

**КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

**КРОВЬ, КРОВООБРАЩЕНИЕ, ДЫХАНИЕ (МОДУЛЬ).
ГИСТОЛОГИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ**

Учебно-методическое пособие для студентов, обучающихся по специальности
31.05.01 Лечебное дело

КАЗАНЬ – 2026

УДК 611.018(075.8)

ББК 28.706я73

О-75

Печатается решением Центрального координационно-методического совета Казанского государственного медицинского университета Минздрава России

Составители:

Доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ

к.б.н. Бойчук Н.В.

Доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ

к.б.н. Водунон Н.Р.

Доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ

д.м.н. Мухамедшина Я.О.

Рецензенты:

член-корр. АН РТ, руководитель центра превосходства "Персонализированная медицина",
главный научный сотрудник, , академик-секретарь отделения медицинских и биологических наук

АН РТ

профессор кафедры генетики ИФМиБ К(П)ФУ д.б.н., Ph.D, профессор Ризванов А.А.

Доцент кафедры нормальной физиологии Казанского ГМУ, к.м.н. Телина Э.Н.

О-75 Кровь, кровообращение, дыхание (модуль). Гистология, эмбриология, цитология : учебно-методическое пособие для студентов, обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело / Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации ; составители: Бойчук Н.В. [и др.]. – Казань, 2026. – **136** с.

Учебно-методическое пособие «Кровь, кровообращение, дыхание (модуль). Гистология, эмбриология, цитология» отражает материалы по гистологии, входящие в состав четвертого модуля Инновационной интегрированной образовательной программы 5 уровня, соответствует требованиям ФГОС и утвержденной Рабочей программы. Пособие содержит тезисы лекций, учебно-методические и контролирующие материалы, методические указания к различным видам самостоятельной работы по темам гистологии, цитологии и эмбриологии, входящим в состав модуля. Учебно-методическое пособие может служить руководством для студентов младших курсов в ходе освоения модуля «Кровь, кровообращение, дыхание». Учебно-методическое пособие может служить руководством для студентов младших курсов специальности «Лечебное дело».

УДК 611.018(075.8)

ББК 28.706я73

© Бойчук Н.В., Водунон Н.Р., Мухамедшина Я.О.
© Казанский государственный медицинский университет, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Планируемые результаты обучения по гистологии, эмбриологии и цитологии в рамках модуля

Текущий контроль

Промежуточная аттестация

Структура тематики по гистологии, эмбриологии и цитологии в составе модуля

Тезисы лекций, планы практических занятий и организация самостоятельной работы

Методические указания для обучающихся по освоению гистологии, эмбриологии и цитологии в составе модуля

Перечень основной и дополнительной учебной литературы, необходимой для освоения гистологии, эмбриологии и цитологии в составе модуля

Периодическая печать

Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения модуля

Список использованных источников

Приложение

ВВЕДЕНИЕ

В ходе освоения материалов по гистологии как части модуля «Кровь, кровообращение, дыхание» студент получает знания о составе и структурно-функциональных характеристиках крови, о процессах кроветворения, о взаимодействиях клеток в ходе иммунного ответа. Студент формирует представление о структурно-функциональной организации органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Полученные знания по гистологии и по другим дисциплинам в рамках данного модуля позволят в совокупности составить представление о характере развития, становления и закономерностях функционирования крови, сердечно-сосудистой и дыхательной систем как единой динамичной системы, обеспечивающей оптимальную интеграцию организма человека в окружающую среду.

Требования к посещаемости и порядок отработок. Студент обязан посещать все лекции и практические занятия, предусмотренные учебным планом. Присутствие отмечается в Журнале посещаемости лекций и Учебном журнале посещаемости практических занятий. Пропущенные лекции и практические занятия обязательно отрабатываются. Отработка может быть осуществлена аудиторно или через Образовательный портал (в рамках Дистанционного курса). Характер отработки определяется преподавателем.

При отработке практического занятия студент должен: 1) сдать теоретическую часть в виде выполненного домашнего задания (выбор задания осуществляет преподаватель); 2) сдать практическую часть: самостоятельно изучить препараты по пропущенной теме с помощью микроскопа и зарисовать их в альбоме, сделать необходимые подписи и обозначения на рисунках; предъявить рисунки преподавателю; диагностировать и описать препараты.

Отработка пропущенной лекции осуществляется на Образовательном портале в рамках Дистанционного курса. Вид задания определяется преподавателем.

При выполнении указанных позиций отработка принимается и оценивается лектором или преподавателем, что фиксируется в журнале отработок, в лекционном или учебном журнале. Оценка отработок производится в 10-балльной шкале.

Порядок прохождения темы практического занятия. Студент обязан готовиться дома к предстоящему занятию и выполнять задание по самостоятельной работе. В начале занятия преподаватель озвучивает цель и задачи занятия. Далее преподаватель, дает краткую характеристику изучаемых на занятии структур, иллюстрируя объяснение с помощью оцифрованных схем и микроскопических изображений препаратов. После объяснения студенты приступают к самостоятельному просмотру препаратов с помощью микроскопа, зарисовывая видимое изображение в альбом и делая необходимые надписи на рисунках. Затем преподаватель проверяет рисунки. Далее студенты представляют подготовленные доклады, презентации, сообщения. В конце занятия студенты получают домашнее задание для подготовки к следующему занятию.

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ГИСТОЛОГИИ, ЭМБРИОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ В РАМКАХ МОДУЛЯ «КРОВЬ, КРОВООБРАЩЕНИЕ, ДЫХАНИЕ»

Цель: формирование представления о развитии, микроскопической и функциональной морфологии крови, клеток, тканей и органов иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, закономерностях их функционирования, о механизмах регуляции и функциональных и защитно-приспособительных механизмах.

Задачи:

- изучение развития, а также общих и специфических структурно-функциональных свойств составляющих элементов крови;
- получение знаний о клеточной основе организации иммунной защиты и о морфофункциональных характеристиках органов иммунной системы;
- формирование представления о развитии и морфологической организации составляющих сердечно-сосудистой системы;
- получение знаний о развитии и морфофункциональных свойствах структур дыхательной системы;

- формирование у студентов навыков самостоятельной аналитической, научно-исследовательской работы и навыков получения и анализа информации.

Студент должен владеть следующими навыками:

- Пользоваться учебной, научной, научно-популярной литературой, ресурсами Интернета для получения знаний по изучаемой теме и выполнения самостоятельной работы
- Пользоваться учебным оптическим микроскопом
- Идентифицировать различные гистологические структуры на гистологическом препарате
- Правильно зарисовывать изучаемые структуры
- Отвечать на вопросы для самоконтроля, выполнять тестовые задания, решать ситуационные задачи

Изучение дисциплины направлено на формирование следующих компетенций:

Наименование категории (группы) компетенций	Код и наименование компетенций	Код и наименование индикаторов достижения компетенции	Результаты обучения
Универсальные компетенции	УК-1 Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий	УК-1 УК-1.1. Осуществляет поиск и интерпретирует информацию по профессиональным научным проблемам	Знать: основы морфофункциональных, физиологических и некоторых патологических процессов в организме человека, основные проявления свойств живого на различных уровнях организации жизни, функционирование клетки и ее отдельных компонентов Уметь: идентифицировать проблемную ситуацию и выдвигать версии решения проблемы, формулировать гипотезу Владеть: методами поиска информации в сети Интернет и технологиями обработки и анализа полученных данных
		УК-1 УК-1.2. Идентифицирует проблемные ситуации и выдвигает версии решения проблемы, формулирует гипотезу, предполагает конечный результат	Знать: основные проявления свойств живого на различных уровнях организации жизни, функционирование клетки и ее отдельных компонентов, законы генетики и их значение для медицины Уметь: идентифицировать проблемную ситуацию и выдвигать версии решения проблемы, формулировать гипотезу Владеть: методами поиска информации в сети Интернет и технологиями обработки и анализа полученных данных
		УК-1 УК-1.3. Обосновывает целевые ориентиры, демонстрирует оценочные суждения в решении проблемных ситуаций и применяет системный подход для решения задач в профессиональной области.	Знать: принципы системного мышления и анализа целеполагания. Уметь: определять целевые ориентиры на основании современной научной картины мира. Владеть: навыками анализа основных параметров исследований, необходимых для формирования оценочных суждений по проведенной работе.
Общепрофессиональные компетенции	ОПК-5 Способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в	ОПК-5 ОПК-5.1. Определяет и оценивает морфофункциональные, физиологические состояния и патологические	Знать: основы морфофункциональных, физиологических и некоторых патологических процессов в организме человека Уметь: определять и оценивать различные процессы, происходящие в организме человека Владеть: методами получения и оценки морфофункциональных, физиологических процессов в организме человека

