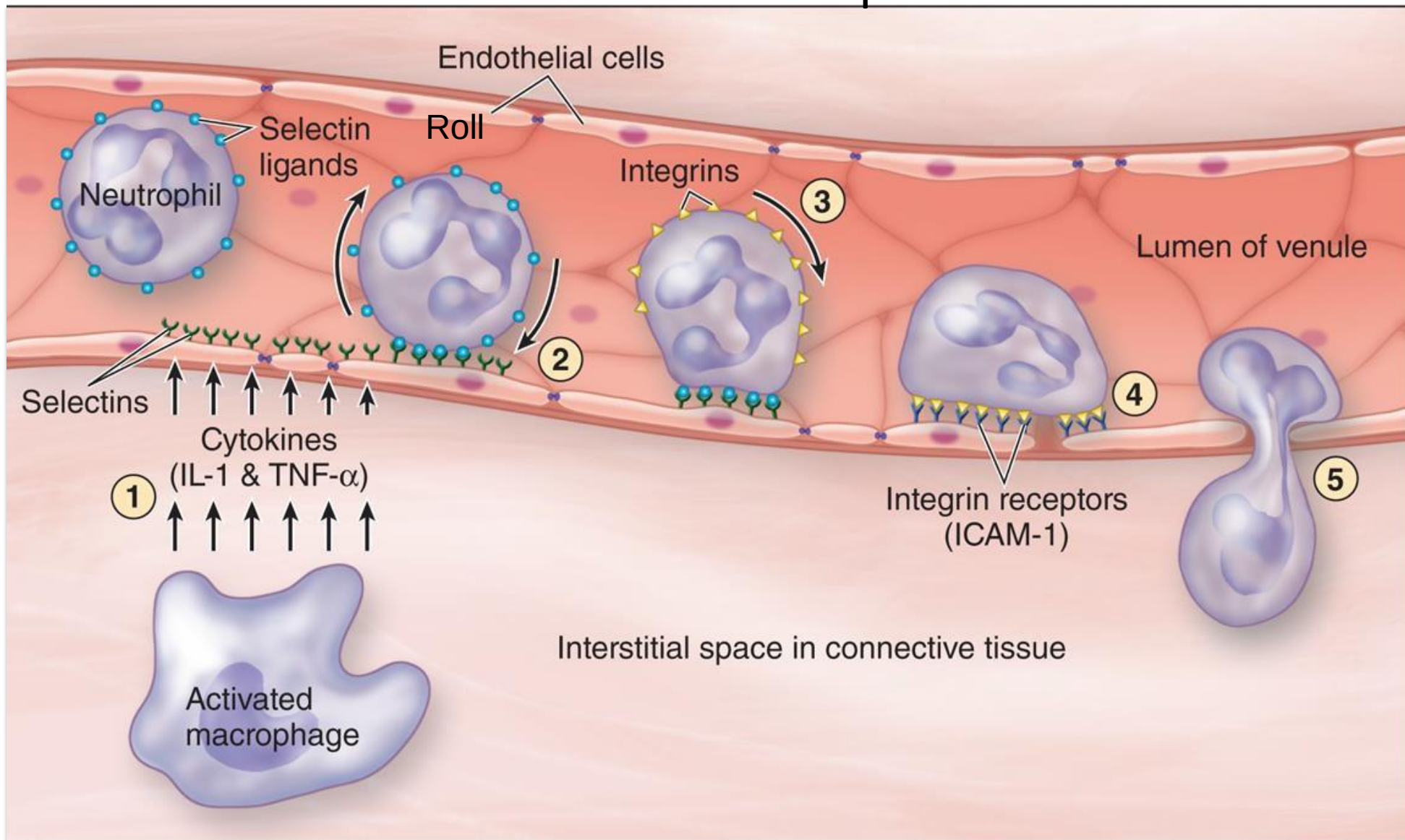
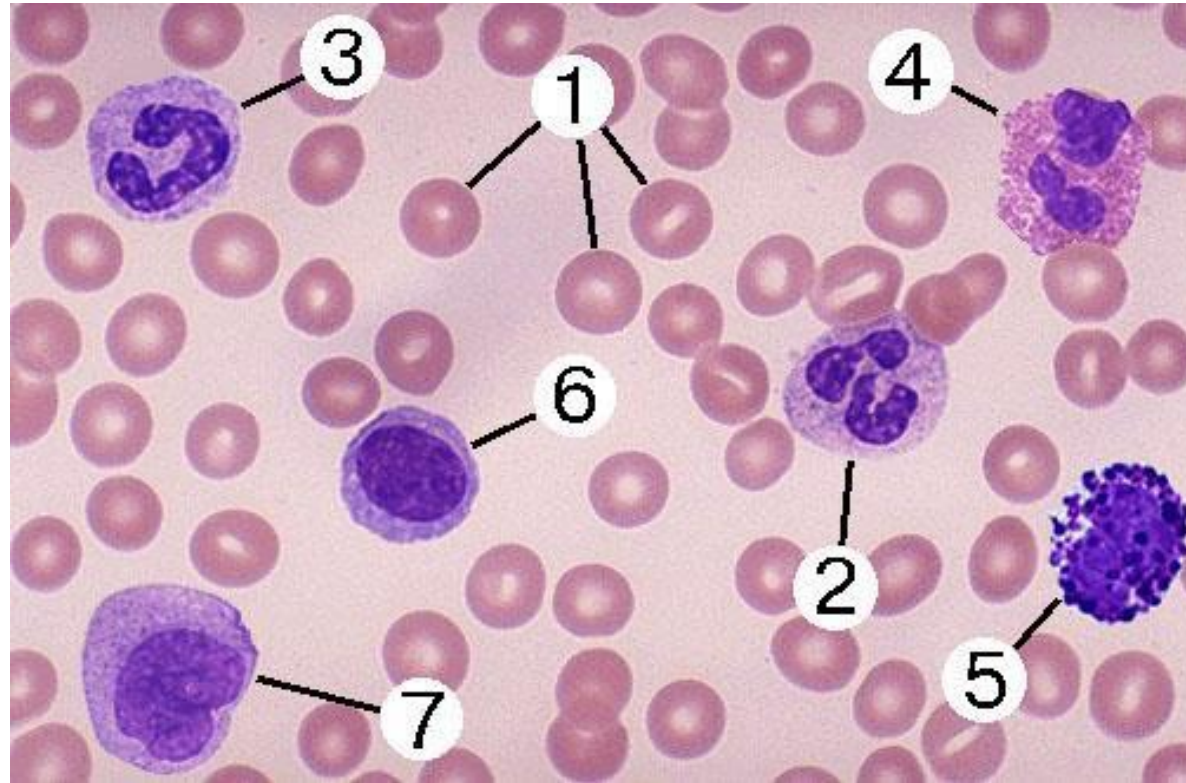


Figure 12-6  
Figure 12-6

# Лейкоциты

**Гранулоциты** (зернистые): нейтрофилы, эозинофилы, базофилы. Содержат специфические и азурофильные гранулы (лизосомы).

**Агранулоциты** (незернистые): моноциты, лимфоциты, НК-клетки. Содержат азурофильные гранулы (лизосомы).

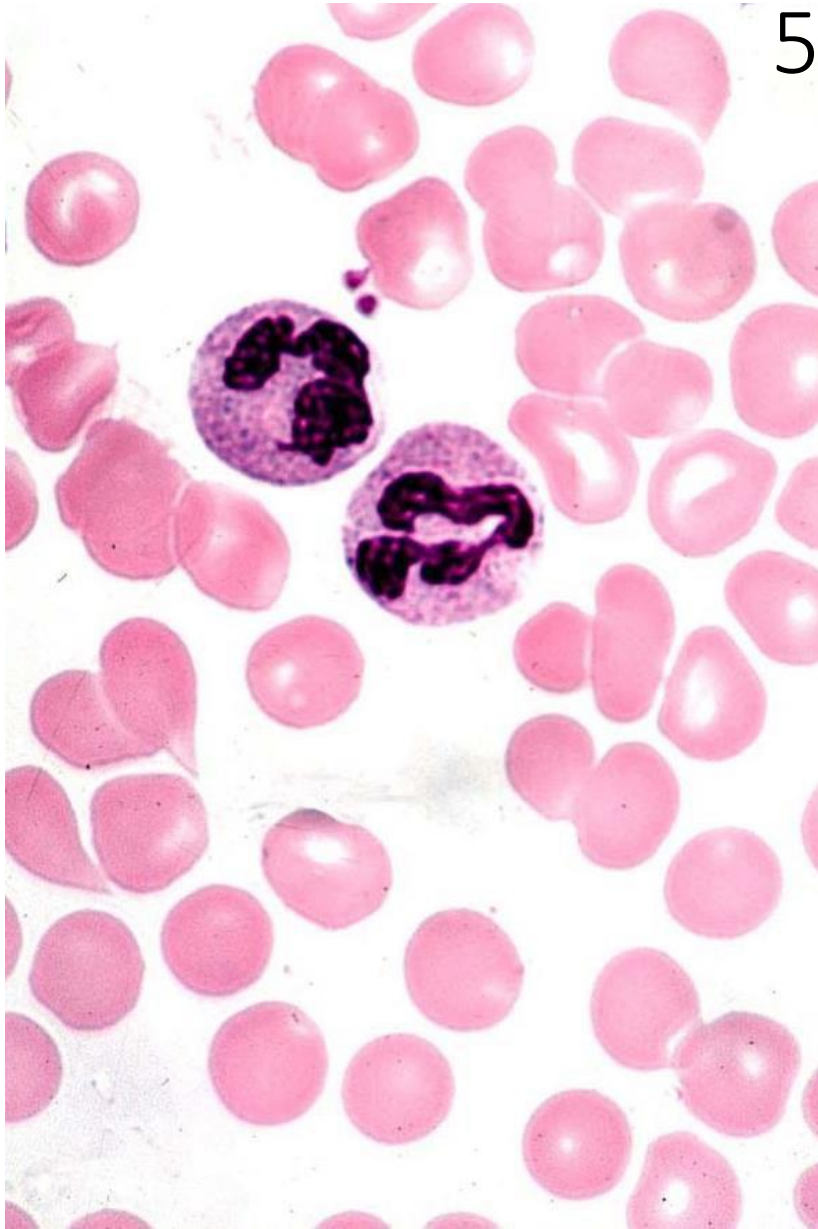


**Численность**:  $3,2-9,8 \times 10^9/\text{л}$ ; при острых бактериальных инфекциях в крови увеличивается число нейтрофилов (*нейтрофильный лейкоцитоз*). При вирусных и хронических инфекциях происходит увеличение числа лимфоцитов (*лимфоцитоз*), при паразитарных инфекциях — *эозинофилия*.



Нейтрофилы — наиболее многочисленный тип лейкоцитов:

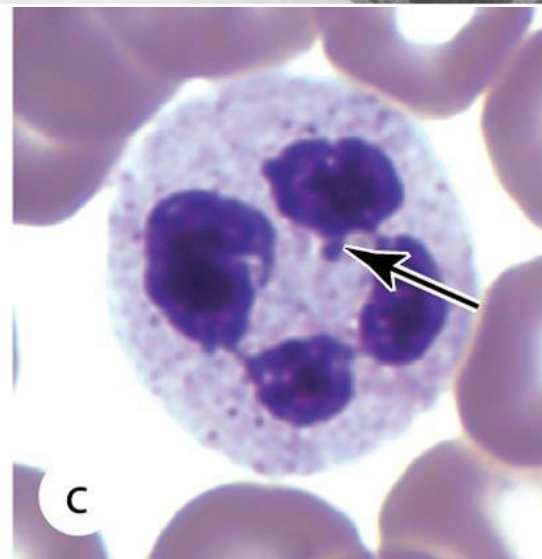
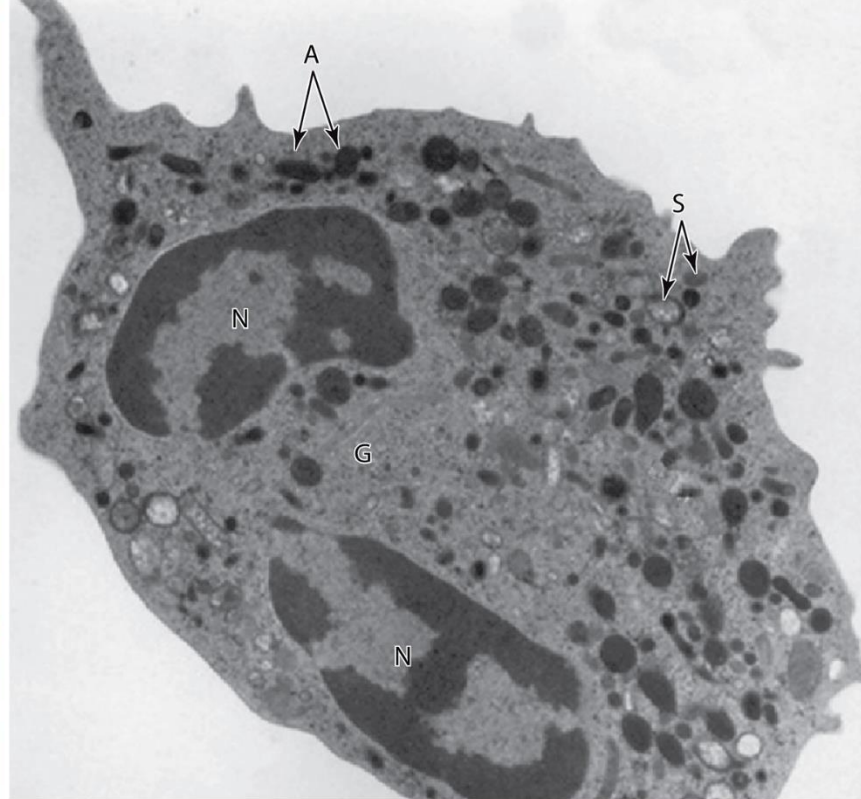
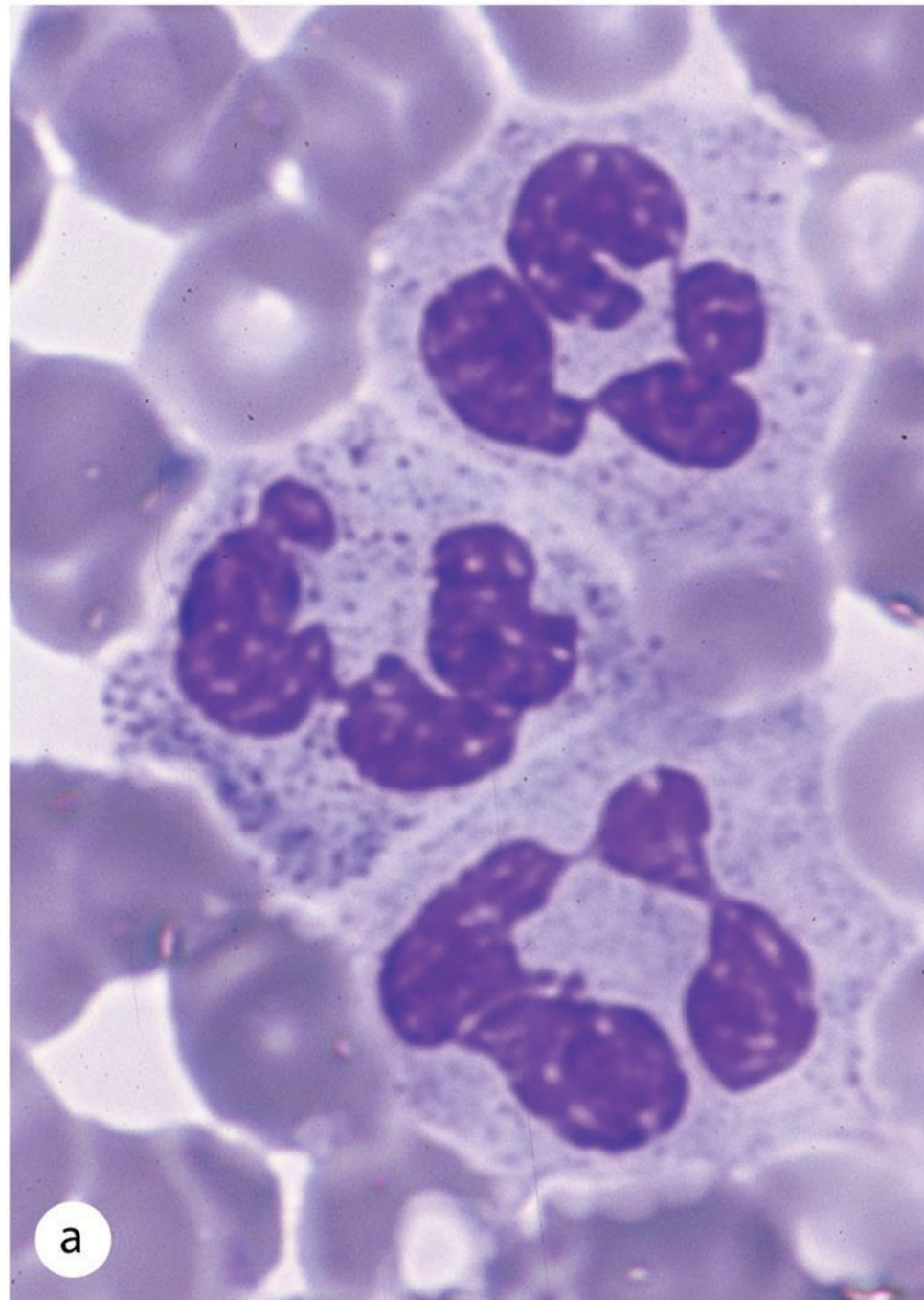
50-70%