	организме человека для решения профессиональных задач	процессы организма человека	
		ОПК-5 ОПК-5.2. Применяет алгоритм клинико-лабораторной и функциональной диагностики при решении профессиональных задач	Знать: алгоритмы клинико-лабораторной и функциональной диагностики; физико-химические основы функционирования живых систем; химическое строение живой материи; биохимические процессы в живом организме Уметь: применять различные методы и способы функциональной и клинической диагностики Владеть: различными алгоритмами (способами) функциональной и клинико-лабораторной диагностики
		ОПК-5 ОПК-5.3. Оценивает результаты клинико-лабораторной и функциональной диагностики при решении профессиональных задач	Знать: алгоритмы клинико-лабораторной и функциональной диагностики; физико-химические основы функционирования живых систем; химическое строение живой материи; биохимические процессы в живом организме Уметь: оценивать результаты клинико-лабораторной и функциональной диагностики при решении профессиональных задач Владеть: различными способами функциональной и клинико-лабораторной диагностики
	ОПК-4 Способен применять медицинские изделия, предусмотренные порядком оказания медицинской помощи, а также проводить обследования пациента с целью установления диагноза	ОПК-4 ОПК-4.2. Применяет методы диагностики, в том числе с применением инструментальных методов, при проведении обследования пациента с целью установления диагноза	Знать: методы диагностики, диагностические возможности методов непосредственного исследования пациента терапевтического профиля, современные методы клинического, лабораторного, инструментального обследования пациентов; Уметь: определить статус пациента: собрать анамнез, провести опрос пациента и/или его родственников, провести физикальное обследование пациента (осмотр, пальпация, аускультация, измерение артериального давления, определение свойств артериального пульса и т.д.); провести первичное обследование систем и органов; пальпировать основные костные ориентиры, обрисовать топографические контуры органов; определять и оценивать результаты электрокардиографии; Владеть: навыками общеклинического обследования; навыками интерпретации результатов лабораторных, инструментальных методов диагностики
Профессиональные компетенции	ПК-2 Способен искать нужные источники информации и данные, воспринимать, анализировать, запоминать и передавать информацию с использованием цифровых средств, а также с помощью	ПК-2 ПК-2.1. Осуществляет поиск необходимых источников информации и данных с использованием цифровых средств в профессиональной деятельности по различным типам запросов	Знать: различные источники для поиска информации и данных Уметь: использовать цифровые средства в профессиональной деятельности Владеть: различными способами использования источников информации и данных с применением цифровых технологий

	алгоритмов при работе с полученными из различных источников данными с целью эффективного использования полученной информации для решения задач		
--	--	--	--

ТЕКУЩИЙ КОНТРОЛЬ

Процедура оценивания результатов обучения осуществляется на основе Положения Казанского ГМУ о текущем контроле успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся.

Текущему контролю успеваемости (далее – ТКУ) подлежат все виды учебной деятельности студентов по модулю: лекции, практические занятия, самостоятельная работа, работа на образовательном портале. ТКУ проводится преподавателем, прикрепленным для реализации образовательной программы в конкретной академической группе или преподавателем, ответственным за виды учебной деятельности обучающихся.

ТКУ по модулю подлежат:

выяснение знаний, умений и навыков, что осуществляется с помощью:

- выполнения письменных заданий
- решения ситуационных задач
- собеседования
- тестирования
- подготовки доклада
- подготовки презентации
- диагностики гистологических препаратов
- работа с микроскопической техникой

Оценка ТКУ студентов по отдельной теме выражается по 10-балльной шкале. Оценка успеваемости студентов по промежуточному и итоговому контролю выражается в 100-балльной шкале. Оценка обязательно отражается в учебном журнале.

Виды ТКУ самостоятельной работы: проверка зарисовки препаратов; проверка реферата, доклада, сообщения; проверка презентации; проверка решения тестов; проверка решения ситуационных задач.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ

Критерии оценки устного опроса (собеседования) и письменных ответов (аудиторная контрольная работа):

- «Отлично» (9–10 баллов). Полный, правильный ответ на вопрос, системные, глубокие знания и полное понимание программного материала, умение обосновать свои суждения, привести необходимые примеры, в т.ч. самостоятельно составленные; изложение материала последовательно и правильно с точки зрения норм литературного языка и научной терминологии.
- «Хорошо» (8 баллов). Неполное определение, 1–2 недочета в последовательности и языковом оформлении ответа на вопрос.
- «Удовлетворительно» (7 баллов). Неполное и неточное определение понятий, неумение достаточно глубоко и доказательно обосновать свои суждения и привести свои примеры; непоследовательное изложение материала, ошибки в языковом оформлении излагаемого.
- «Неудовлетворительно» (6 баллов). Нет ответа на поставленный вопрос или ответ неверный: незнание соответствующего вопроса, ошибки в формулировке определений, искажающие их смысл, беспорядочное и неуверенное изложение материала

Критерии оценки тестирования:

Оценка по тесту выставляется пропорционально доле правильных ответов:

- 90-100% - оценка «отлично» (9,0-10,0 баллов)
- 80-89% - оценка «хорошо» (8,0-8,9 баллов)
- 70-79% - оценка «удовлетворительно» (7,0-7,9 баллов)
- Менее 70% правильных ответов – оценка «неудовлетворительно» (0-6,9 баллов).

Критерии оценки устного доклада (сообщения):

- «Отлично» (9,0-10,0 баллов) – доклад в полной мере раскрывает тему, содержит современные сведения по теме, сделаны верные выводы, представлены качественные иллюстрации, студент излагает ясно, практически не заглядывая в текст, речь грамотная, отвечает на все дополнительные вопросы
- «Хорошо» (8,0-8,9 баллов) – доклад раскрывает тему, содержит современные сведения по теме, выводы расплывчаты, иллюстрации не вполне соответствуют теме; студент излагает ясно, практически не заглядывая в текст, речь грамотная, не на все вопросы отвечает
- «Удовлетворительно» (7,0-7,9 баллов) – доклад слабо раскрывает тему, отсутствуют современные сведения по теме, выводы нечеткие, иллюстрации отсутствуют или не отвечают содержанию темы, студент излагает сбивчиво, часто заглядывая в текст, не может ответить на дополнительные вопросы
- «Неудовлетворительно» (0-6,9 баллов) – доклад не раскрывает тему, выводы не сделаны, иллюстрации отсутствуют, студент не может ответить на большую часть дополнительных вопросов, полностью зачитывает текст.

Критерии оценки реферата:

- «Отлично» (9,0-10,0 баллов) – тема раскрыта полностью, в реферате присутствуют введение, актуальность, примеры из клинической практики, литературные данные последних отечественных и зарубежных исследователей, студент свободно ориентируется в материалах своего реферата, отвечает на вопросы преподавателя, оформление реферата соответствует требованиям.
- «Хорошо» (8,0-8,9 баллов) – тема раскрыта полностью, в реферате не приведены результаты последних современных исследований, студент отвечает на вопросы преподавателя, но с затруднениями ориентируется в теме своего реферата; оформление реферата соответствует требованиям.
- «Удовлетворительно» (7,0-7,9 баллов) – неполное раскрытие темы реферата, студент плохо ориентируется в теме, использованы старые литературные источники; оформление реферата соответствует требованиям.
- «Неудовлетворительно» (0-6,9 баллов) – тема реферата не раскрыта; студент затрудняется с ответами на вопросы преподавателя; оформление реферата не соответствует требованиям.