Сегментоядерный (зрелый)



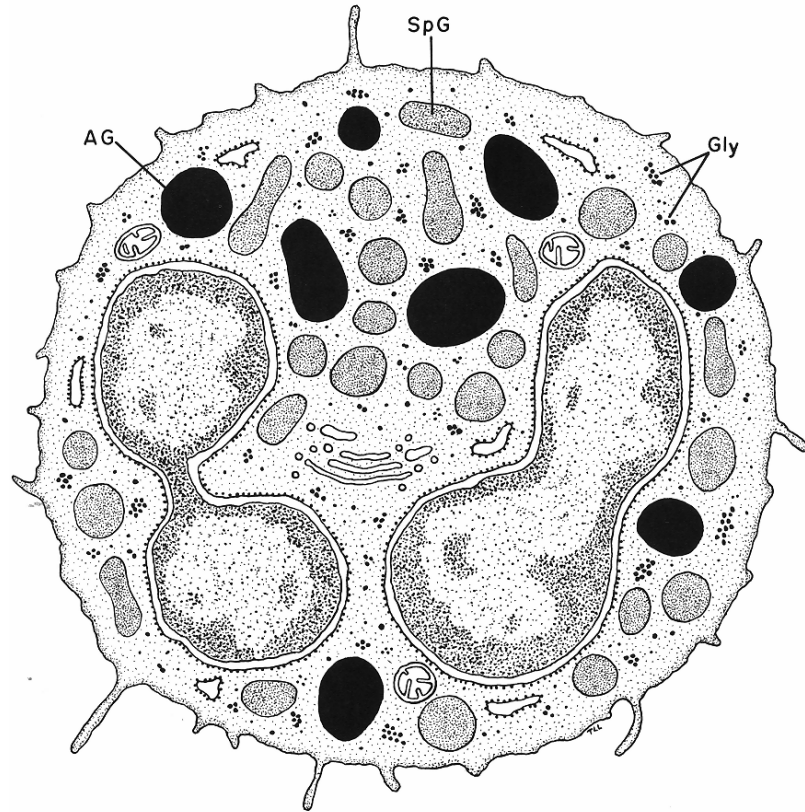
Палочкоядерный (юный, 3-5%)



Во всех соматических клетках генетически женского организма одна из X-хромосом инактивирована и известна как половой хроматин (тельце Барра).



# Нейтрофил



## Морфология

- Диаметр в мазке крови — 12 мкм
- Сегментоядерные (3-5 сегментов)
- Палочкоядерные (сдвиг влево)
- В цитоплазме азурофильные гранулы красновато-пурпурного цвета и специфические — оранжево-розового цвета
- Адаптированы к анаэробному гликолизу, содержат большое количество гликогена.

## Рецепторы

- Fc-фрагменту IgG
- Белкам комплемента
- Бактериальным полисахаридам

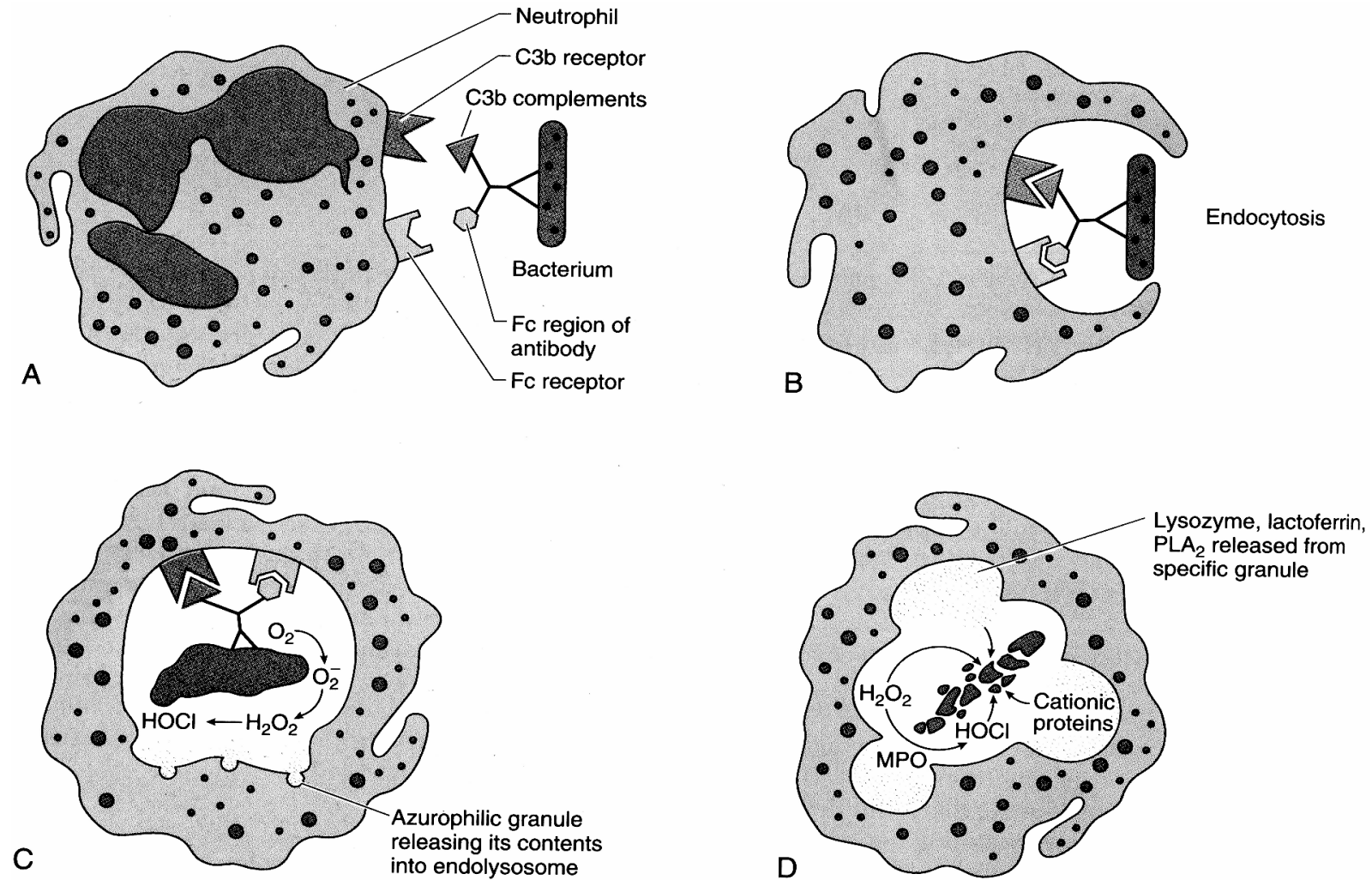
## Функция

- Врождённый естественный иммунитет вместе с макрофагами и NK-клетками
- Фагоцитоз

## Пулы нейтрофилов

- Резервный (палочкоядерные, метамиелоциты)
- Циркулирующий/Пограничный (продолжительность жизни 6-10 часов)
- Тканевый (продолжительность до 2 суток)

# Нейтрофилы: фагоцитоз и переваривание микроорганизмов



- **Ферменты азурофильных гранул** (протеазы [протеиназа, эластаза, катепсины], миелопероксидаза — катализирует образование хлорноватистой кислоты  $HOCl$ ).
- **Ферменты специфических гранул** (лактоферрин, лизоцим, кателицидин — бактериостатические и бактериоцидные вещества).
- **Оксидаза респираторного взрыва** (НАДФН-оксидаза) — связанный с плазмалеммой ферментный комплекс, участвующий в образовании перекиси водорода  $H_2O_2$ , супероксида  $O_2^-$  и гидроксильного радикала  $OH\cdot$ .

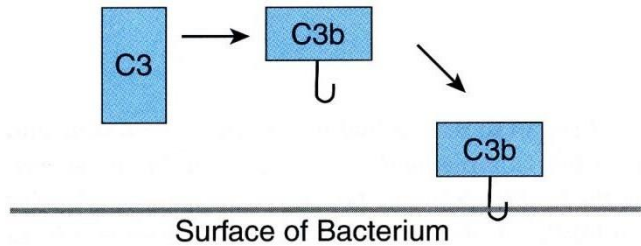
## Хемоаттрактанты

- Продукты распада бактериальных белков, белки компонента C5a.
- Фактор хемотаксиса нейтрофила (тучные клетки).
- Метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены).

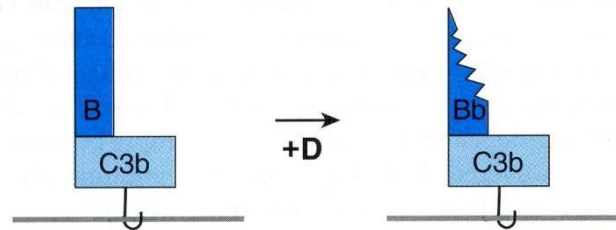


# Система комплемента — ключевой компонент врождённого иммунитета

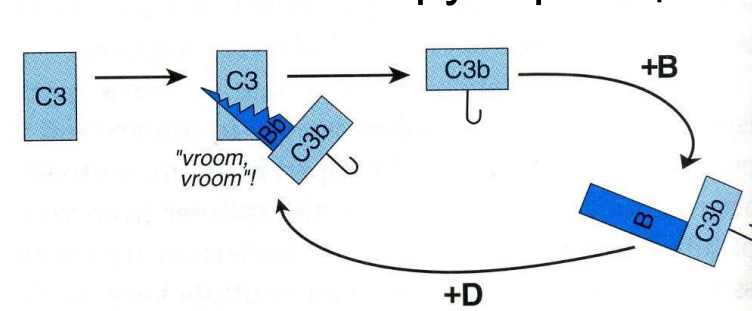
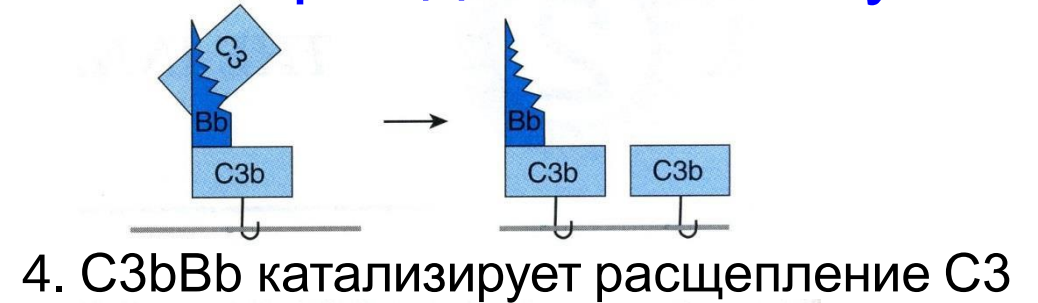
- Включает более 20 разных белковых молекул
- Синтезируются в печени, накапливаются в крови и тканях до рождения младенца
- Настроена на уничтожение микроорганизмов
- Сигнализирует иммунокомпетентным клеткам об инфицировании организма



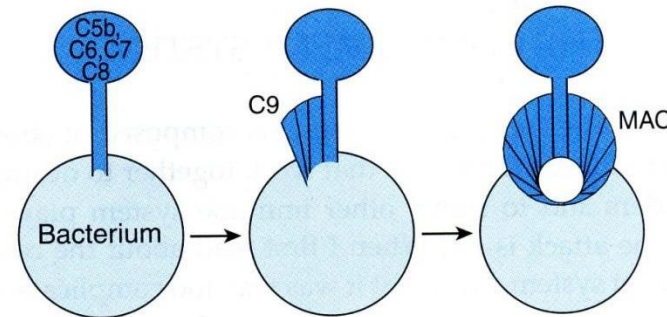
1. Спонтанное расщепление C3



2. Молекула В стабилизирует C3b
3. Молекула D расщепляет В с образованием комплекса C3bBb

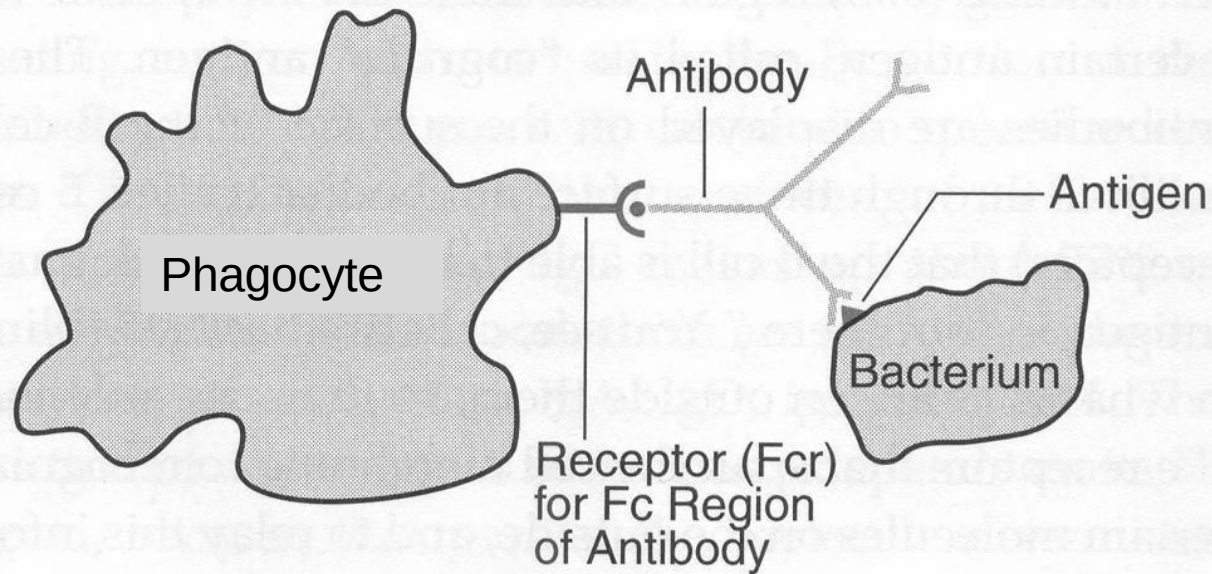


5. Цепная реакция образования C3b



6. C3bBb катализирует образование C5b из 5b
7. Образуется комплекс C5b, C6, C7, C8
8. C9 образует пору в клеточной стенке бактерии
9. Клетки не имеющие защиты (например CD59) будут уничтожены

# Приобретённый иммунитет



АТ опсонизируют бактерии и вирусы, облегчая их фагоцитоз профессиональными фагоцитами, нейтрализуют токсины

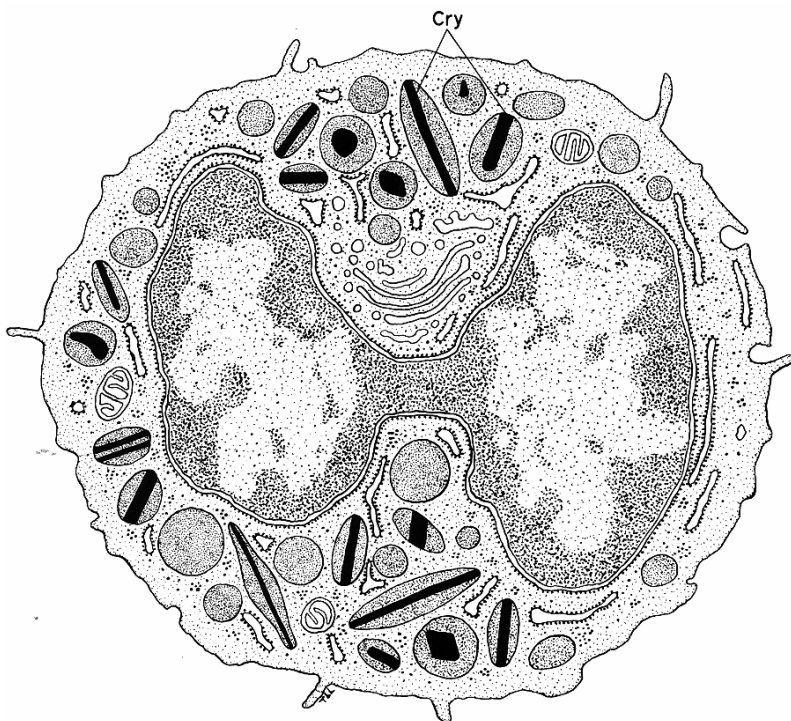
**Антиген (Аг)** — молекула, имеющая признаки генетически чужеродной информации.