Критерии оценки презентации:

- «Отлично» (10–9 баллов) – тема раскрыта полностью, в докладе присутствуют введение и заключение, актуальность, примеры из клинической практики, последние научные данные, слайды выстроены в логичной последовательности, текст слайдов содержит основные тезисы темы, иллюстрации дополняют содержательную часть слайдов, студент свободно ориентируется в материалах своей презентации, ясно излагает, отвечает на вопросы.
- «Хорошо» (8 баллов) – тема раскрыта полностью, но логика построения нарушена, иллюстрации не всегда отражают содержание слайдов, студент отвечает не на все вопросы преподавателя, хотя в целом ориентируется в теме своей презентации.
- «Удовлетворительно» (7 баллов) – при неполном освещении темы презентации, логика изложения нарушена, слайды перегружены текстом, студент плохо ориентируется в теме презентации, иллюстрации слайдов не вполне соответствуют тексту слайдов.
- «Неудовлетворительно» (6 баллов и <) – тема презентации фактически не раскрыта, слайды перегружены текстом, иллюстрации не соответствуют содержанию, студент не ориентируется в проблеме, затрудняется в ответах на вопросы, речь путаная

Критерии оценки решения ситуационной задачи/задания:

- «Отлично» (90–100 баллов) – Чётко, ясно излагает свое мнение. Знает все понятия. Понятная и доказательная аргументация. Грамотный язык. Выстроенная логика ответа и правильное решение задачи.
- «Хорошо» (80–89 баллов) – Знает ответы на все вопросы. Решает задачу правильно. Знает все понятия, но не все верно может сформулировать. Не всегда понятная и доказательная аргументация.
- «Удовлетворительно» (70–79 баллов) – Есть серьёзные погрешности в понимании материала. Знает не все понятия. Нечётко излагает. Не всегда понятная и доказательная аргументация. Логика ответа путанная. Нет чёткого ответа на поставленный вопрос задачи.
- «Неудовлетворительно» (0–69 баллов) – Собственная позиция не определена. Аргументы противоречивые. Логика ответа путанная. Слабый словарный запас, не может изложить свои мысли. Не может дать верный ответ на основной вопрос задачи

Критерии оценки диагностики и описания микропрепаратов:

- «Отлично» (90-100 баллов) – студент уверенно работает с микроскопом и различным увеличением, правильно называет и подробно характеризует структурные элементы микропрепарата;
- «Хорошо» (80-89 баллов) – студент уверенно работает с микроскопом и различным увеличением, правильно называет, но затрудняется охарактеризовать все структурные элементы микропрепарата;
- «Удовлетворительно» (70-79 баллов) – студент умеет работать с микроскопом, идентифицирует препарат, но описать видимую картину затрудняется;
- «Неудовлетворительно» (менее 70 баллов) – студент не вполне правильно обращается с микроскопом, не может идентифицировать и охарактеризовать препарат.

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ АТТЕСТАЦИЯ

Промежуточная аттестация – комплексный экзамен.

При проведении промежуточной аттестации учитываются результаты ТКУ за весь период обучения по модулю и применяется балльно-рейтинговая система, утвержденная Положением Казанского ГМУ о текущем контроле успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся. Итоговая (рейтинговая) оценка включает: оценки по модулям (в 100-балльной шкале), текущие оценки (в 10-балльной шкале), оценку промежуточной аттестации (в 100-балльной шкале).

Промежуточная аттестация состоит из следующих компонентов:

- Выявление умений и навыков в ходе диагностики гистологических препаратов
- Решение ситуационных задач
- Собеседование по контрольным вопросам

СТРУКТУРА ТЕМАТИКИ ПО ГИСТОЛОГИИ, ЭМБРИОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ В СОСТАВЕ МОДУЛЯ «КРОВЬ, КРОВООБРАЩЕНИЕ, ДЫХАНИЕ»

Тема	Общая труд.	Лекции	ПЗ	СРС	Код компетенций	Формы ТКУ
Тема 1.2 Общая характеристика крови и плазмы. Эритроцит	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, оценивание докладов, презентаций, решение ситуационных задач
Тема 3.1 Лейкоциты и тромбоциты как защитная система крови	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, оценивание докладов, презентаций, решение ситуационных задач
Тема 4.1 Иммунная защита. Органы	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, письменная работа, оценивание докладов,

иммунной системы						презентаций, решение ситуационных задач
Тема 5.1 Лимфоцитопозз. Гормоны иммунной системы	8	2	4	2	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, письменная работа, собеседование, решение ситуационных задач, диагностика микропрепаратов
Тема 6.3 Эмбриональное и постнатальное кроветворение. Гемопозитическая стволовая клетка	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, оценивание докладов, презентаций решение ситуационных задач
Тема 7.2 Развитие сердечно-сосудистой системы	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, собеседование, презентации, диагностика гистологических препаратов
Тема 11.2 Артерии и вены	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, собеседование, презентации, диагностика гистологических препаратов, решение ситуационных задач
Тема 14.2 Развитие дыхательной системы	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ПК-2.1	Тестирование, собеседование, презентации
Тема 15.2. Респираторный отдел	7	2	4	1	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ПК-2.1	Тестирование, собеседование, презентации, решение ситуационных задач
Тема 17.2 Контроль освоения навыков	7		4	3	УК-1.1, УК-1.2, ОПК-4.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ПК-2.1	Тестирование, письменная работа, решение ситуационных задач,
Экзамен	3,6				УК-1.1, УК-1.2, ОПК-5.1, ОПК-5.2, ОПК-5.3, ОПК-4.2.; ПК-2.1	Собеседование Письменная работа
Итого	74,6	18	40	13		

ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИЙ, ПЛАНЫ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ И ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

ТЕМА 1.2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВИ И ПЛАЗМЫ. ЭРИТРОЦИТ

ЛЕКЦИЯ 1. ФУНКЦИИ КРОВИ. ЭРИТРОЦИТ

Кровь — одна из тканей внутренней среды. Жидкое межклеточное вещество (плазма) и взвешенные в нём клетки (рисунок 1) — два основных компонента крови. Свернувшаяся кровь состоит из сгустка (тромб), включающего форменные элементы и некоторые белки плазмы, и сыворотки — прозрачной жидкости, сходной с плазмой, но лишённой фибриногена. У взрослого человека общий объём крови около 5 л; около 1 л находится в *депо* крови, преимущественно селезёнке.

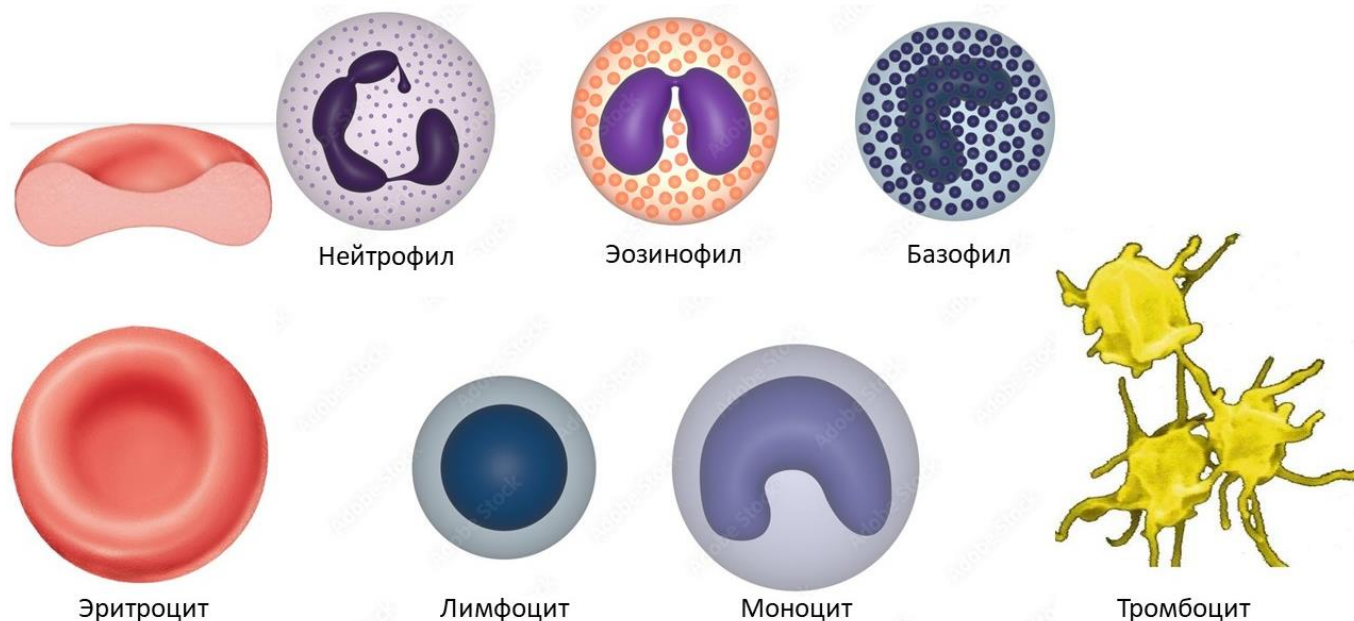


Рисунок 1. Форменные элементы крови (Riddick T, 2018; <https://tse1.mm.bing.net>; www.alamy.com)

Функции

Транспорт. Кровь циркулирует в замкнутой системе сосудов и переносит газы, питательные вещества, гормоны, белки, ионы, продукты метаболизма.