**Экзогенные АГ** — молекулы бактерий, грибов, паразитов, яды (пчелиный, змеиный), пыльца.

**Эндогенные АГ** — продукты собственных клеток организма — вирусные белки и аномальные белки опухолевых клеток.

**Антитело (АТ)** — гликопротеин, относящийся к классу иммуноглобулинов (Ig); составляют до 20% массы белка плазмы (гамма глобулины); продукт плазматических клеток (зрелых В-лимфоцитов). АТ специфически взаимодействуют с комплементарным Аг. В зависимости от структуры Ig, выделено пять классов (изотипов) АТ — IgA, IgD, IgE, IgG и IgM.

# Эозинофилы составляют 1-5% лейкоцитов



## Хемоаттрактанты

- Паразитарные факторы
- Фактор хемотаксиса эозинофила (тучные клетки)
- Гистамин (тучные клетки)

## Рецепторы

- Fc-фрагмента IgE
- Белкам комплемента

## Морфология

- Диаметр в мазке крови — 14 мкм
- Сегментоядерные (2 сегмента, соединённых перемычкой)
- Палочкоядерные (подковообразное ядро)
- В цитоплазме мало азурофильных гранул, специфические крупные гранулы содержат кристаллоид

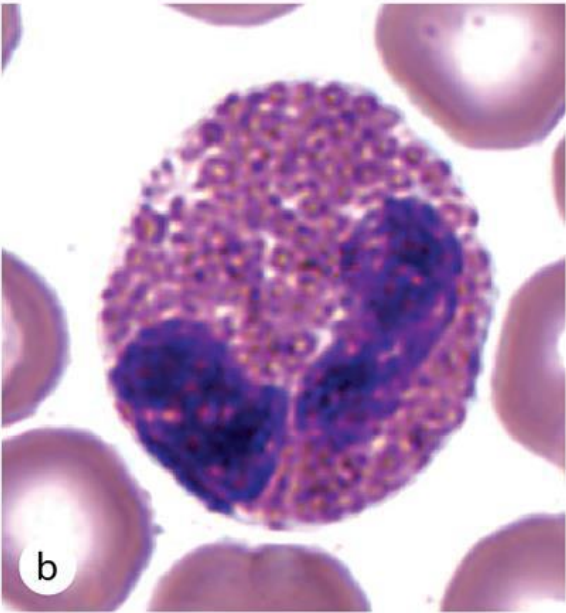
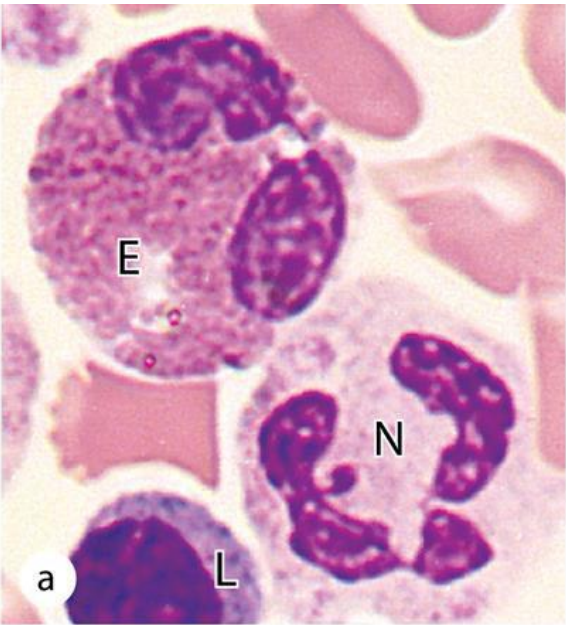
## Содержимое гранул

- Главный щелочной белок (антипаразитарный) в составе кристаллоида крупных гранул (цитотоксичный)
- Гистаминаза в матриксе крупных гранул
- В мелких гранулах — катионный белок эозинофилов (цитотоксичный), пероксидаза

## Функция

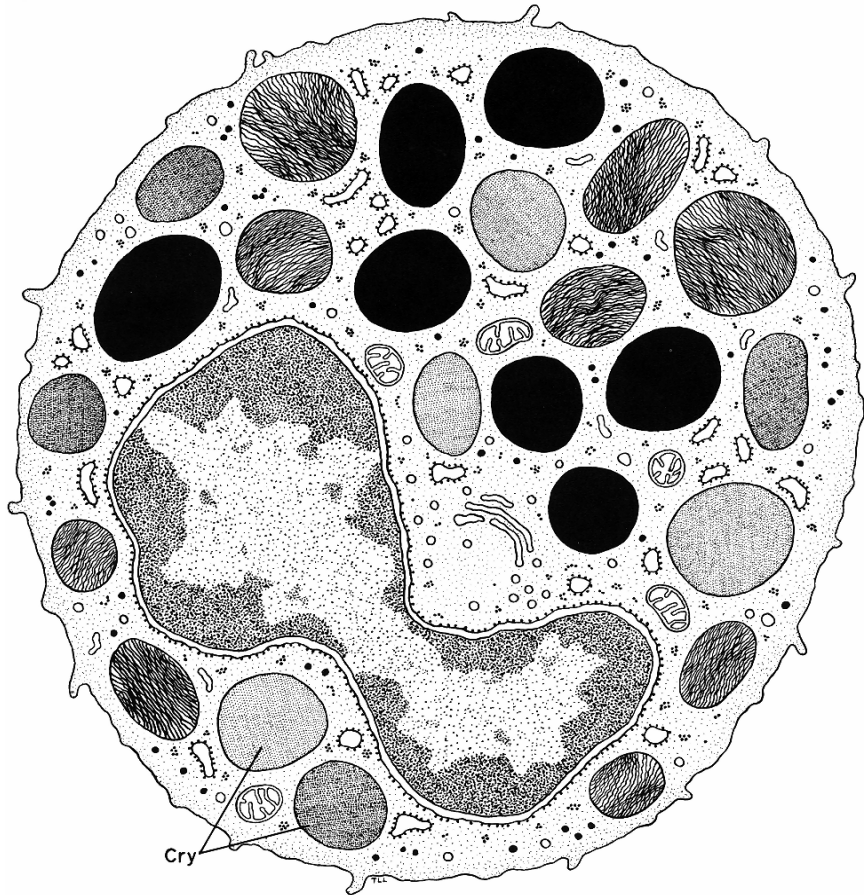
- Уничтожение паразитов (шистосомоз, трихинолиоз, аскаридоз).
- Участие в аллергических реакциях. Подавление активности тучных клеток и базофилов (инактивация гистамина)
- Фагоцитоз
- Циркуляция в крови менее 10 часов, продолжительность жизни в тканях до 10-12 суток







# Базофилы составляют 0-2% лейкоцитов



## Морфология

- Диаметр в мазке крови — 10 мкм
- Гантелевидное ядро (слабо сегментированное)
- Палочкоядерные (подковообразное ядро)
- В цитоплазме мало азурофильных гранул, преобладают специфические базофильные гранулы

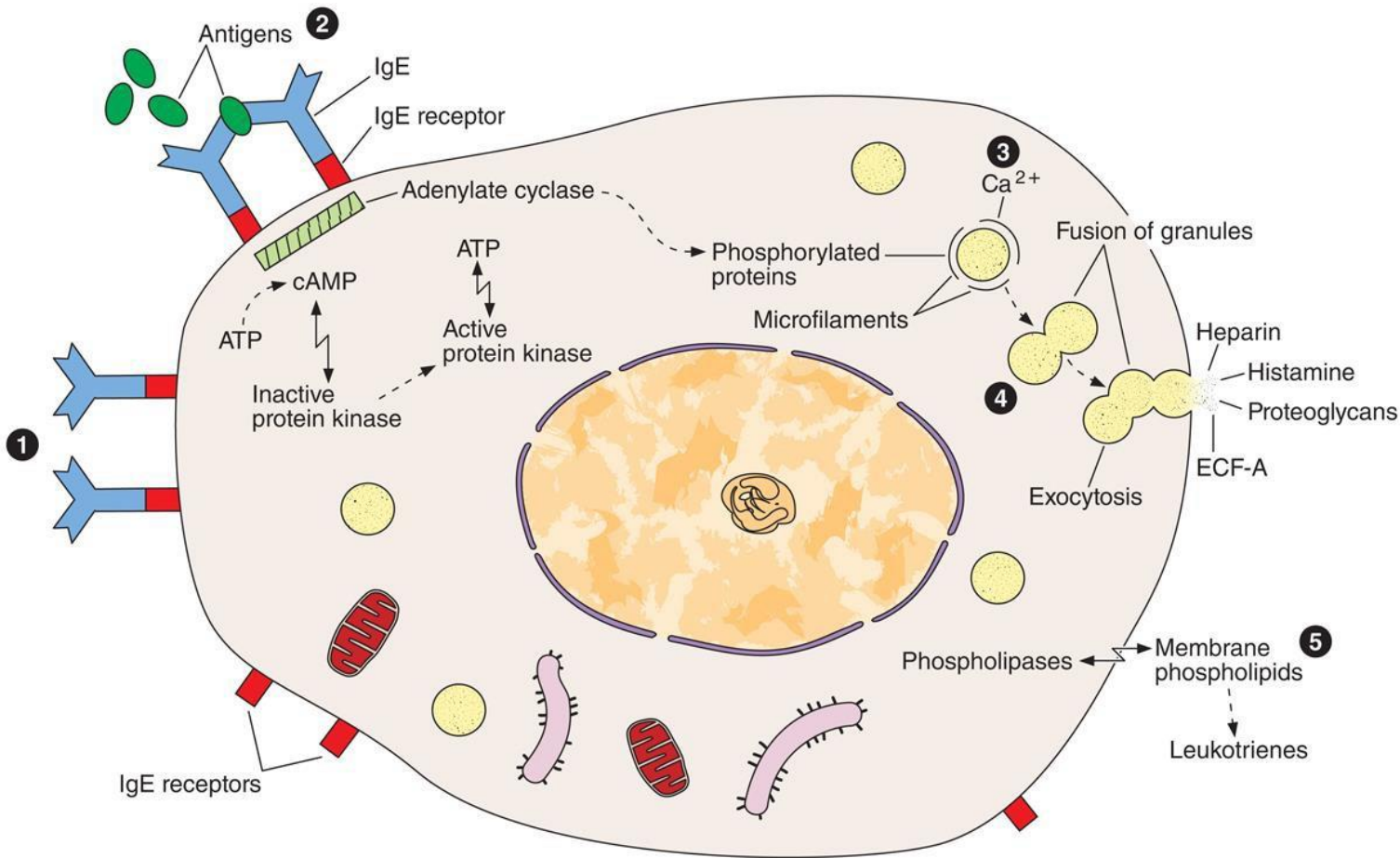
## Рецепторы

- Fc-фрагмента IgE

## Функция

- Участвуют в воспалительных и аллергических реакциях гиперчувствительности немедленного типа (анафилактический шок)
- Циркуляция в крови менее 10 часов, продолжительность жизни в тканях до 10-12 суток

Базофил, как и тучная клетка, имеет рецепторы Fc-фрагмента IgE, содержит специфические базофильные гранулы и участвует в воспалительных и аллергических реакциях гиперчувствительности немедленного типа