Гомеостаз. Кровь поддерживает постоянство внутренней среды организма, регулирует температуру тела, осмотическое равновесие и кислотно-щелочной баланс.

Защита. Осуществление защитных реакций — уничтожение микроорганизмов, участие в воспалительных и иммунных реакциях.

Гемокоагуляция. Кровь содержит тромбоциты и плазменные факторы свёртывания, при нарушении целостности сосудистой стенки образующие тромб, препятствующий потере крови.

ПЛАЗМА

Плазма состоит из воды (90%), органических (9%) и неорганических веществ (1%). Белки составляют 6% всех веществ плазмы.

Белки

Среди сотен различных белков плазмы выделяют три главных группы: белки системы свёртывания крови, участвующие в иммунных реакциях, транспортные.

1. Белки системы свёртывания крови. Различают коагулянты и антикоагулянты. Обе группы белков обеспечивают равновесие между процессами формирования и разрушения тромба.

Коагулянты участвуют в формировании тромба. В первую очередь это плазменные факторы свёртывания. К коагулянтам, например, относят фибриноген (синтезируется в печени и при гемокоагуляции превращается в фибрин).

Антикоагулянты — компоненты фибринолитической системы (препятствуют свёртыванию).

2. Белки, участвующие в иммунных реакциях. К этой группе относят иммуноглобулины и белки комплемента. **Белки комплемента** (C1–C9) участвуют в неспецифической защите клеток хозяина и инициируют реакции воспаления. **α 2-Макроглобулины** плазмы сходны с белками комплемента по функциям и структуре. Эти гликопротеины ингибируют протеазы, связывают цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6) и факторы роста.

3. Транспортные белки — альбумины, аполипопротеины, трансферрин, гаптоглобин, церулоплазмин, транскортин, транскобаламины и др. Альбумины ($M_r \approx 60\text{--}65$ кД) составляют основную часть белков плазмы, синтезируются в печени, связывают и переносят мало- или нерастворимые метаболиты (*например*, жирные кислоты), многие гормоны, переносят билирубин в печень для последующей экскреции.

ЭРИТРОЦИТ

Эритроцит — безъядерная клетка. Диаметр 7–8 мкм. Количество эритроцитов: у женщин — $3,9\text{--}4,9 \times 10^{12}$ в 1 л, у мужчин — $4,0\text{--}5,2 \times 10^{12}/\text{л}$. Более высокое содержание эритроцитов у мужчин связано со стимулирующим эритропоэз влиянием андрогенов. Продолжительность циркуляции в крови — 120 дней.

Форма, размеры

Обычно эритроцит имеет форму двояковогнутого диска диаметром 7–8 мкм. Считают, что именно такая конфигурация обеспечивает наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что важно для газообмена. Разброс размеров эритроцитов — анизоцитоз, клетки диаметром >9 мкм — макроциты, <6 мкм — микроциты. При ряде заболеваний крови изменяются размеры и форма эритроцитов.

Анизоцитоз — появление эритроцитов аномальных размеров. Причины — дефекты некоторых ферментов в эритроцитах (*например*, адеинозидеаминазы и 4-гидроксифенилпируватгидроксилазы). Макроцитоз: появление эритроцитов диаметром более 8 мкм. Микроцитоз: эритроциты диаметром <6 мкм наблюдают при гемоглобинопатиях и талассемии.

Пойкилоцитоз — изменение формы эритроцита. Например, сфероцитоз (эллиптоцитоз, овалоцитоз) — присутствие в крови эритроцитов сферической или эллиптической (овальной) формы — сфероцитов. Чаще всего это макроциты. Одна из причин — дефектный спектрин с нарушенной способностью связываться с белком полосы 4.1. Акантоцитоз: эритроциты имеют множественные шиповидные выросты. Акантоцитоз возникает, *например*, при экспрессии дефектного трансмембранного гликопротеина полосы 3.

Плазмолемма и примембранный цитоскелет

Клеточная мембрана эритроцита довольно пластична, что позволяет клетке деформироваться и легко проходить по узким капиллярам (диаметр 3–4 мкм).

Белки цитоскелета обеспечивают поддержание формы эритроцита (двояковогнутый диск), частично конфигурация эритроцита зависит от содержания воды в клетке. Основной белок примембранного цитоскелета — спектрин. Спектрин — длинные (около 110 нм) и гибкие нити примембранного цитоскелета, образуют тетрамеры (рисунок 2). С спектрином соединяется актин, в результате чего формируется сетеподобная структура. С комплексом спектрин–актин, стабилизируя его, связан белок полосы 4.1. Анкирин, соединяясь со спектрин–актиновым комплексом, прикрепляет его к мембране через белок полосы 3.

Белок полосы 3. Это полифункциональный мембранный гликопротеин, участвует в транспорте анионов Cl^- и HCO_3^- через фосфолипидный бислой, служит главным транспортёром глюкозы. Состоит из двух доменов — трансмембранного с COOH -конца молекулы (контролирует транспорт анионов) и цитоплазматического. Цитоплазматический домен имеет участки связывания со спектрином, Hb и несколькими гликолитическими ферментами.

Гликофорины — мембранные гликопротеины, их полисахаридные цепи содержат Ag-детерминанты (агглютиногены A и B системы групп крови AB0). Аллели гена *AB0* (9q34) кодируют три полипептида (A, B, O), два из них (гликозилтрансферазы A и B) модифицируют полисахаридные цепи гликофоринов.

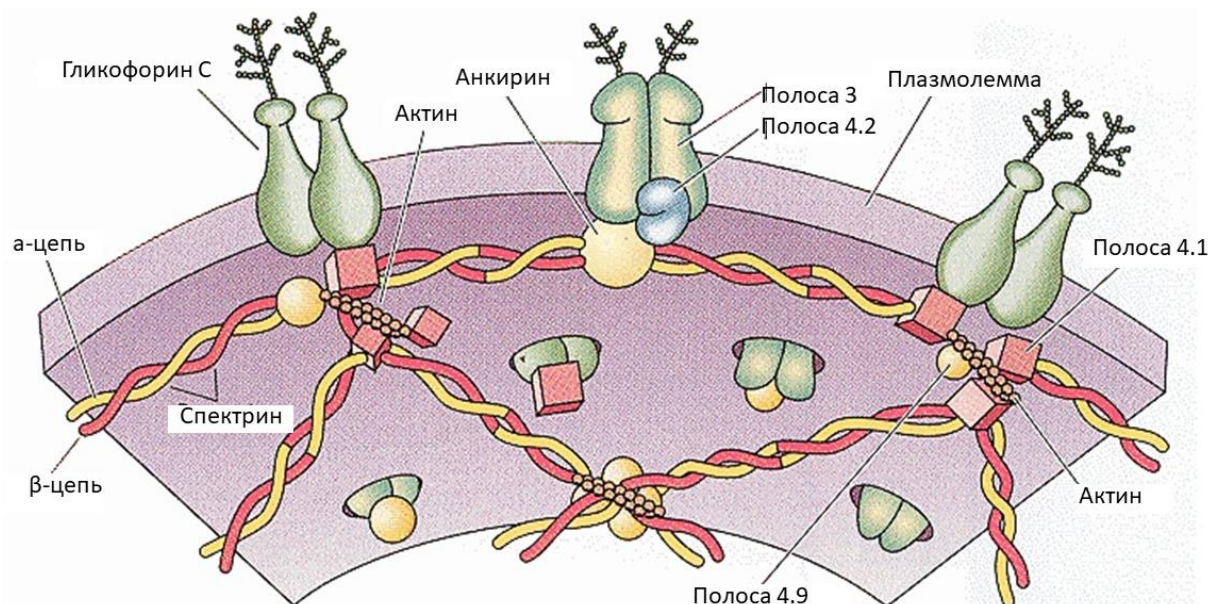


Рисунок 2. Клеточная мембрана и цитоскелет эритроцита. Полоса 3 — главный трансмембранный белок. Спектрин — основной белок примембранного цитоскелета. С тетрамерами молекул спектрина соединяются молекулы актина, в итоге формируется сетеподобная структура. С комплексом спектрин-актин, стабилизируя его, связан белок полосы 4.1. Анкирин, соединяясь со спектрин-актиновым комплексом, связывает его с клеточной мембраной через белок полосы 3 (Gartner LP, 1993)

Гемоглобин

Практически весь объём полностью лишённой органелл цитоплазмы эритроцита заполнен Нб. Молекула Нб — тетрамер, состоящий из 4 полипептидных цепей глобина, каждая из которых ковалентно связана с одной молекулой гема. Основная функция Нб — перенос O_2 . Существует несколько типов Нб, образующихся на разных сроках развития и различающихся строением цепей глобина. **Эмбриональные Нб** появляются у 19-дневного эмбриона, присутствуют в эритроидных клетках в первые 3–6 месяцев беременности.

Фетальный Нб (HbF) появляется на 8–36 неделях беременности и составляет 90–95% всего Нб плода. После рождения его количество постепенно снижается и к 8 месяцам составляет 1%.

Дефинитивные Нб. HbA₁ составляет 96–98% всего Нб. 1,5–3% приходится на HbA₂ ($\Gamma_2\gamma_2$) и 0,5–1% — на HbF.

Оксигемоглобин. В лёгких при повышенном pO_2 Нб присоединяет O_2 , образуя оксигемоглобин. Для присоединения и отделения O_2 необходимо, чтобы атом железа гема был в восстановленном состоянии (Fe^{2+}). При включении в гем трёхвалентного железа образуется метгемоглобин.

Метгемоглобин — Нб с Fe^{3+} , прочно связывает O_2 , так что отделение последнего затруднено. Это приводит к нарушениям газообмена в тканях (метгемоглобинемия). Образование метгемоглобина в эритроцитах может быть наследственным или приобретённым. В последнем случае это результат воздействия на эритроциты сильных окислителей. К ним относят нитраты и неорганические нитриты, лекарственные препараты (сульфаниламиды) и местные анестетики (лидокаин).

Карбоксигемоглобин. Нб легче, чем с O_2 , связывается с окисью углерода CO (угарный газ), образуя карбоксигемоглобин.

Гликозилированный (гликированный) гемоглобин (гликогемоглобин) — Нб, необратимо соединённый с молекулами глюкозы.

Гем построен из четырёх молекул пиррола, образующих порфириновое кольцо, в центре которого находится атом железа. Гем связывает кислород и высвобождает электроны для ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции.

Обмен железа. Основное количество железа в организме входит в состав гема (Нб, миоглобин, цитохромы). Часть железа запасается в виде ферритина (в гепатоцитах, макрофагах костного мозга и селезёнки) и гемосидерина (в клетках фон Купфера и макрофагах костного мозга). Некоторое количество находится в лабильном состоянии в связи с трансферрином. Большая часть железа,

необходимого для синтеза гема, извлекается из разрушенных эритроцитов. Только 5% железа для эритропоэза поставляется извне с пищей.

Источники железа. Железо поступает к клеткам эритроидного ряда из различных источников. Железо, поступающее с пищей, накапливается в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. Отсюда трансферрин переносит железо в красный костный мозг и в печень. Железо поступает в эритробласты, а свободный трансферрин возвращается в плазму. При разрушении эритроцитов в селезёнке, печени и костном мозге высвобождаемое из гема железо трансферрин транспортирует в костный мозг, часть железа включается в состав ферритина и гемосидерина.

Ферменты

Цитоплазма эритроцита содержит ферменты, обеспечивающие выполнение ряда функций: сохранение структуры клеточной мембраны и дисковидной формы клетки; транспорт электролитов через цитолемму и обеспечение их оптимальной внутриклеточной концентрации; поддержание в восстановленной форме Fe^{2+} в молекуле Hb; сохранение Hb в растворённом состоянии.

Гибель и разрушение эритроцитов

В сутки из кровотока удаляется 0,5–1,5% общей массы эритроцитов (40–50 тыс/мкл). Эритроциты, закончившие жизненный цикл, разрушаются в селезёнке, печени и костном мозге. Hb разделяется на гем и цепи глобина, расщепляющиеся до аминокислот. Гибель эритроцита опосредуют клеточные факторы и микроокружение. Поскольку синтез ферментов в эритроците невозможен, со временем в нём снижается обмен веществ, нарушается форма, происходит деградация белков, появляются новые антигены. Такие стареющие клетки распознаются макрофагами и фагоцитируются. **Антиген стареющих клеток** появляется на поверхности плазматической мембраны клеток и служит меткой для их идентификации и устранения. В эритроцитах этот Ag появляется в результате деградации белка полосы 3.

Продукты разрушения гема. При разрушении гема образуются ионы железа; окись углерода (CO) выделяемая лёгкими; вердоглобин, из которого образуется биливердин, восстанавливающийся в билирубин. Билирубин в комплексе с альбумином транспортируется в печень, откуда в составе жёлчи поступает в кишечник.

Ретикулоциты

Ретикулоциты — незрелые эритроциты, поступающие в кровоток из костного мозга. Они содержат рибосомы, митохондрии и комплекс Гольджи. Окончательная дифференцировка в эритроциты происходит в течение 24–48 часов после выхода в кровоток. Количество поступающих в кровоток ретикулоцитов равно количеству повреждённых эритроцитов, гибнущих в печени, селезёнке и костном мозге. Ретикулоциты составляют около 1% всех циркулирующих эритроцитов. Повышение содержания ретикулоцитов (ретикулоцитоз) свидетельствует о недостаточности транспорта кислорода, что может быть связано со снижением количества эритроцитов (после кровотечения, гемолиза и т.п.).

Возрастные изменения

При рождении и в первые часы жизни количество эритроцитов в крови повышено и составляет $6,0\text{--}7,0 \times 10^{12}/\text{л}$. У новорождённых наблюдают анизоцитоз с преобладанием макроцитов, а также повышенное содержание ретикулоцитов. В течение первых суток постнатального периода количество эритроцитов снижается, к 10–14 суткам достигает уровня взрослого и продолжает снижаться. При этом минимальный показатель наблюдается на 3–6-м месяцах жизни (физиологическая анемия). Это связано с переносом синтеза эритропоэтина из печени в почку. Во время переключения образуется пониженное количество эритропоэтина. Содержание эритроцитов достигает нормы взрослого в период полового созревания.

Вопросы для самоконтроля:

1. Функции крови
2. Основные компоненты плазмы, их функции
3. Опишите строение примембранного цитоскелета эритроцита
4. Эритроциты и группы крови
5. Эритроциты и обмен железа
6. Механизм транспорта кислорода эритроцитами

7. Пойкилоцитоз и анизоцитоз
8. Возрастные изменения количества эритроцитов
9. Строение и типы гемоглобина

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 1. КРОВЬ: ФУНКЦИИ И СОСТАВ. ПЛАЗМА. ЭРИТРОЦИТ

Цель занятия

Знакомство с функциями и составом крови. Освоение знаний об эритроцитах: их количественные характеристики, строение и функции

Задачи занятия

1. Получить представление о функциях крови
2. Ознакомиться с характеристиками плазмы, ее химическим составом
3. Получить сведения об особенностях строения и о функциях эритроцита
4. Изучить под микроскопом мазки крови и зарисовать эритроциты, ретикулоциты.

Студент должен знать

1. Состав плазмы, функции ее компонентов
2. Количественные показатели, строение, функции эритроцита
3. Функции и виды гемоглобина
4. Способы окрашивания мазков крови

Форма текущего контроля: устный опрос, тестирование онлайн, оценивание докладов, презентаций

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

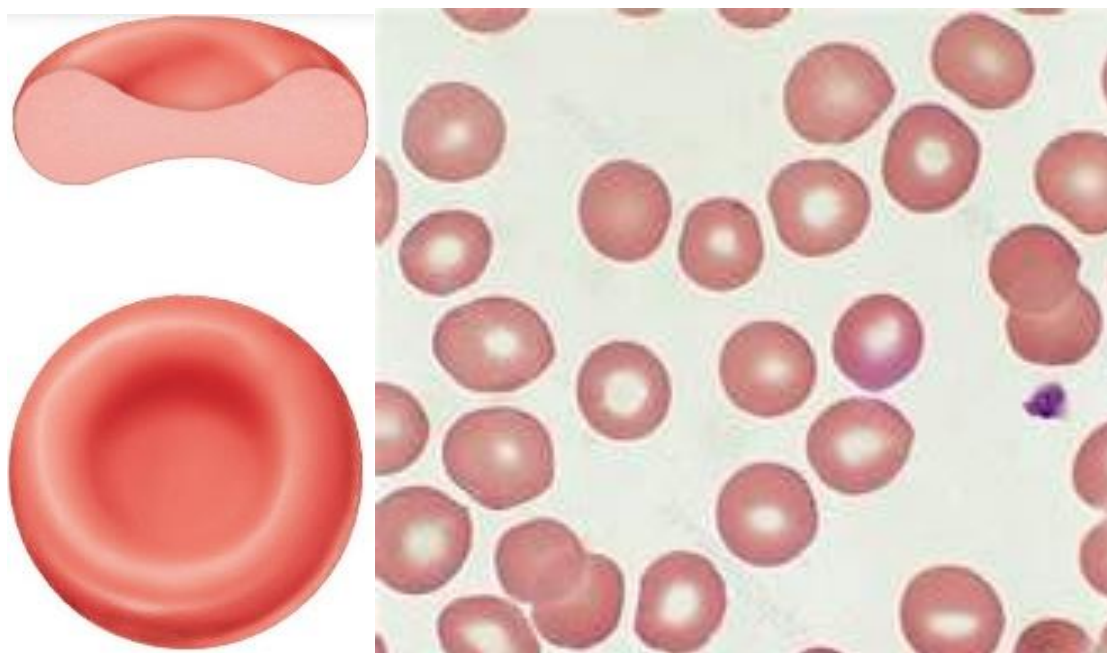


Рисунок 3. Эритроцит (Riddick T, 2018; <https://tse1.mm.bing.net>; препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 1. Мазок крови: эритроциты (рисунок 3).