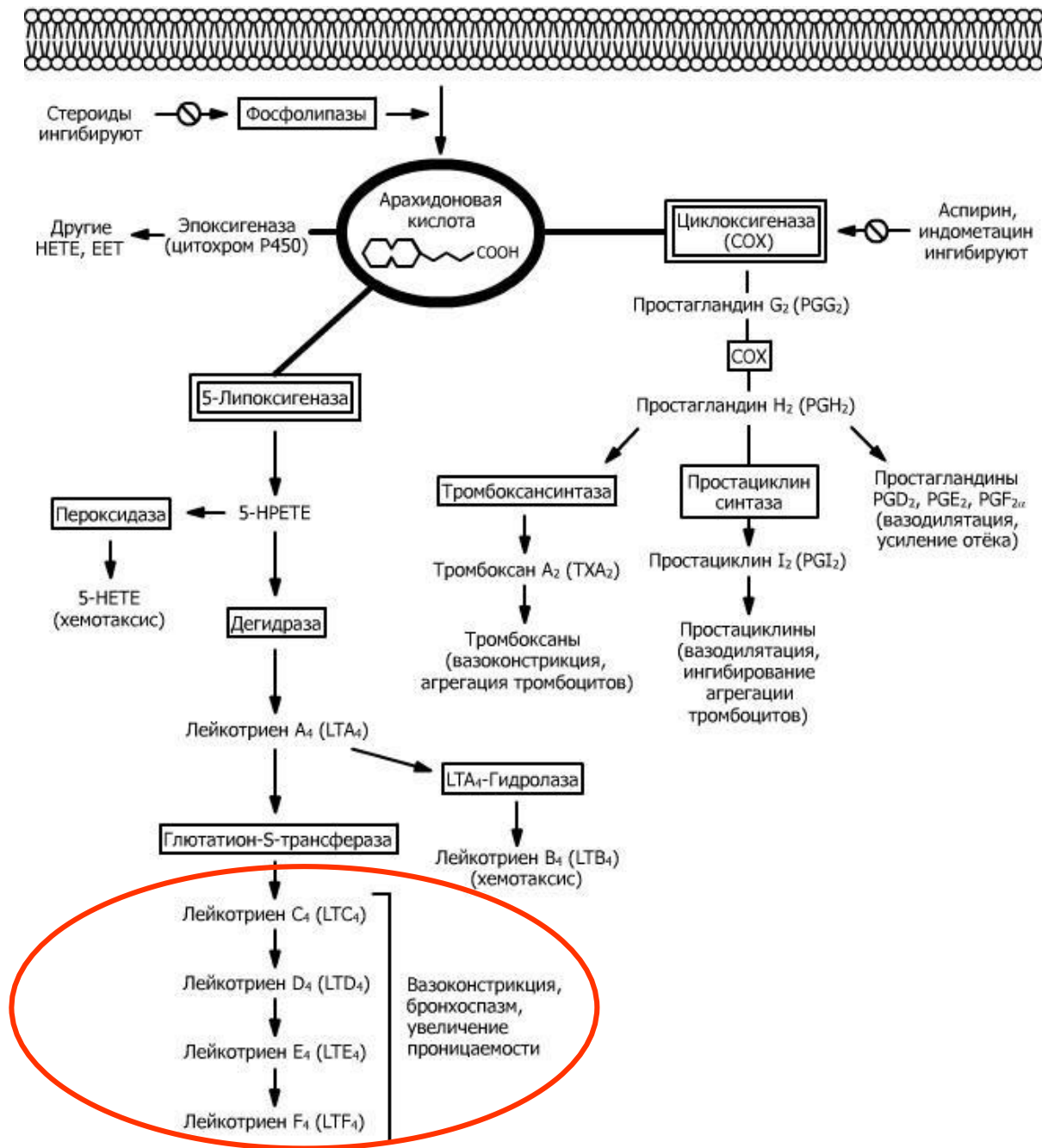


### Базофильные гранулы содержат:

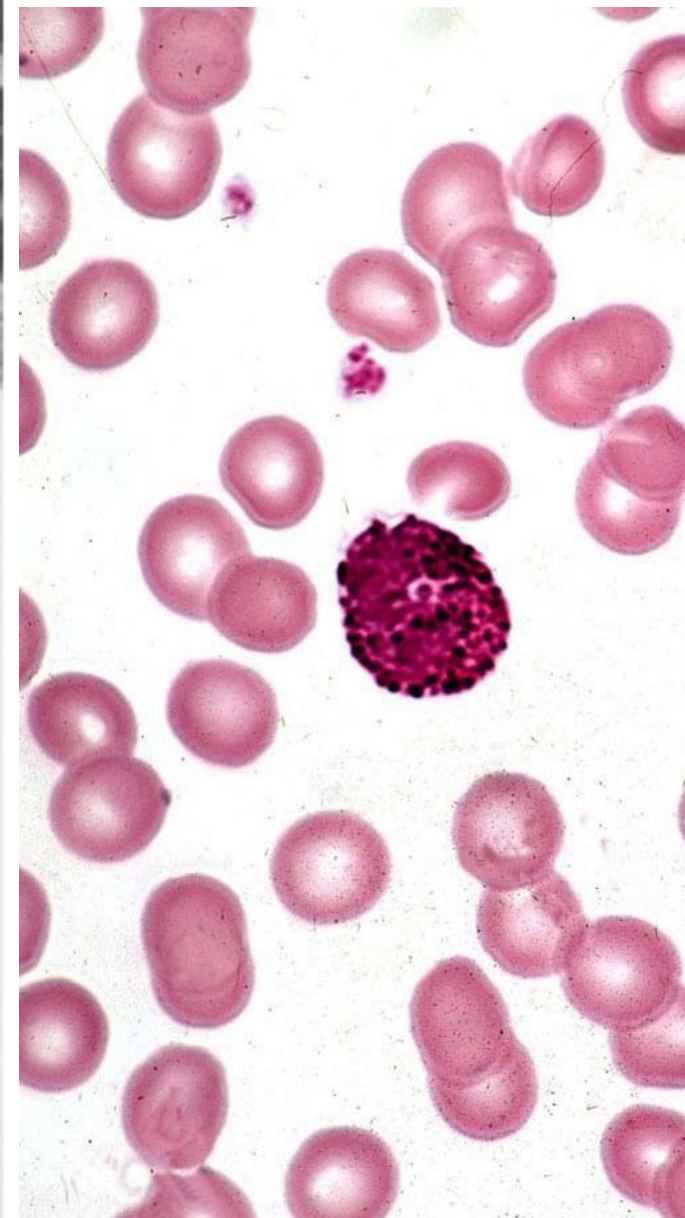
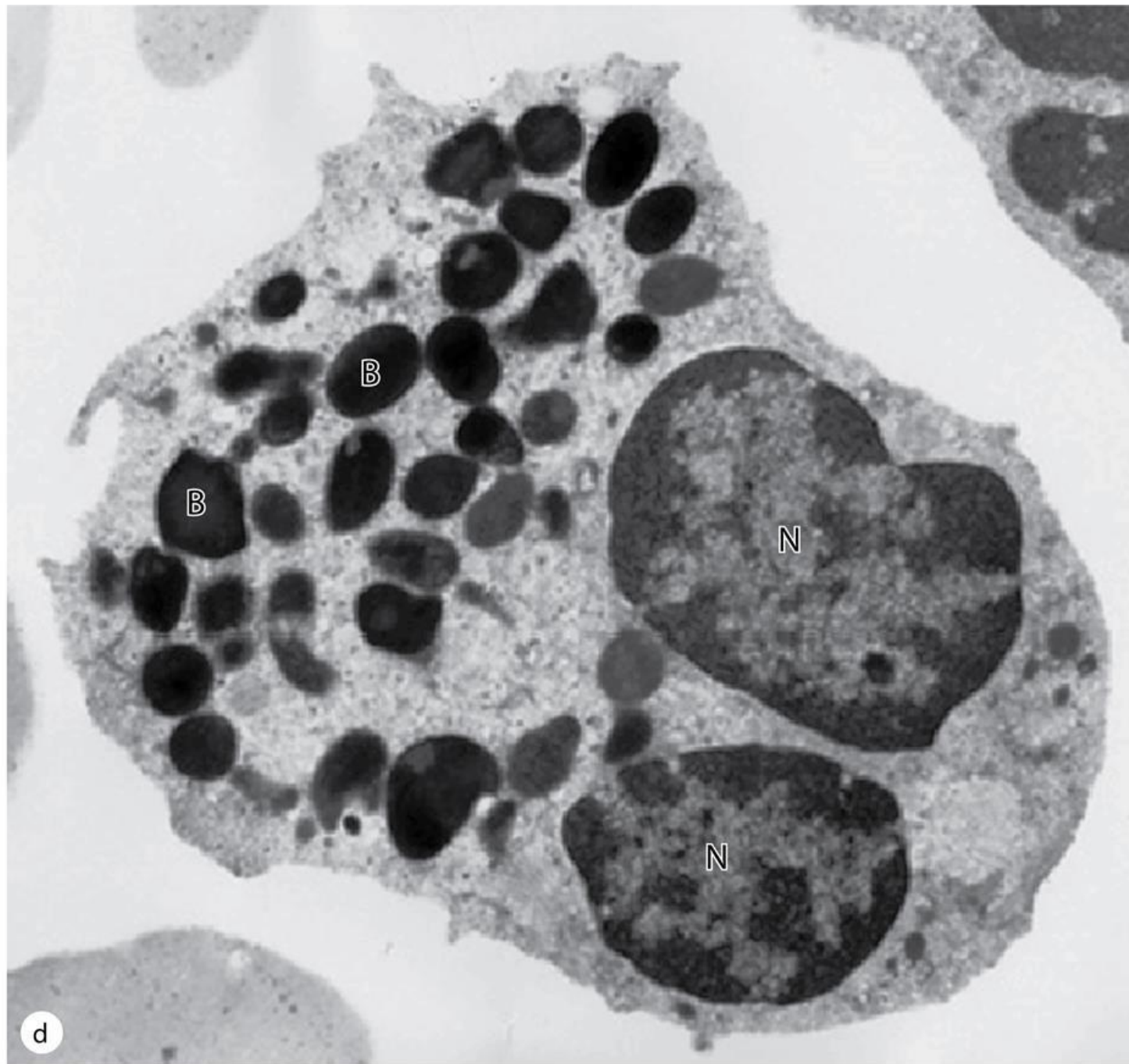
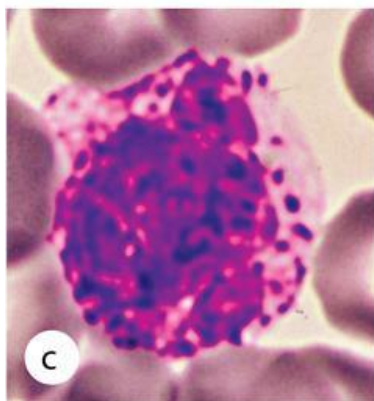
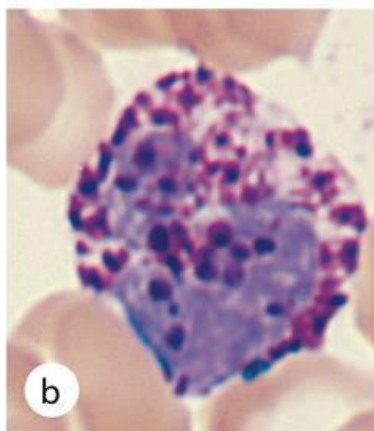
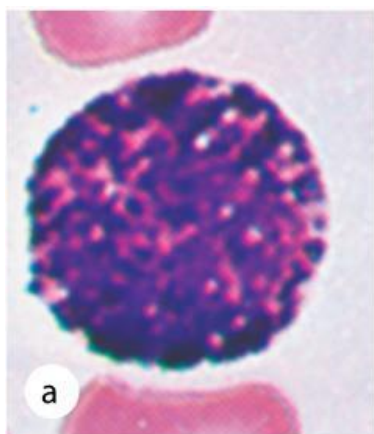
- Гистамин (увеличивает проницаемость эндотелия, вызывает вазодилатацию, бронхоспазм, гиперсекрецию);
- Гепарин (антикоагулянт);
- Протеогликаны
- Лейкотриены (производные арахидоновой кислоты) C<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> увеличивающие проницаемость эндотелия, вызывающие бронхо- и вазоконстрикцию, гиперсекрецию;
- Цитокины (IL-4, IL-13);
- Ферменты (триптаза, химаза, эластаза).



# Производные арахидоновой кислоты



**Аспирин** необратимо ацетилирует циклооксигеназу, что обуславливает его противовоспалительное действие.



# Моноциты составляют 2-9% лейкоцитов

## Морфология

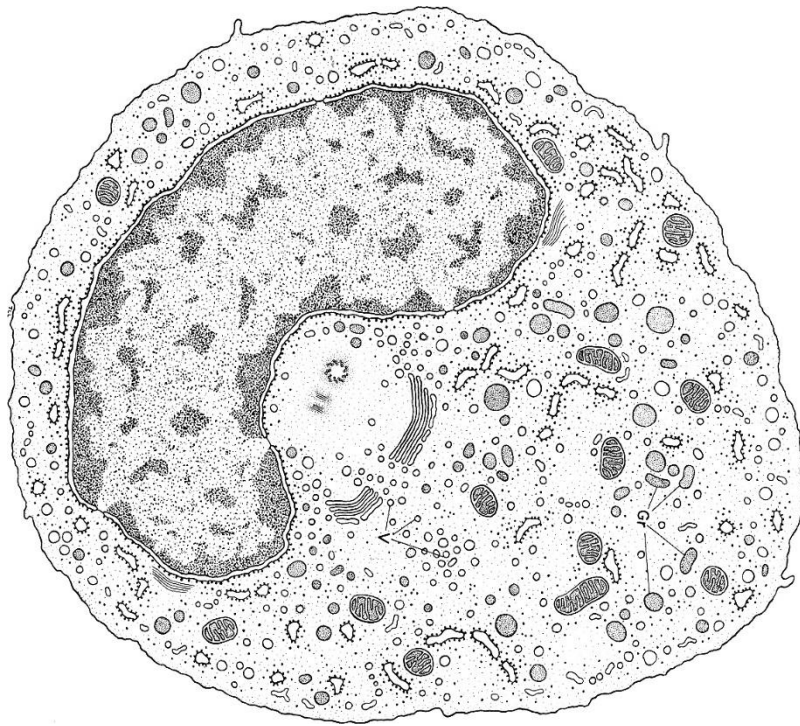
- Диаметр в мазке крови — 18 мкм
- Ядро бобовидной формы
- В цитоплазме азурофильные гранулы (лизосомы)

## Содержимое гранул

- Кислые гидролазы
- Арилсульфатаза
- Кислая фосфатаза
- Пероксидаза

## Рецепторы

- Fc-фрагмента IgG
- Белкам комплемента
- Бактериальным полисахаридам



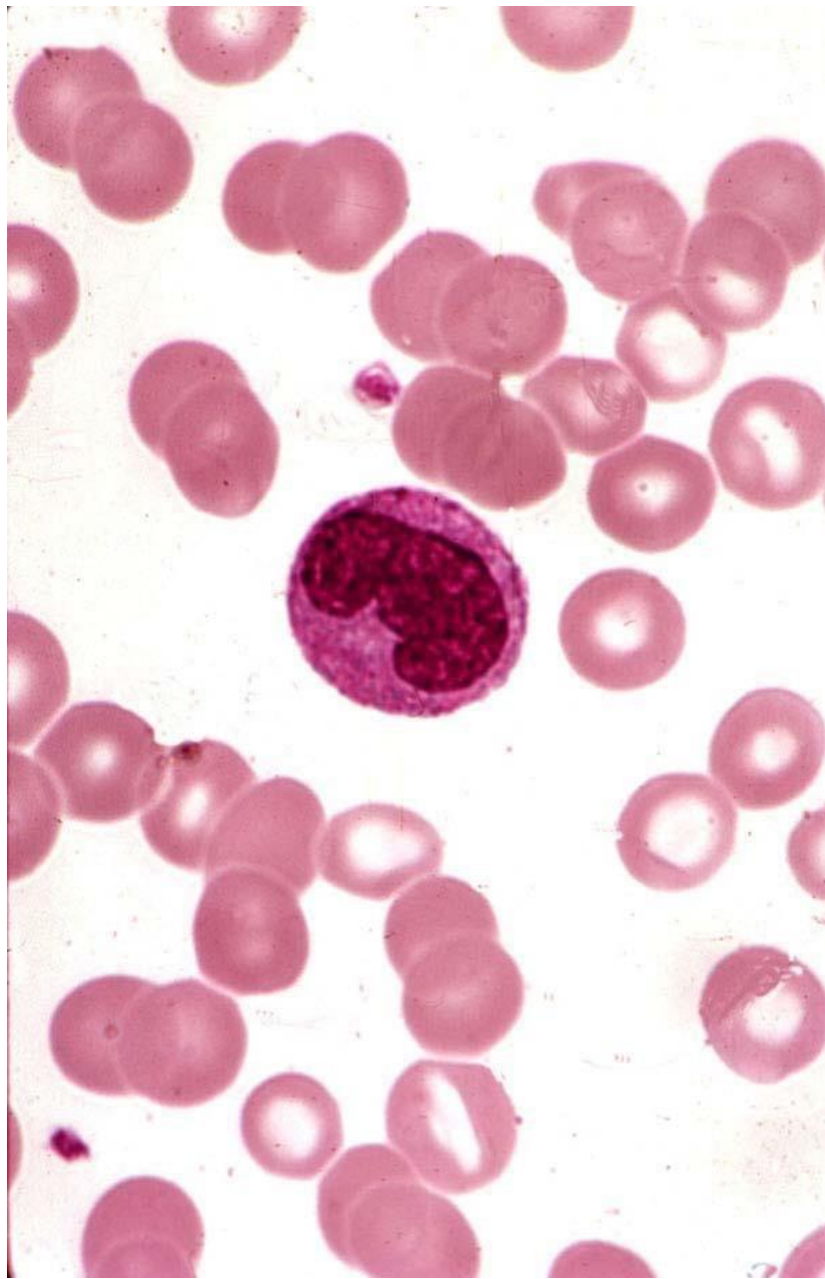
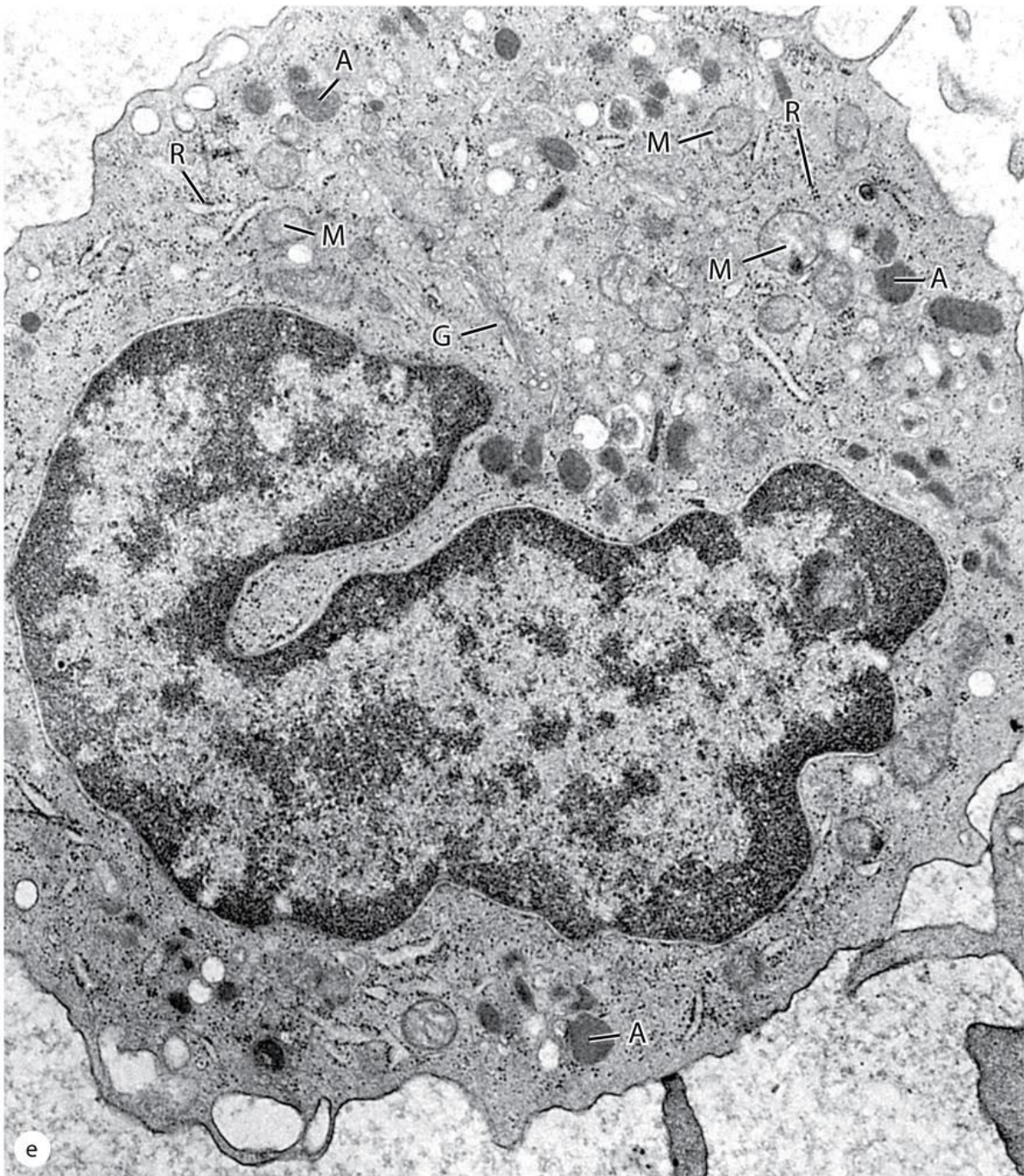
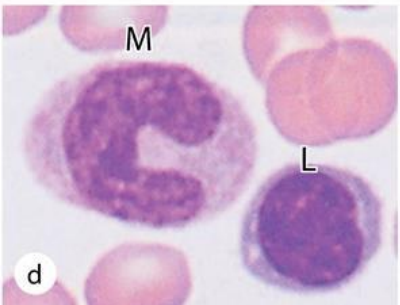
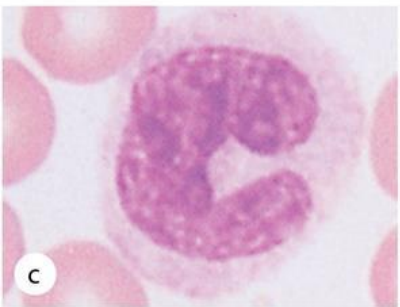
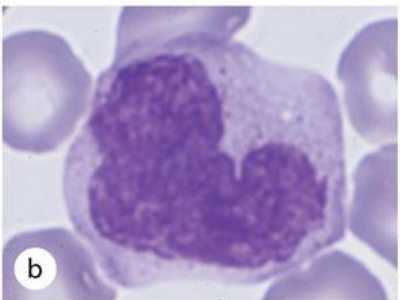
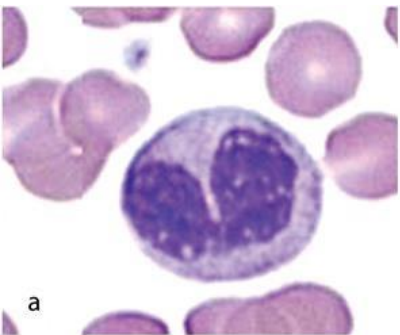
## Система мононуклеарных фагоцитов