Стандартный метод микроскопического изучения крови — приготовление мазка на предметном стекле. После фиксации мазок окрашивают гематологическими красителями (например, по Романовскому-Гимза). Из-за высокого содержания щелочного белка (гемоглобина) эритроцит окрашен в розовый цвет (эозинофилия/ацидофилия). Слабое окрашивание центральной части клетки обусловлено формой эритроцита (двояковогнутый диск).

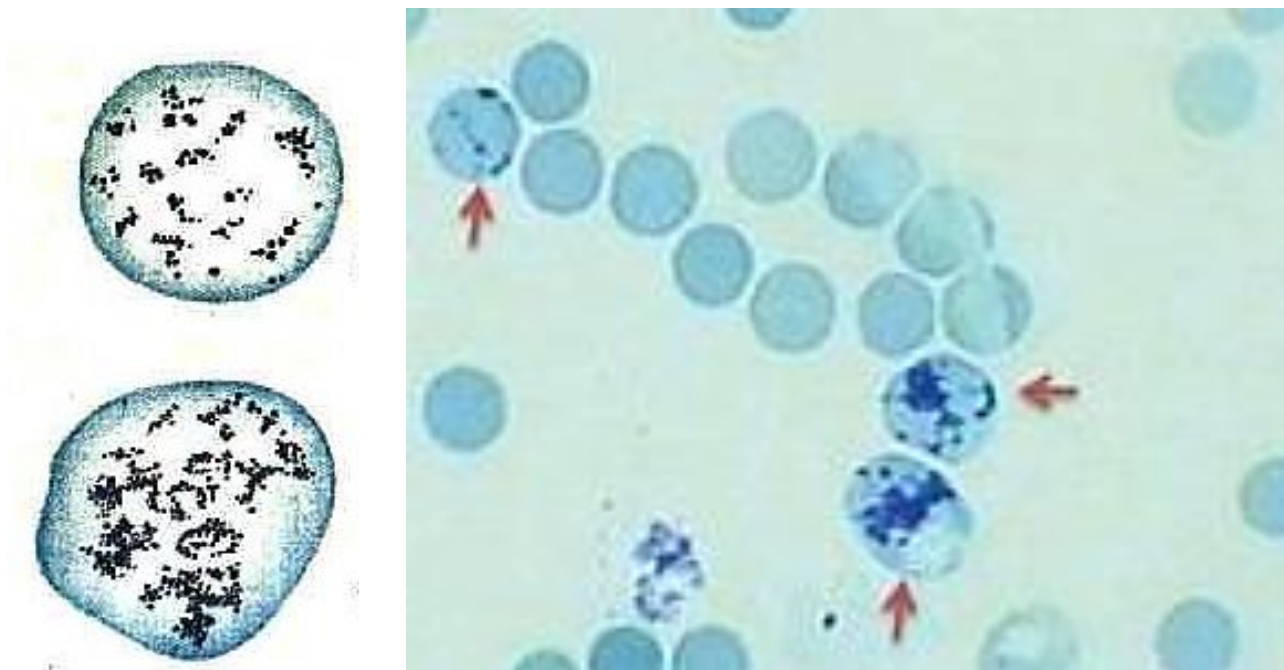


Рисунок 4. Мазок крови. Ретикулоциты (на фото указаны стрелками). При окрашивании основным красителем в клетках выявляются сетчатые структуры – остатки РНК (<https://present5.com>)

Препарат 2. Ретикулоциты (мазок крови) (рисунок 4).

При стандартной окраске мазков ретикулоциты не отличаются от зрелых эритроцитов. Их выявляют при суправитальном окрашивании, когда свежую кровь инкубируют в основном красителе. При этом в клетке в результате взаимодействия красителя с остатками рибосомальной РНК формируется базофильный ретикулярный преципитат. Для выявления ретикулоцитов используют краситель бриллиантовый крезиловый синий. Результат: в ретикулоцитах видны сетчатые структуры ярко-синего цвета. Эритроциты имеют голубую окраску.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. Назовите белок цитоскелета эритроцита:

- А) коллаген
- Б) миозин
- В) ретикулин
- Г) эластин
- Д) белок полосы 4.1

2. К белкам цитоскелета эритроцита относятся:

- А) десмин
- Б) спектрин
- В) миозин
- Г) цитокератин
- Д) гемоглобин

3. Основные белки примембранного цитоскелета эритроцитов:

- А) актин, спектрин, анкирин
- Б) агглютиногены А и В
- В) гликофорины А и В
- Г) антигены Rh-фактора
- Д) гемоглобины HbA₁ и HbA₂

4. Альбумины плазмы крови:

- А) синтезируются в печени
 - Б) связывают токсины
 - В) участвуют в иммунных реакциях
 - Г) регулируют проницаемость сосудистой стенки
 - Д) содержатся в гранулах нейтрофилов
5. К белкам плазмы крови относятся:
- А) миелопероксидаза
 - Б) фибриноген
 - В) лизоцим
 - Г) гликофорин
 - Д) лактоферрин
6. Пойкилоцитоз – это:
- А) способность эритроцитов связывать кислород
 - Б) изменение формы эритроцита
 - В) изменение размера эритроцита
 - Г) способ выхода эритроцита из кровеносного сосуда
 - Д) причина гемолиза эритроцитов
7. Эритроцит содержит:
- А) ядро
 - Б) эндоплазматическая сеть
 - В) митохондрии
 - Г) транспортер глюкозы GLUT1
 - Д) комплекс Гольджи

Ситуационные задачи

1. Эти белки плазмы крови, синтезируемые в печени, являются самыми многочисленными и выполняют различные функции. В состав этих белков входит большое количество ароматических («животных») аминокислот, вот почему их синтез у вегетарианцев как правило нарушен. Назовите эти белки и какие функции крови могут быть нарушены?
2. Серповидноклеточная анемия вызывается одноточечной мутацией в гене, кодирующем β -глобиновую цепь гемоглобина А. В результате этой мутации образуется аномальная -глобиновая цепь, в которой аминокислота валин заменена на глутаминовую кислоту в 6 позиции. Гемоглобин, содержащий такую аномальную β -глобиновую цепь, обозначается как серповидный гемоглобин (HbS). Замена гидрофобного валина на гидрофильную глутаминовую кислоту приводит к агрегации HbS в условиях пониженного содержания кислорода. Вместо нормальной формы двояковогнутого диска многие эритроциты при низком содержании кислорода приобретают серповидную форму, отсюда и название этого заболевания. Как отражается присутствие HbS на функциях эритроцита?
3. Диаметр самого маленького капилляра составляет 3 мкм, а средний диаметр эритроцита равен 7 мкм. Могут ли эритроциты пройти сквозь сосуды с просветом меньше своего собственного размера? Если могут, то почему?

Темы докладов, презентаций, рефератов

1. Анемии как следствие дефектов формы эритроцитов
2. Гемоглобин и анемии, обусловленные дефектами гемоглобина
3. Жизненный цикл эритроцита
4. Искусственные эритроциты
5. Ферментные системы эритроцита и их значение
6. Гемолиз эритроцитов и его причины

Основная литература:

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 1) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература:

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Глава 1, 4) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Рекомендуемая литература:

Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.

Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

ТЕМА 3.1. ЛЕЙКОЦИТЫ И ТРОМБОЦИТЫ КАК ЗАЩИТНАЯ СИСТЕМА КРОВИ

ЛЕКЦИЯ 2. ЛЕЙКОЦИТЫ. ТРОМБОЦИТЫ

ЛЕЙКОЦИТЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Лейкоциты — ядерные клетки шаровидной формы (рисунок 5). В 1 л крови взрослого здорового человека содержится $3,8-9,8 \times 10^9$ лейкоцитов. Изменяющаяся потребность в отдельных типах лейкоцитов отражается в увеличении (цитозы, иногда филии) или уменьшении (пении) их числа в циркулирующей крови.

Гранулы. В цитоплазме лейкоцитов находятся гранулы: специфические (вторичные) и азурофильные (лизосомы). В зависимости от типа гранул, лейкоциты делят на **гранулоциты** (зернистые) и **агранулоциты** (незернистые). **Гранулоциты** (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) содержат специфические и азурофильные гранулы. **Агранулоциты** (моноциты, лимфоциты) содержат только азурофильные гранулы.

Ядро. Гранулоциты содержат дольчатое ядро разнообразной формы, в связи с чем их называют полиморфноядерными лейкоцитами. Лимфоциты и моноциты имеют недольчатое ядро, их называют мононуклеарными лейкоцитами.

Подвижность. Лейкоциты используют кровоток как средство пассивного транспорта. Лейкоциты имеют сократительные белки (актин, миозин) и способны к активному перемещению, что позволяет им выходить из кровеносных сосудов, проникая между эндотелиальными клетками (**диapedез**) и разрушая секретруемыми ими ферментами базальную мембрану эндотелия. Направленную миграцию лейкоцитов (хемокинез, хемотаксис) контролируют различные вещества (*в т.ч.* хемоаттрактанты).

Функции. Лейкоциты участвуют в защитных реакциях, уничтожая микроорганизмы, захватывая инородные частицы и продукты распада тканей, осуществляя реакции гуморального и клеточного иммунитета.

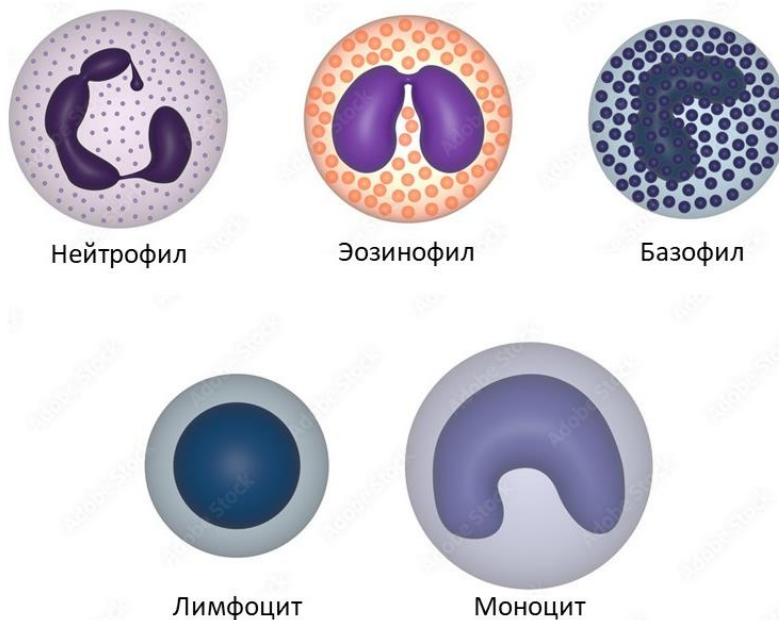


Рисунок 5. Лейкоциты (stock.adobe.com)

НЕЙТРОФИЛЫ

Нейтрофилы — наиболее многочисленный тип лейкоцитов. Они составляют 40–75% общего количества лейкоцитов.

Пулы нейтрофилов. **Циркулирующий пул** — пассивно переносимые кровью клетки. При инфицировании организма их количество возрастает в течение 24–48 часов в несколько (до 10) раз за счёт пограничного пула, а также за счёт ускоренного выхода резервных клеток из костного мозга.

Пограничный пул состоит из нейтрофилов, связанных с эндотелиальными клетками мелких сосудов многих органов, особенно лёгких и селезёнки. Циркулирующий и пограничный пулы находятся в динамическом равновесии. **Резервный пул** — зрелые нейтрофилы костного мозга.

Размеры нейтрофила: в мазке крови — 12 мкм; диаметр нейтрофила, мигрирующего в тканях, увеличивается почти до 20 мкм. Нейтрофилы образуются в костном мозге в течение 7 суток, через 4 суток выходят в кровоток и находятся в нём 8–12 часов. Продолжительность жизни — около 8 суток. Старые клетки фагоцитируются макрофагами. Палочкоядерные нейтрофилы — незрелые формы клеток с подковообразным ядром. Ядро зрелого (сегментоядерного) нейтрофила состоит из 3–5 сегментов, соединённых тонкими перемычками. В цитоплазме — большое количество гликогена. Клетка получает энергию путём гликолиза, что позволяет ей существовать в бедных кислородом повреждённых тканях. Количество органелл, необходимых для синтеза белка, минимально; поэтому нейтрофил не способен к продолжительному функционированию и погибает после единственной вспышки активности. Такие нейтрофилы составляют основной компонент гноя (*гнойные* клетки). В состав гноя также входят погибшие макрофаги, бактерии, тканевая жидкость.

Азурофильные гранулы — специализированные лизосомы нейтрофилов, содержащие не менее 10 белков, уничтожающих микроорганизмы: Катепсин G (при нейтральном pH убивает грамположительные и грамотрицательные бактерии), азуроцидин — антибактериальный белок с M_r 29 кД, катепсины A, D, E, Лизоцим (разрушает стенку бактерий), арилсульфатаза, дефензины (оказывают прямое антимикробное действие в нейтральной и щелочной среде), бактерицидный белок BPI (повышает проницаемость мембран, характеризуется антибактериальной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов), миелопероксидаза.

Миелопероксидаза составляет 2–4% массы полиморфноядерного лейкоцита, катализирует образование хлорноватистой кислоты и других токсических агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофилов. Недостаточность миелопероксидазы — причина снижения или отсутствия сопротивляемости организма к бактериальной и грибковой инфекциям.

Эластаза нейтрофилов расщепляет коллаген и эластин при физиологических pH. Вне клетки может разрушать нормальную ткань.

Протеиназа 3 (миелобластин) обладает способностью расщеплять эластин

Специфические гранулы значительно мельче азурофильных, но вдвое многочисленнее. Гранулы содержат лизоцим, гликопротеины, усиливающие фагоцитоз; коллагеназу, щелочную фосфатазу, катионные белки, лактоферрин и др.

Лактоферрин имеет выраженные бактериостатические свойства за счёт связывания металлосодержащих факторов роста микроорганизмов; связывает также свободные радикалы, продуцируемые нейтрофилами и повреждающие как сами клетки, так и окружающие ткани.

Рецепторы. В плазмолемму нейтрофилов встроены рецепторы молекул адгезии, цитокинов, колониестимулирующих факторов (CSF), опсонинов, медиаторов воспаления и бактериальных продуктов.

Активация. Биологически активные соединения различного происхождения, воздействуя на нейтрофилы, стимулируют их активность. Многие из этих веществ в то же время — хемоаттрактанты, по градиенту концентрации которых происходит миграция нейтрофилов (хемотаксис). Мощными хемоаттрактантами, например, являются N-формил-метионил пептиды (например, f-Met-Leu-Phe) — продукты распада бактериальных белков и белков митохондрий, продукты метаболизма компонентов комплемента, фактор хемотаксиса нейтрофилов (NCF) (из тучных клеток), метаболиты арахидоновой кислоты и др. В активированном нейтрофиле из мембранных фосфолипидов освобождается арахидоновая кислота, из которой образуются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и ряд других биологически активных веществ. Нейтрофилы в течение первых секунд после стимуляции резко увеличивают поглощение кислорода и быстро расходуют значительное его количество (респираторный взрыв). При этом образуются токсичные для микроорганизмов H_2O_2 , супероксид O_2^- и гидроксильный радикал $OH^\cdot$.

Адгезия. Активированный нейтрофил прикрепляется к эндотелию сосуда в участке, ближайшем к месту воспаления. Адгезию к эндотелию стимулируют многие агенты: анафилатоксины, ИЛ-1, тромбин, фактор активации тромбоцитов, лейкотриены LTc_4 и LTb_4 , фактор некроза опухоли Γ и др.