- Гистиоциты
- Перитонеальные макрофаги
- Альвеолярные макрофаги
- Остеокласты
- Клетки фон Купффера
- Клетки Лангерханса
- Клетки Хофбауэра
- Клетки микроглии ЦНС
- Дендритные АГ-представляющие клетки

## Функция

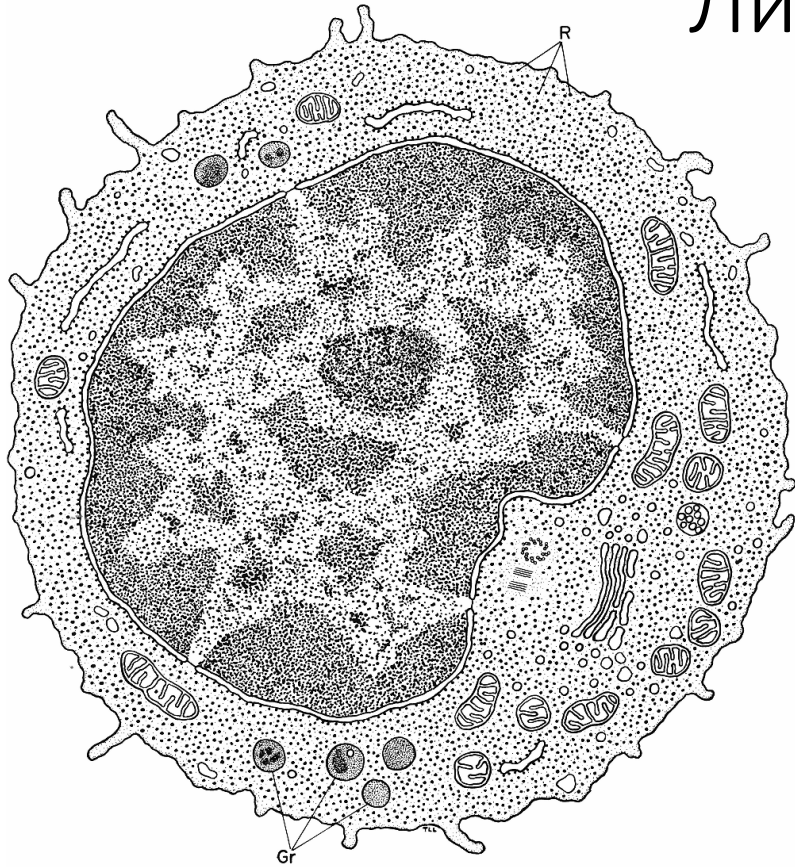
- Врождённый естественный иммунитет вместе с нейтрофилами и НК-клетками.
- Циркулируют в крови 1-2 суток, выходят в ткани и дифференцируются в макрофаги.
- Продолжительность жизни макрофагов варьирует в тканях.







# Лимфоциты составляют 20-45% лейкоцитов



## Рецепторы

- В-лимфоцитов — IgM, IgD
- Т-лимфоцитов — рецептор Т-лимфоцитов
- NK-клеток — рецепторы к вирусным и «опухолевым» лигандам

## Морфология

- Диаметр в мазке крови — 8 мкм
- Ядро округлой формы
- Небольшой объём цитоплазмы, образующий узкий ободок вокруг ядра
- В цитоплазме азурофильные гранулы

## Функциональная классификация

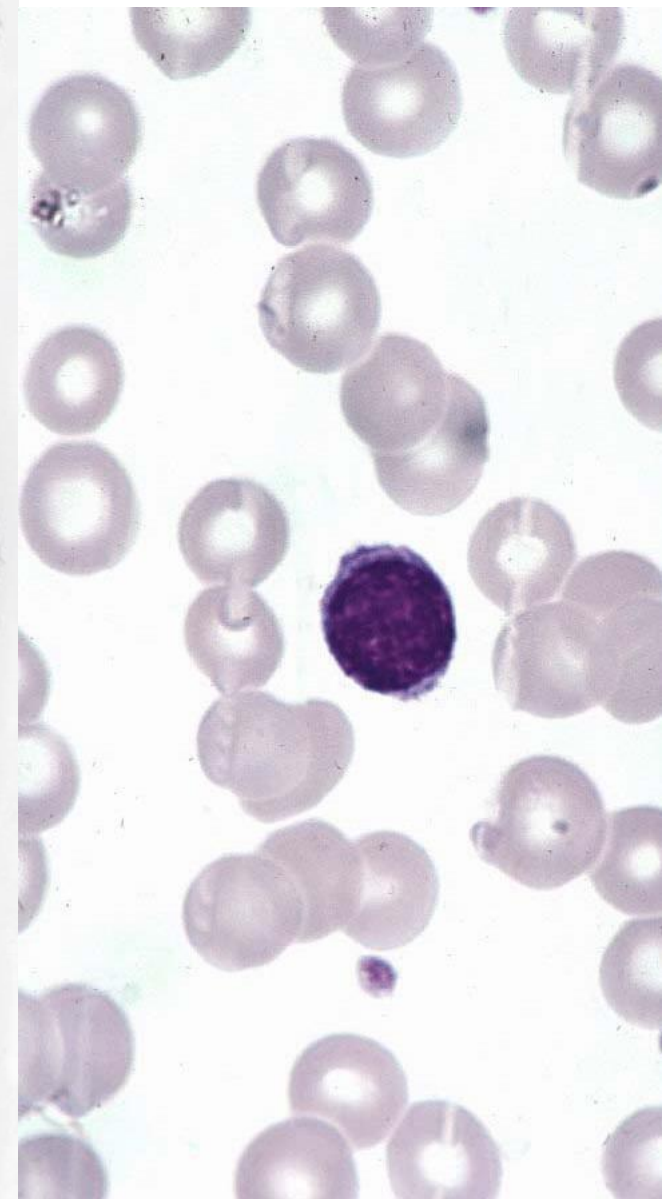
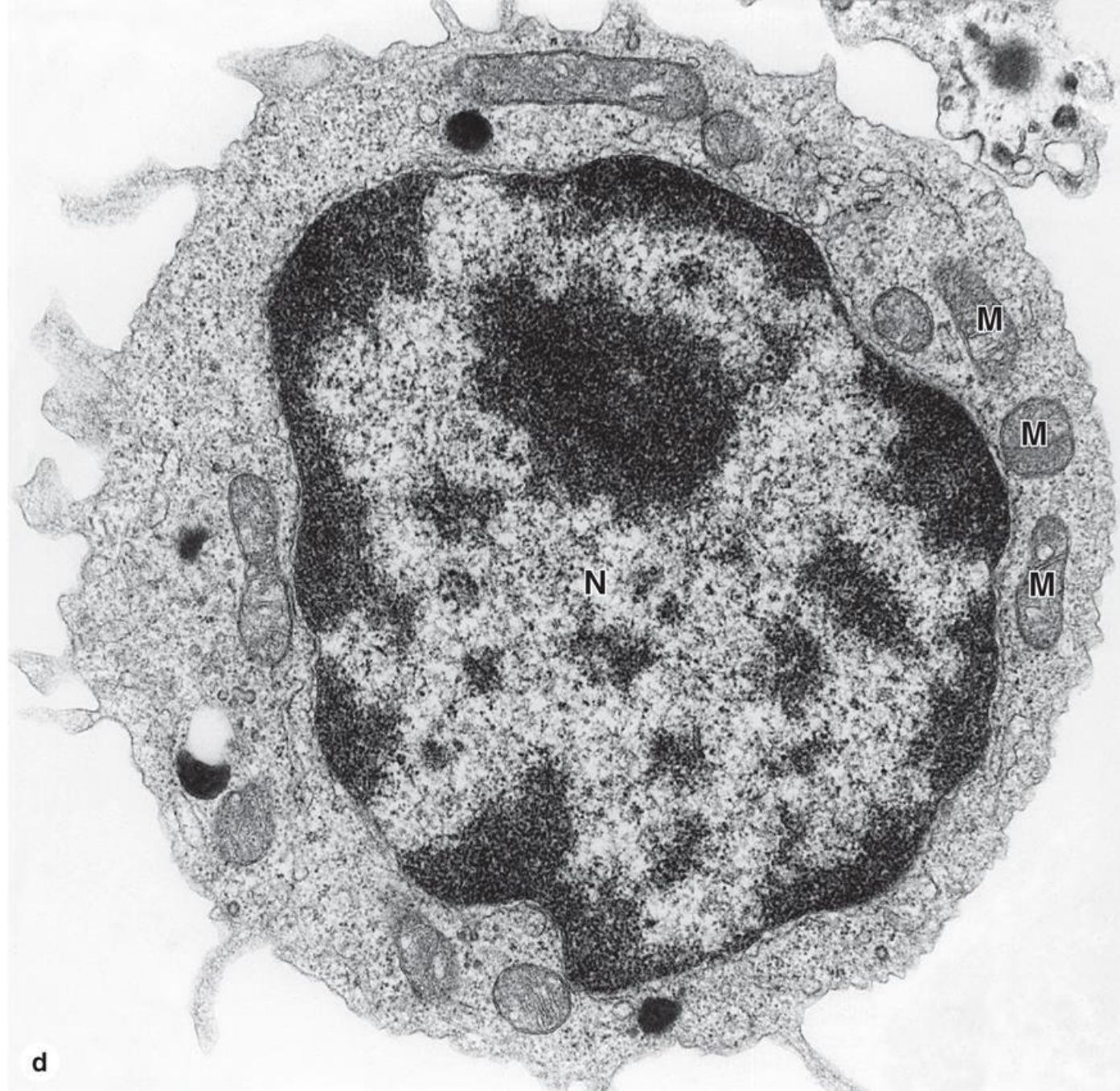
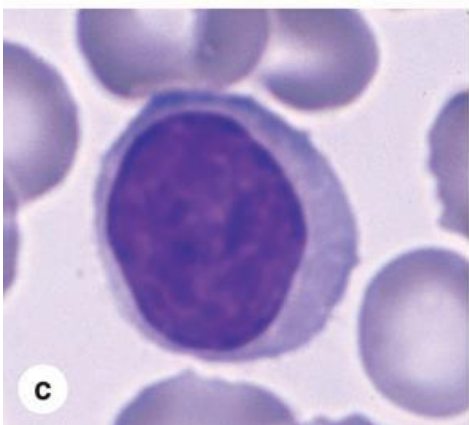
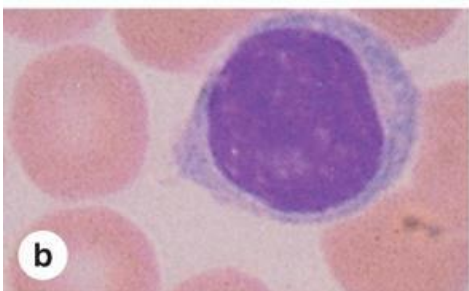
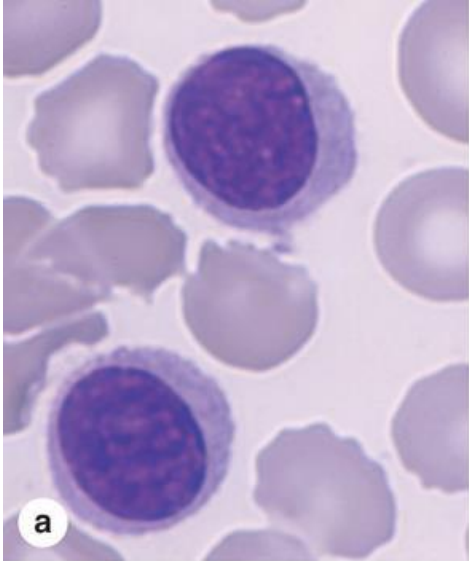
- В-лимфоциты (10%)
- Т-лимфоциты (80%): Т-киллеры, Т-хелперы, Т-супрессоры
- NK-клетки (5-20%)

## Функция

- В-лимфоциты и Т-лимфоциты — приобретённый специфический иммунитет
- NK-клетки вместе с нейтрофилами и макрофагами — врождённый естественный иммунитет

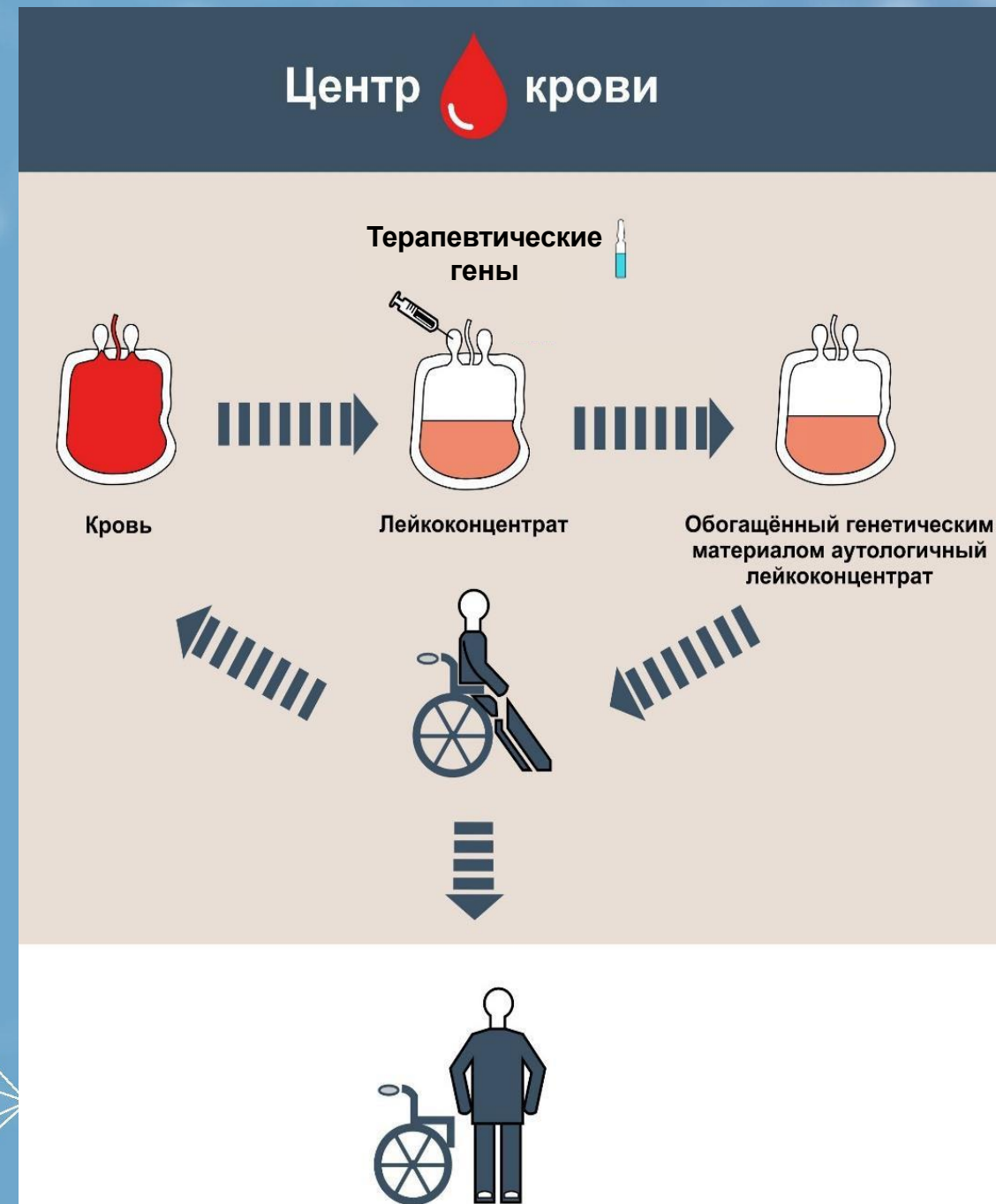
## Продолжительность жизни

От нескольких месяцев до нескольких лет



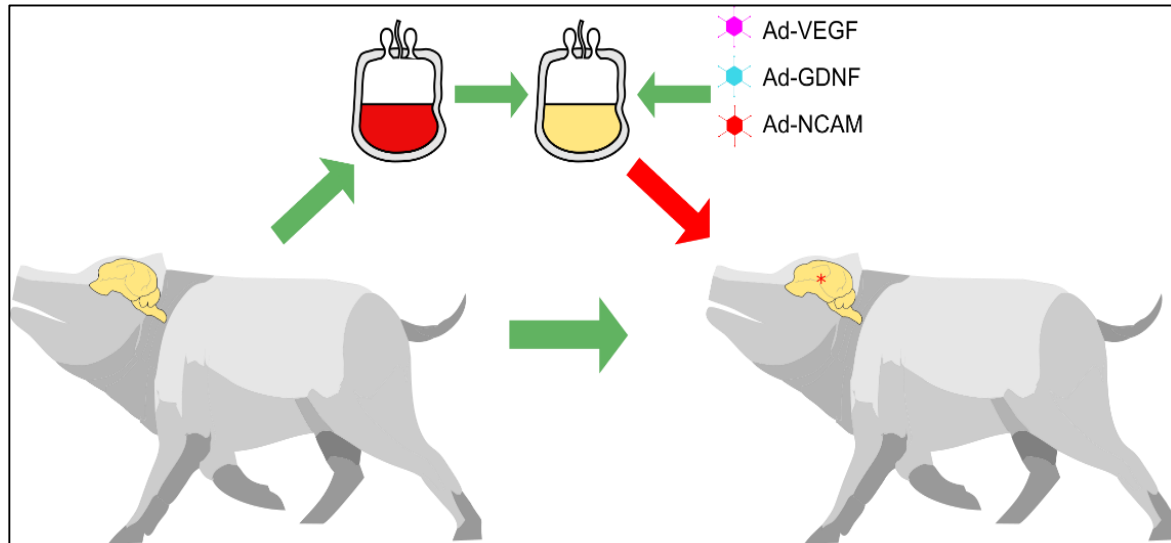


УНИВЕРСАЛЬНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ПЛАТФОРМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ  
ПЕРСНИФИЦИРОВАННОГО  
ГЕННО-КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА ИЗ  
КЛЕТОК КРОВИ ПАЦИЕНТА И СПЕЦИАЛЬНО  
ПОДОБРАННЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГЕНОВ

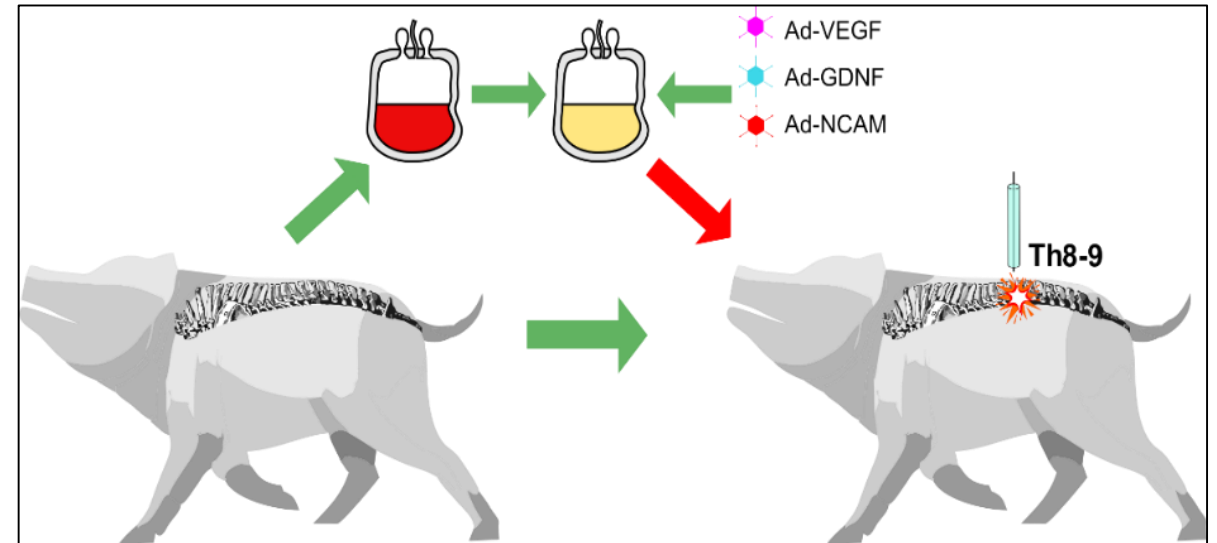


# МОЛОДЕЖНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ И КЛЕТОЧНОЙ МЕДИЦИНЫ КАФЕДРЫ ГИСТОЛОГИИ

Комбинация генов VEGF, GDNF, NCAM для  
превентивной генной терапии инсульта и в  
острую фазу заболевания



Комбинация генов VEGF, GDNF, NCAM для  
генной терапии спинномозговой травмы



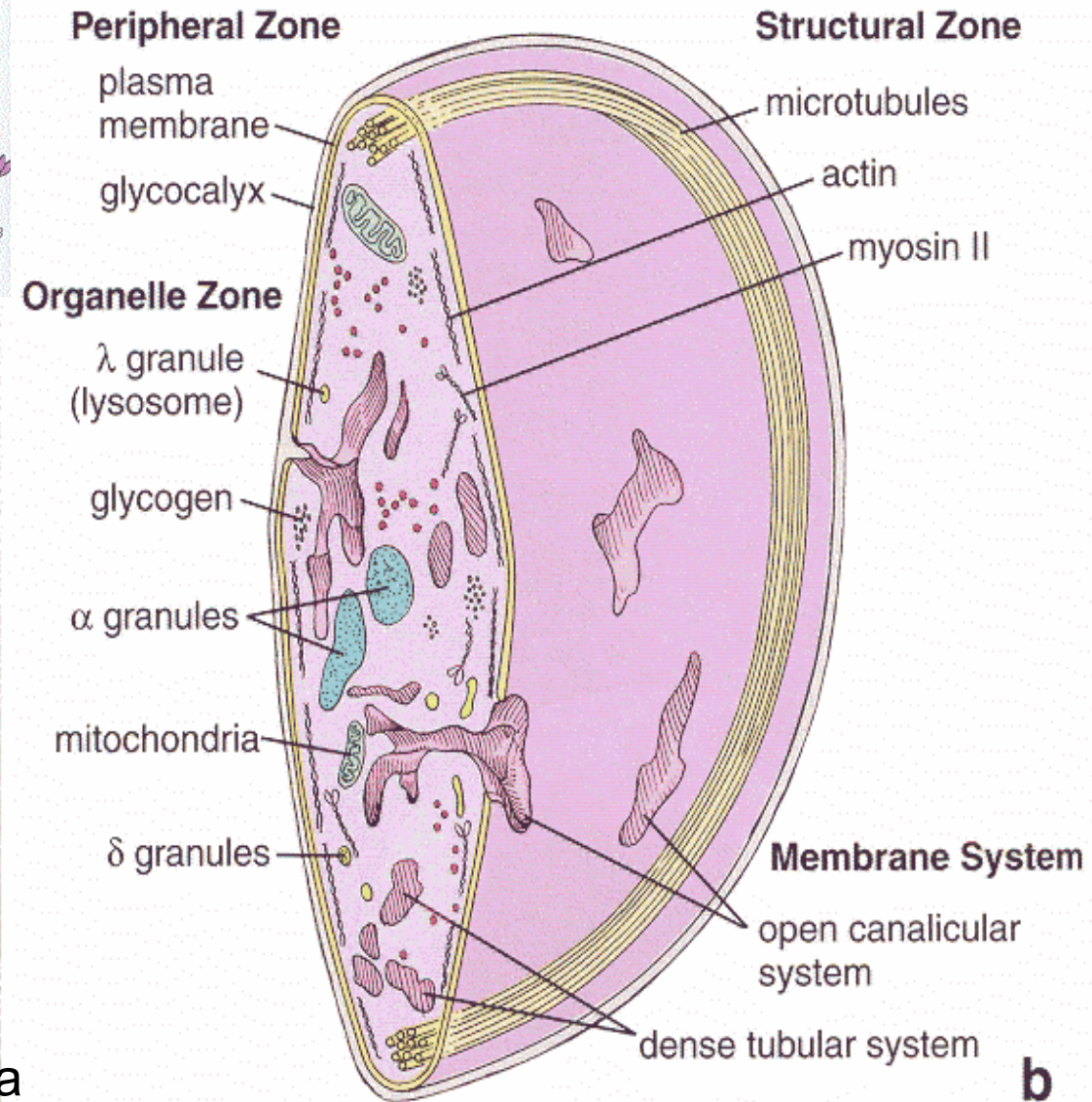
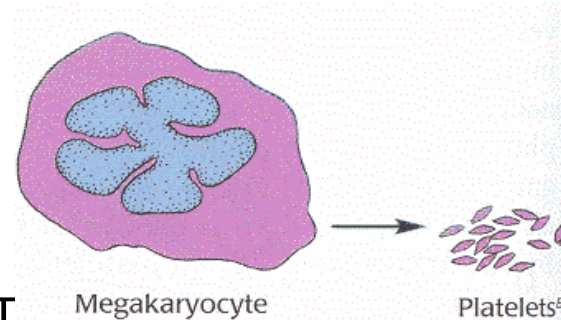


# Кровяные пластинки содержатся в количестве $150-440 \times 10^9/\text{л}$

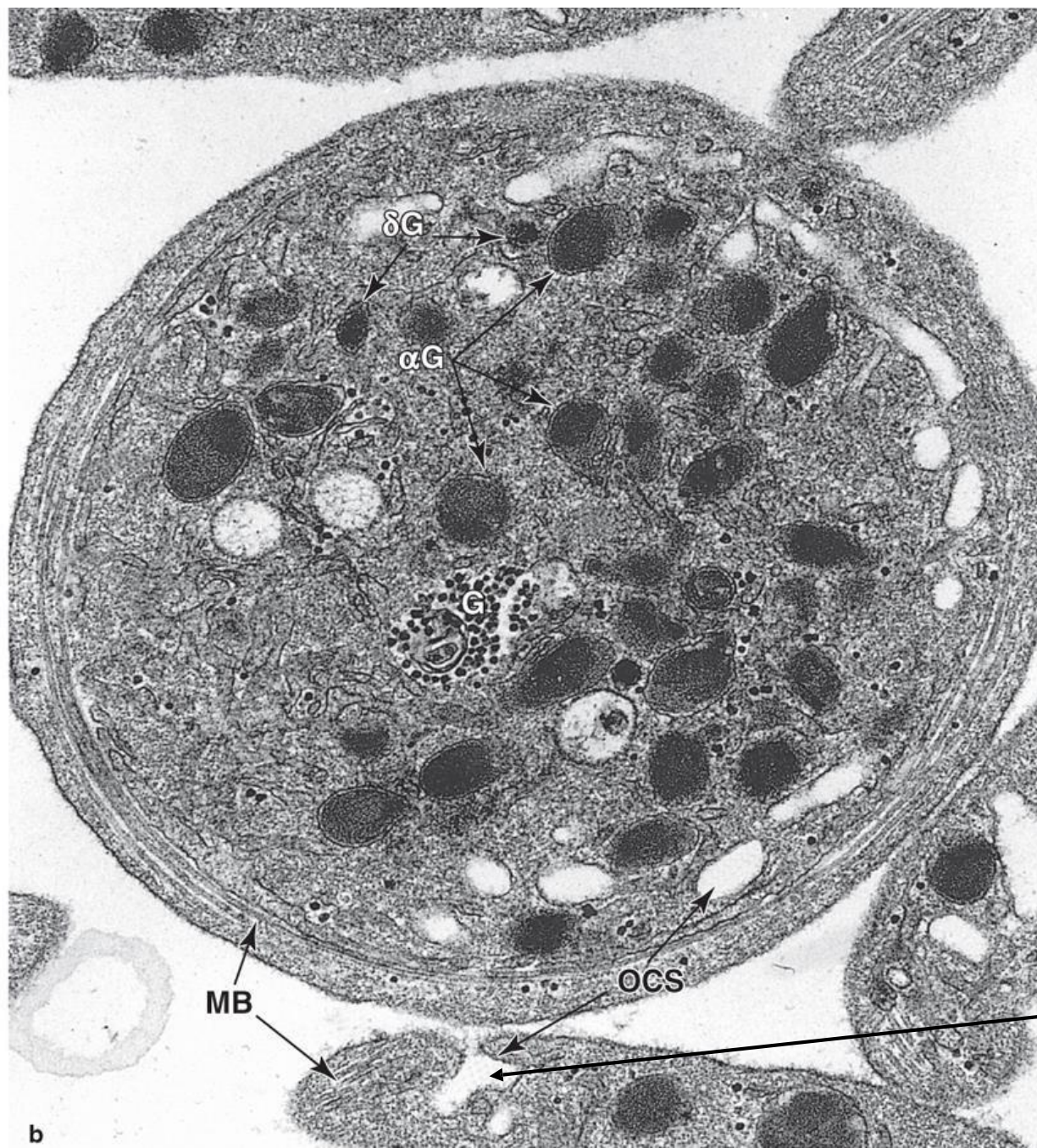
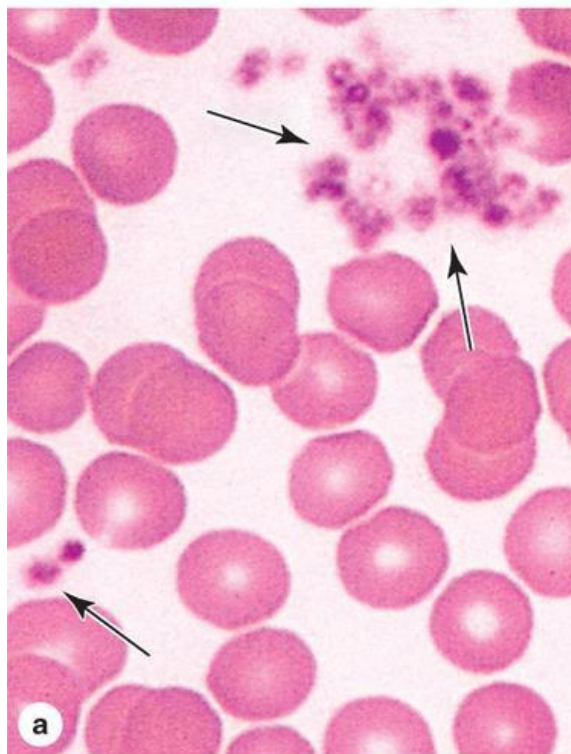
Образуются в красном костном мозге, путём отщепления клеточных фрагментов от мегакариоцита. Две трети кровяных пластинок циркулирует в крови, остальные депонируются в селезёнке. Продолжительность жизни — 8 дней.

## Морфология

- Диаметр в мазке крови — 5 мкм.
- Имеет форму овального диска.
- В центральной части (грануломер) сосредоточены  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\lambda$  гранулы.
- Периферическая часть (гиаломер) содержит микротрубочки и микрофиламенты (поддержание формы), сократительные белки (сокращение при ретракции тромба), открытую канальцевую систему (облегчает дегрануляцию), плотная тубулярная система (элемент ЭС, содержит кальций, циклооксигеназу).







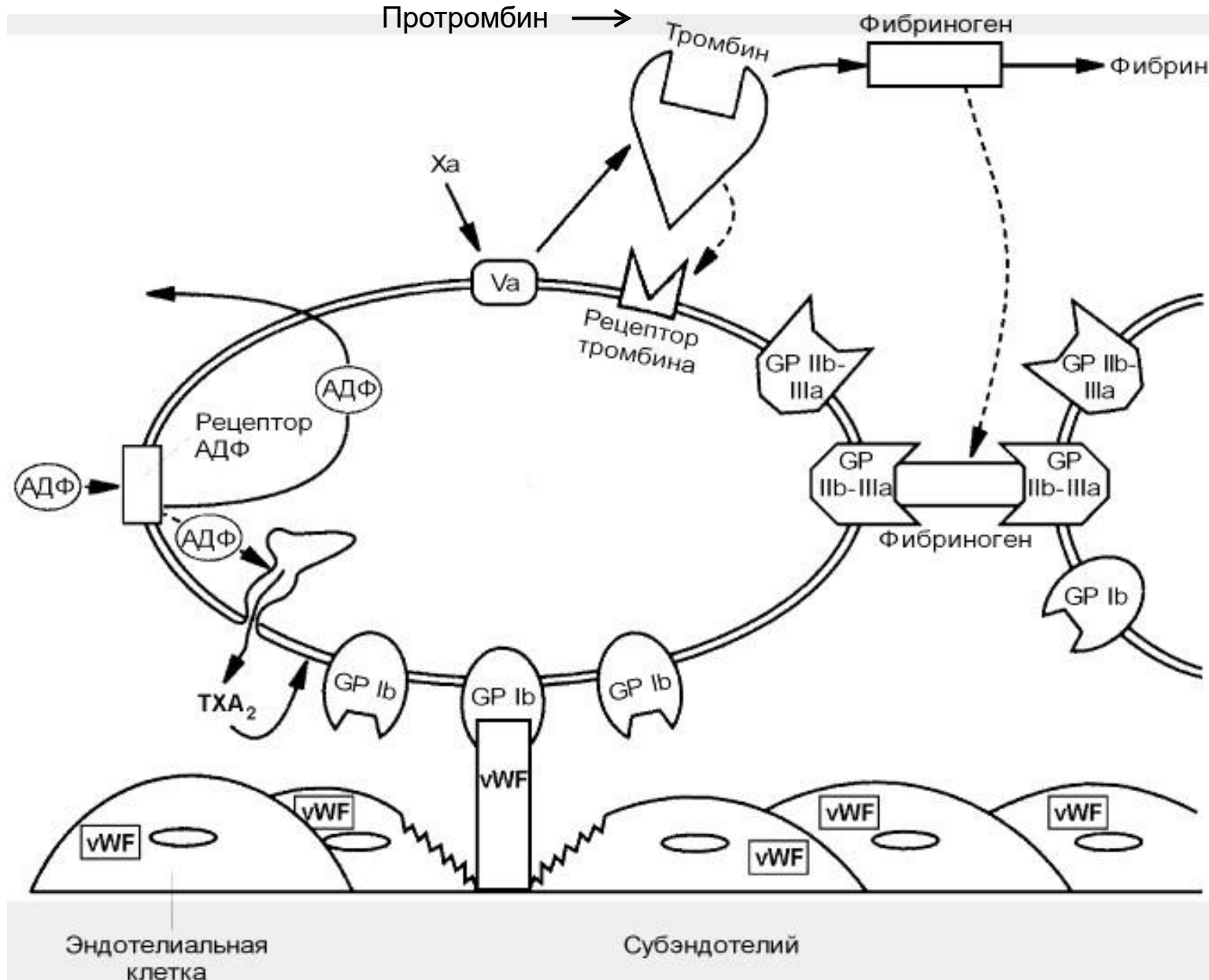
Микротрубочки (**MB**),  
открытая канальцевая  
система (**OCS**),  
мелкие плотные  
дельта гранулы (**δG**),  
большие  
многочисленные  
альфа гранулы (**αG**),  
гликоген (**G**).

Открытая канальцевая  
система  
— инвагинация  
плазмалеммы



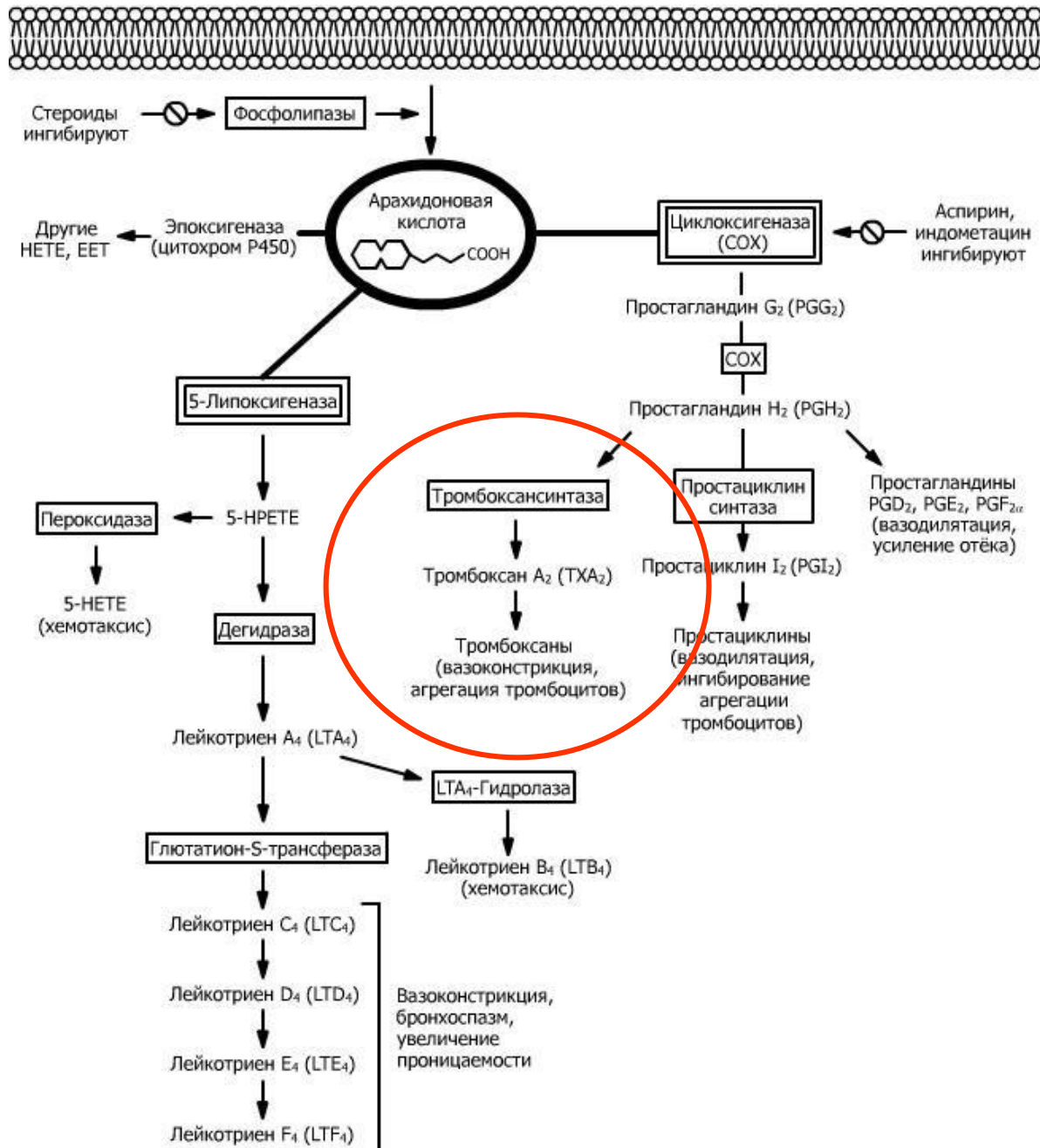
# Мембранные рецепторы адгезии тромбоцитов

## При повреждении стенки сосуда



гликопротеин GP Ib в мембране тромбоцита связывает фактор фон Виллебранда (vWF) и опосредует прикрепление тромбоцита к коллагену базальной мембраны или подэндотелиальной соединительной ткани повреждённого сосуда. Гликопротеин GP IIb-IIIa связывает фибриноген и опосредует взаимодействия между тромбоцитами. Фактор Va в мембране тромбоцита связывает фактор Xa, образуя комплекс, который ускоряет превращение протромбина (фактора II) в тромбин. Взаимодействие АДФ с соответствующим рецептором тромбоцита стимулирует циклооксигеназный путь окисления арахидоновой кислоты с выделением тромбоксана A<sub>2</sub>, способствующего дальнейшей агрегации тромбоцитов.

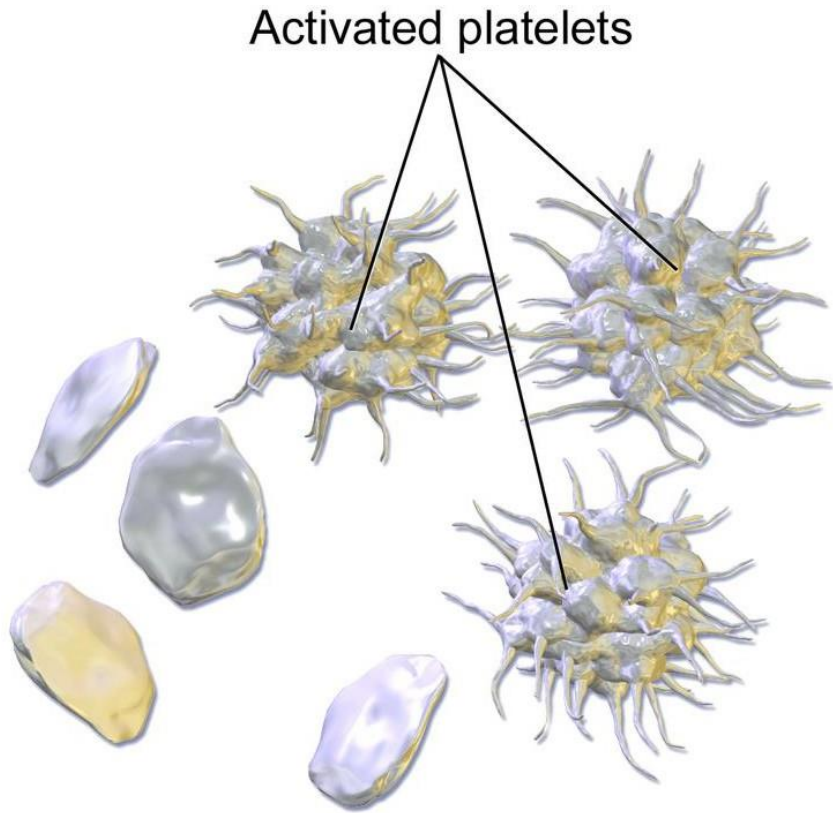
# Производные арахидоновой кислоты



**Аспирин** необратимо ацетилирует циклооксигеназу, что нарушает агрегацию тромбоцитов.



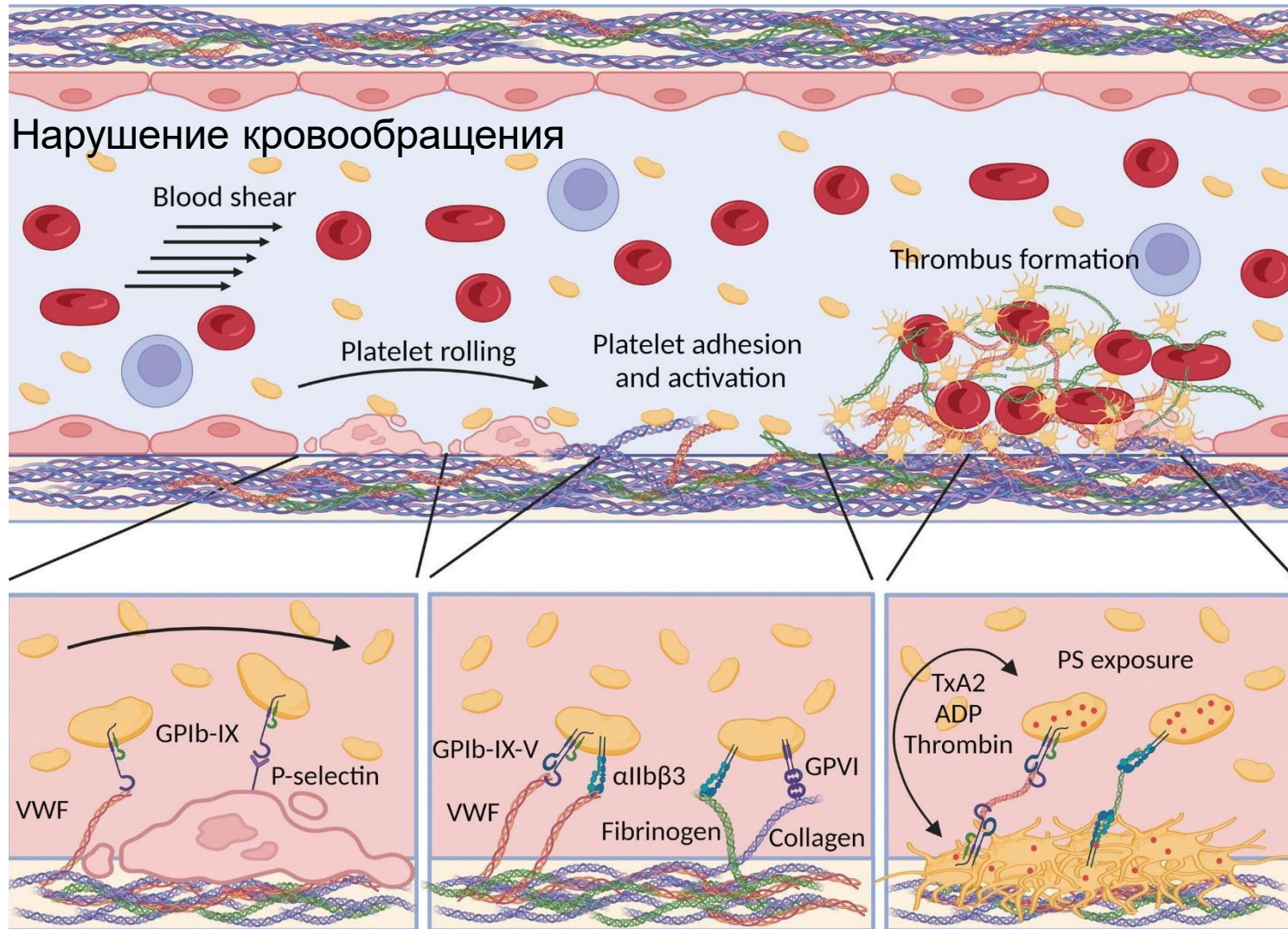
# Активация кровяных пластинок



- $\alpha$  гранулы содержат факторы адгезии и агрегации тромбоцитов (Р-селектин, фибриноген, фибронектин, фактор фон Виллебранда), факторы свертывания крови (V и XIII), факторы роста (тромбоцитарный фактор роста [PDGF], трансформирующий фактор роста  $\beta$  [TGF $\beta$ ]).
- $\delta$  гранулы содержат вспомогательные факторы адгезии и агрегации тромбоцитов (АДФ, АТФ,  $\text{Ca}^{2+}$ , серотонин).
- $\lambda$  гранулы содержат лизосомные ферменты, которые участвуют в растворении тромба.

Адгезия тромбоцитов к коллагену изменяет их форму и стимулирует экзоцитоз (дегрануляцию  $\alpha$  и  $\delta$  гранул) веществ, способствующих агрегации пластинок.

# Агрегация тромбоцитов и формирование тромба



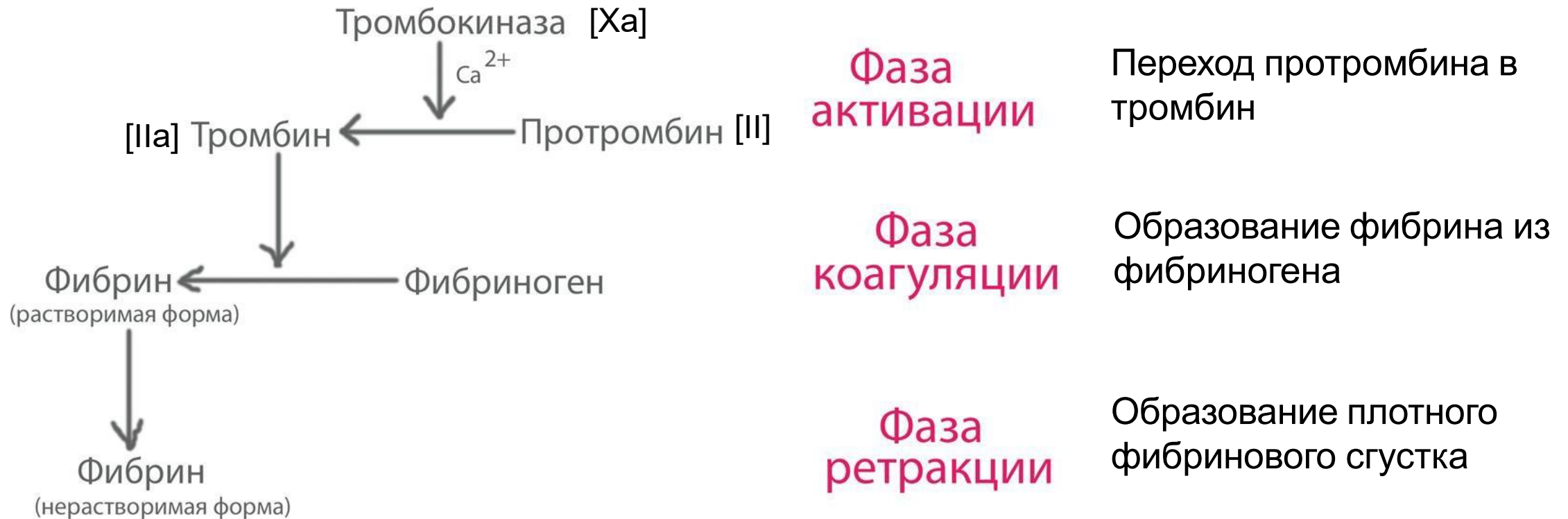
- (1) Контакт пластинок с фактором фон Виллебранда (из эндотелия) и Р-селектином (в мембране эндотелия) активирует их адгезию к субэндотелиальным коллагенам (через фактор фон Виллебранда).
- (2) Дегрануляция активированных тромбоцитов.
- (3) Агрегация тромбоцитов → образование тромба.

Тромбаксана А2, АДФ и тромбин способствуют агрегации пластинок и формированию тромба.

Тромбаксан А2 – вазоконстриктор.



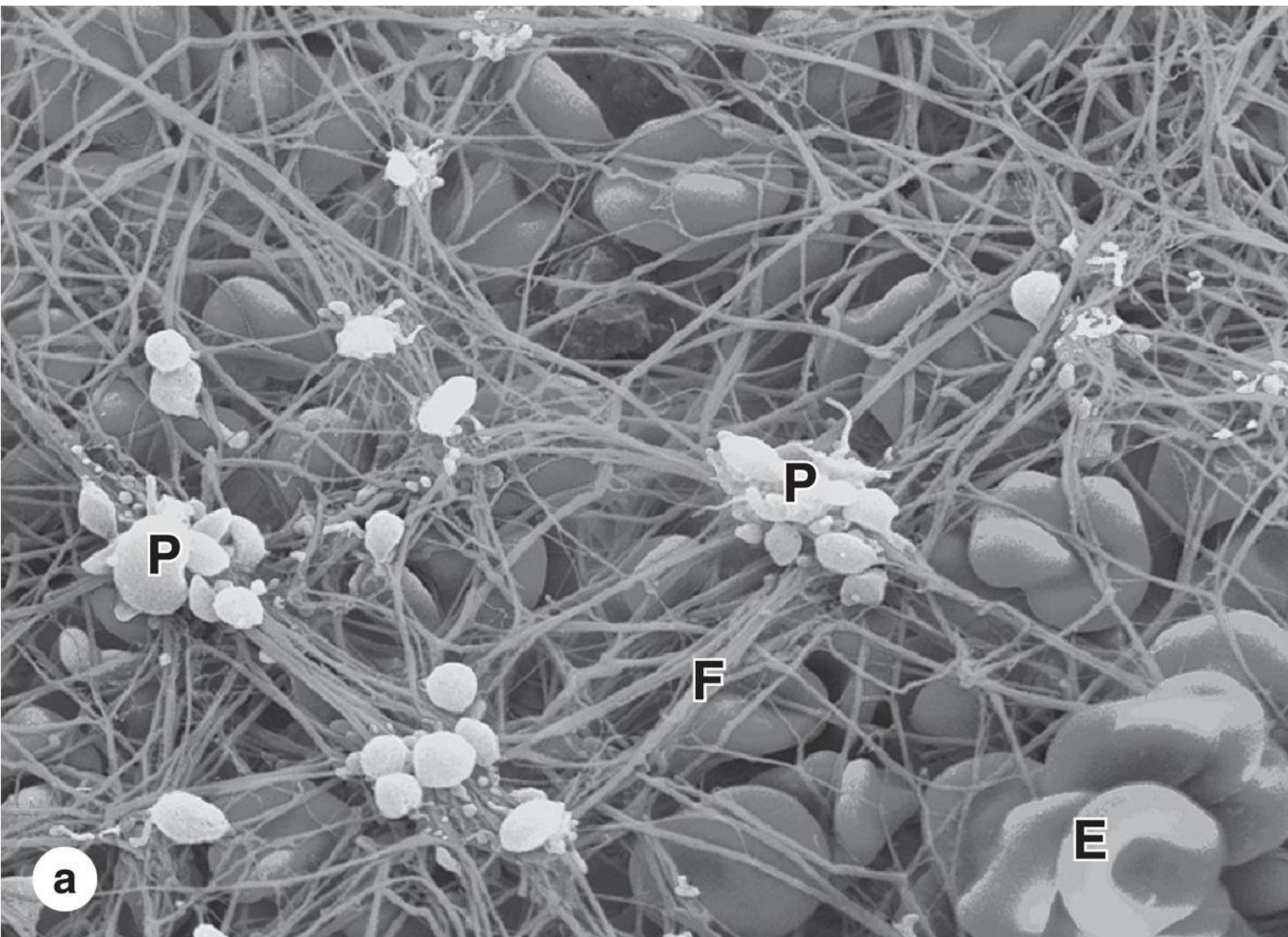
# Общий путь образования тромба (свертывания крови)



**Инициация свертывания крови идет двумя путями:**

Внутренний путь (повреждение эндотелия с обнажением базальной мембраны, воспалительные реакции) использует только ферменты и кофакторы, присутствующие в плазме крови [XII].

Внешний путь (повреждение тканей, сосудистой стенки) использует ферменты и кофакторы, присутствующие в плазме крови, а также тканевой фактор (тромбопластин [III]), которого нет в крови в норме (входит в состав мембран практически всех клеток организма, за исключением эндотелия и клеток крови).



Агрегаты кровяных пластинок (**P**), фибриновая сеть (**F**), эритроциты (**E**).

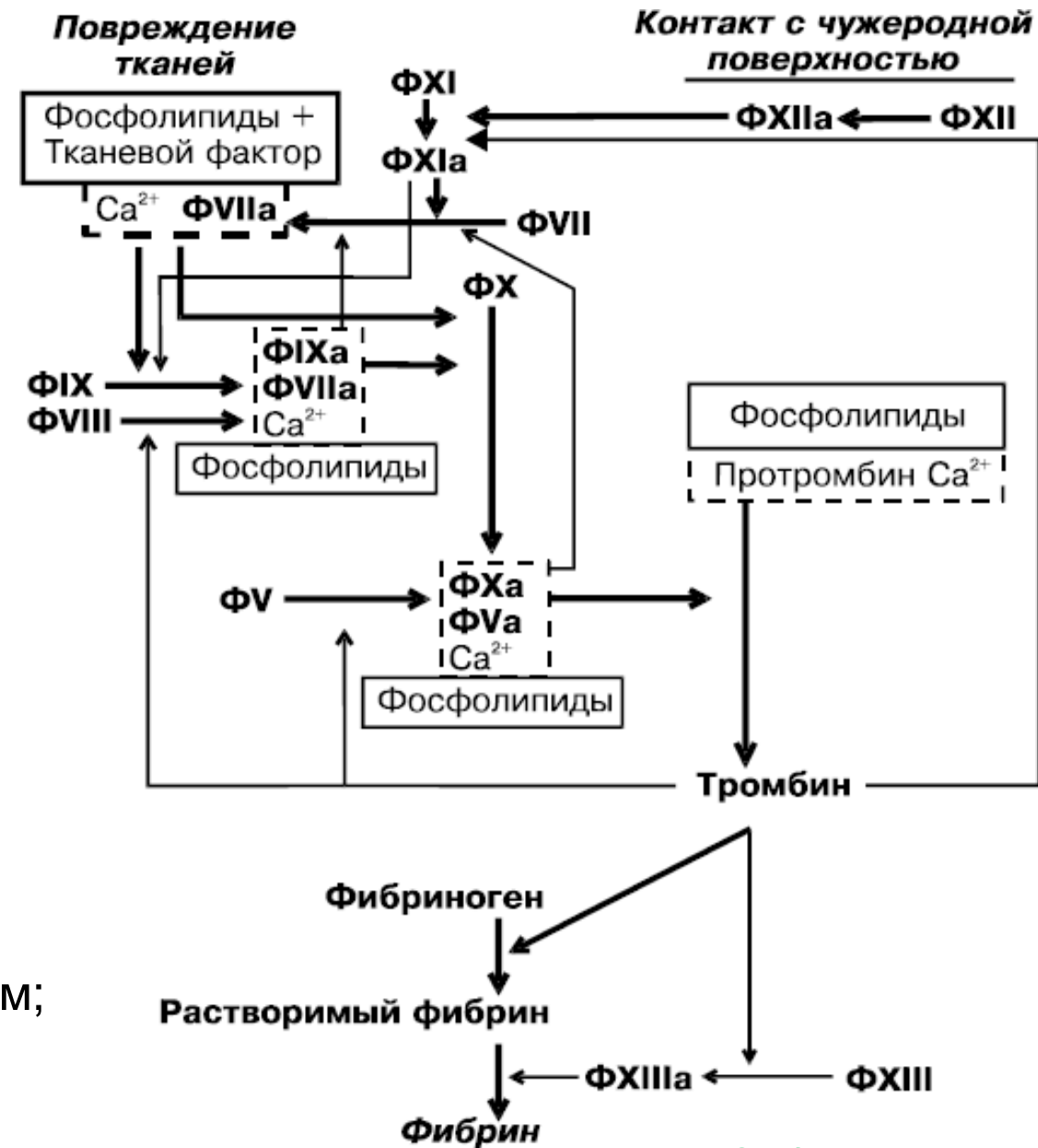
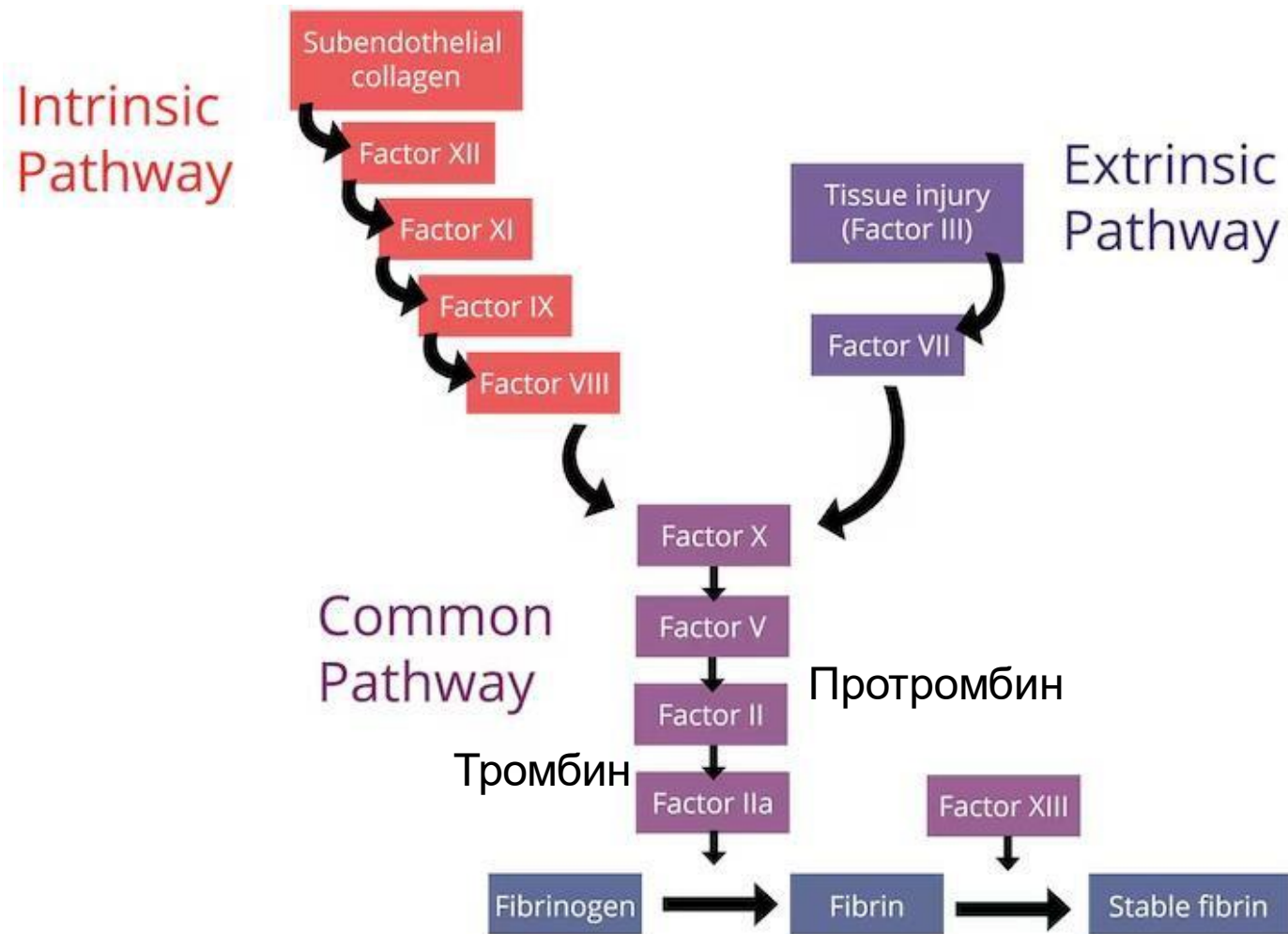
Тромб растворяет плазмин, образующийся из плазминогена (синтезируется в печени), под действием тканевого активатора плазминогена (секреторная протеаза эндотелия).

Гепарин (из тучных клеток, базофилов) реализует свою антикоагулянтную активность через активацию антитромбина III (из эндотелия сосудов и печени), который приобретает возможность инактивировать факторы свёртывания (II, IX, X, XI, XII).

Нарушения свертываемости крови могут привести как к кровотечениям, так и тромбозам.

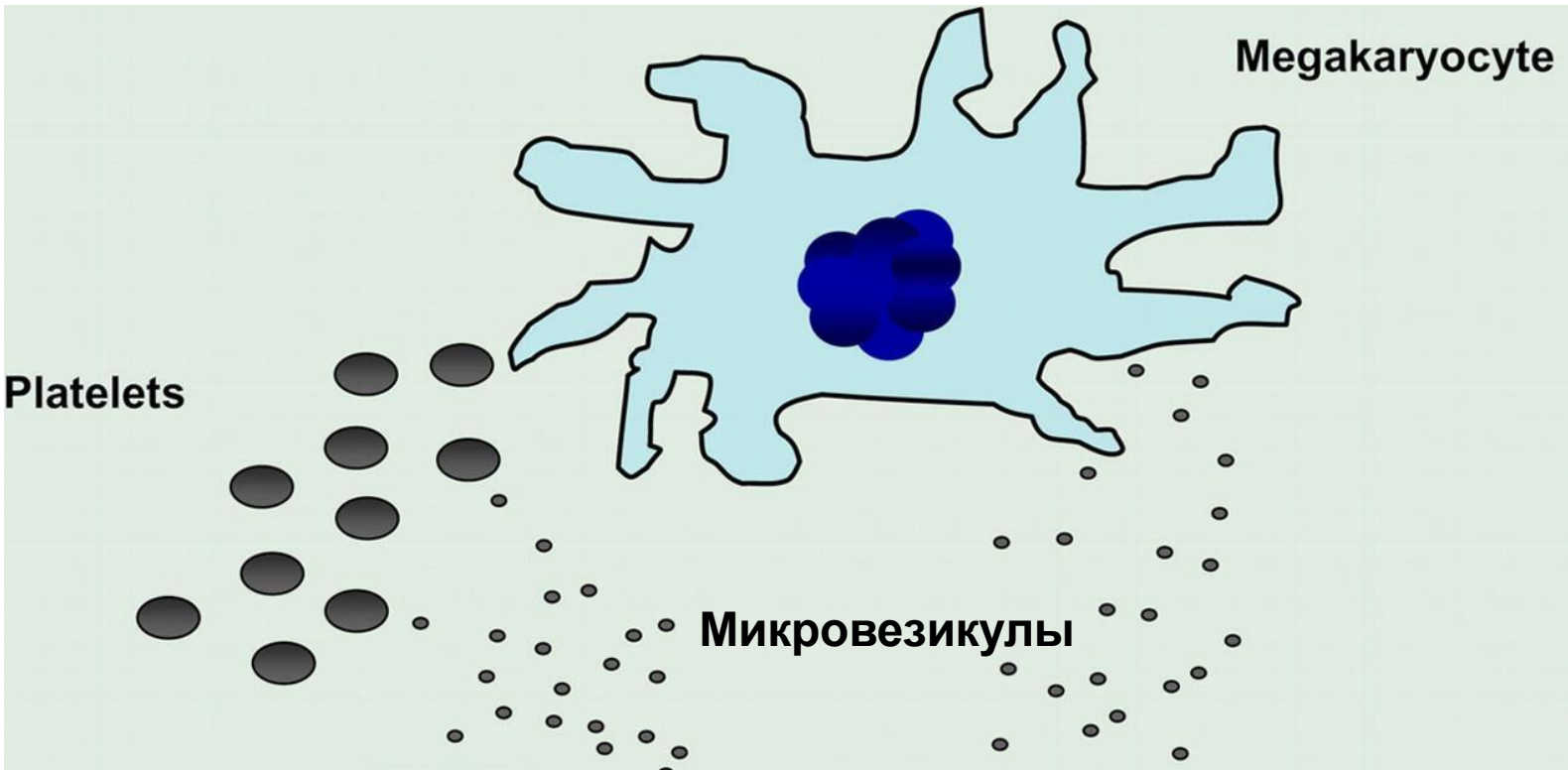


# Гемокоагуляционный каскад



Активация фактора XII запускает внутренний механизм; высвобождение тканевого фактора III запускает внешний механизм коагуляции. Оба пути приводят к активации фактора X.

# Микровезикулы



Микровезикулы (экзосомы) – шаровидные мембранные структуры (0.05–1  $\mu\text{m}$ ) формируются путём везикуляции плазмолеммы различных типов клеток. Процесс образования микровезикул зависит от актомиозинового преобразователя, управляемого ГТФазой Rho. В одном микролитре плазмы крови человека содержится до 3 млн экзосом.

С помощью микровезикул осуществляются межклеточные информационные взаимодействия. Микровезикулы доставляют в клетку-мишень мембранные рецепторы, молекулы адгезии, сигнальные белковые молекулы, мРНК, органеллы, и таким образом модулируют иммунный ответ, способствуют коагуляции, участвуют в канцерогенезе (распространении мРНК и белков, регулирующих пролиферацию, миграцию, ангиогенез) и инфицировании здоровых клеток вирусами, например ВИЧ (механизм "Троянского коня").