Миграция. После прикрепления к эндотелию и выхода из сосуда нейтрофилы увеличиваются в размерах, удлинняются и становятся поляризованными, образуя широкий головной конец (ламеллоподия) и суженную заднюю часть. Нейтрофил, продвигая вперёд ламеллоподию, мигрирует к источнику хемоаттрактанта. При этом гранулы перемещаются к головному концу, их мембраны сливаются с плазмолеммой, и происходит выброс содержимого гранул (*в т.ч.* протеаз) из клетки — дегрануляция. Миграция нейтрофилов в очаги воспаления может привести к обширным локальным повреждениям вследствие выхода токсичного для тканей содержимого гранул нейтрофилов.

Фагоцитоз. Нейтрофилы обладают выраженной фагоцитарной активностью и участвуют в острой воспалительной реакции. Главная их функция — разрушение и захват тканевых обломков и микроорганизмов. Фагоцитоз и последующее переваривание материала происходят параллельно с образованием метаболитов арахидоновой кислоты (липидные медиаторы) и респираторным взрывом.

ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилы составляют 1–5% лейкоцитов, циркулирующих в крови. Их количество изменяется в течение суток и максимально утром. Эозинофилы в течение нескольких дней после образования остаются в костном мозге, затем циркулируют в крови 3–8 часов, большинство из них выходит из кровотока. Эозинофилы мигрируют в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки дыхательных и мочеполовых путей, кишечника). Размер эозинофила в крови >12 мкм, увеличивается после выхода в соединительную ткань до 20 мкм. Продолжительность жизни — предположительно 8–14 дней. Цитоплазма содержит хорошо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, небольшое количество цистерн гладкой эндоплазматической сети, скопления рибосом, отдельные митохондрии и много гликогена. Эозинофилы после дегрануляции или в отсутствие эозинофильных факторов подвергаются апоптозу. Палочкоядерные эозинофилы — незрелые формы с подковообразным ядром. Сегментоядерные эозинофилы — зрелые клетки с ядром, состоящим из двух крупных сегментов, соединённых тонкой перемычкой.

Специфические гранулы. Крупные гранулы размером 0,5–1,5 мкм имеют овоидную форму и содержат удлинённый кристаллоид. Между мембраной гранулы и кристаллоидом находится

аморфный электронопрозрачный матрикс. В гранулах присутствуют нейротоксин, пероксидаза, гистаминаза, фосфолипаза D, гидролитические ферменты, кислая фосфатаза, коллагеназа, цинк, катепсин. Кристаллоид имеет структуру кубической решётки и состоит из антипаразитарного агента (богатого аргинином главного щелочного белка МВР), гидролитических лизосомных ферментов и пероксидазы. Мелкие гранулы содержат арилсульфатазу, кислую фосфатазу, пероксидазу ЕРО, катионный белок эозинофилов ЕСР.

Эозинофилы имеют мембранные рецепторы Fc-фрагментов IgG, IgM и IgE, компонентов комплемента C1s, C3a, C3b, C4 и C5a. Как и нейтрофилы, эозинофилы синтезируют метаболиты арахидоновой кислоты (*липидные медиаторы*), включая лейкотриен LTC₄ и фактор активации тромбоцитов (PAF).

Активация. Эозинофилы активируются множеством факторов: факторы из Т-лимфоцитов (*например*, ИЛ-2); факторы, происходящие из моноцитов и макрофагов; колониеобразующие факторы GM-CSF, G-CSF; интерлейкины ИЛ-3, ИЛ-5; факторы, происходящие из эндотелия; фактор активации тромбоцитов (PAF); фактор некроза опухоли (TNF); ИНФ; паразитарные факторы. Активированные эозинофилы перемещаются по градиенту факторов хемотаксиса — бактериальных продуктов и элементов комплемента. Особенно эффективны в качестве хемоаттрактантов вещества, выделяемые базофилами и тучными клетками, — гистамин и фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF).

Функции. Уничтожение паразитов, участие в аллергических и воспалительных реакциях. Эозинофилы способны к фагоцитозу, хотя и менее выраженному, чем у нейтрофилов.

Уничтожение паразитов. Эозинофилия возникает при многих паразитарных болезнях. После активации АТ и компонентами комплемента эозинофилы выделяют содержимое гранул и *липидные медиаторы*, что оказывает повреждающее действие на паразитов. Секреция содержимого гранул запускается в течение нескольких минут и может продолжаться несколько часов.

Участие в аллергических реакциях. Содержимое гранул инактивирует гистамин и лейкотриен LTC₄. Эозинофилы вырабатывают ингибитор, происходящий из эозинофилов, блокирующий дегрануляцию тучных клеток. Медленно реагирующий фактор анафилаксии (SRS-A), выделяемый базофилами и тучными клетками, также ингибируется активированными эозинофилами.

Участие в воспалительных реакциях. Эозинофилы отвечают хемотаксисом на многие сигналы, исходящие из эндотелия, макрофагов, паразитов и повреждённых тканей.

Побочные эффекты эозинофилов. Секретируемые эозинофилом вещества могут повреждать нормальные ткани. Так, при постоянном высоком содержании эозинофилов в крови хроническая секреция содержимого гранул эозинофилов вызывает тромбозмембранные повреждения, некроз тканей (особенно эндокарда) и образование фиброзной ткани. IgE-стимуляция эозинофилов может вызывать обратимые изменения проницаемости сосудов. Продукты секреции эозинофилов повреждают бронхиальный эпителий, активируют комплемент и систему свёртывания крови.

БАЗОФИЛЫ

Базофилы составляют 0–1% общего числа лейкоцитов циркулирующей крови. Базофилы и тучные клетки во многом сходны. Тем не менее, они имеют морфологические и функциональные различия и по-разному распределяются в тканях. Базофилы находятся в пределах костного мозга и кровеносного русла. В крови базофилы циркулируют 1–2 суток. Как и другие лейкоциты, они могут покидать кровоток, но их способность к амебоидному движению ограничена. Размер — 10–12 мкм. Продолжительность жизни неизвестна. Чаще имеют трёхдольное S-образное ядро. Содержат все виды органелл, свободные рибосомы и гликоген. Базофилы имеют мембранные рецепторы Fc-фрагментов IgE, вырабатываемого в ответ на действие Аг (аллергенов).

Специфические гранулы. Крупные (0,5–1,2 мкм) метакроматически окрашенные гранулы имеют разнообразную, чаще овальную или округлую форму с плотным содержимым. Гранулы содержат протеогликаны (смесь гепарина и хондроитинсульфата); пероксидазу; гистамин; фактор хемотаксиса эозинофилов ECF, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A.

Функция. При действии аллергена происходит быстрый экзоцитоз содержимого гранул (дегрануляция). Дегрануляция опосредована молекулами IgE. При этом происходит перекрёстное связывание двух и более молекул IgE. Выделение гистамина и других вазоактивных факторов при

дегрануляции и окисление арахидоновой кислоты вызывают развитие аллергической реакции немедленного типа. Такие реакции характерны, *например*, для аллергического ринита, некоторых форм астмы, анафилактического шока.

МОНОЦИТЫ

Моноциты — самые крупные лейкоциты (диаметр около 15 мкм), составляют 2–9% всех лейкоцитов циркулирующей крови. Образуются в костном мозге в течение 2–3 суток, а далее выходят в кровоток. Моноциты крови — фактически незрелые клетки, находящиеся на пути из костного мозга в ткани. В тканях моноциты дифференцируются в подвижные макрофаги; их совокупность составляет **систему мононуклеарных фагоцитов**. Ядро моноцитов крупное, эксцентрично расположенное, бледное; имеет большую выемку или форму подковы. Цитоплазма содержит многочисленные лизосомы и вакуоли, а также большое количество рибосом и полирибосом и небольшое количество цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Комплекс Гольджи развит хорошо. Имеются мелкие удлинённые митохондрии. Моноцит содержит многочисленные мембранные рецепторы Fc-фрагментов Ig, комплемента (C3), CD4 и др.

Активация. Различные вещества, образующиеся в очагах воспаления и разрушения ткани, — агенты хемотаксиса и активации моноцитов. В результате активации увеличивается размер клетки, усиливается обмен веществ, моноциты выделяют биологически активные вещества (ИЛ-1, M-CSF, GM-CSF, простагландины, ИФН, фактор хемотаксиса нейтрофилов).

Функция. Главная функция моноцитов и образующихся из них макрофагов — фагоцитоз. Моноциты фагоцитируют опсонизированные частицы. В их переваривании участвуют лизосомные ферменты, а также формируемые внутриклеточно H_2O_2 , OH^- , O_2^- .

Пирогены. Моноциты/макрофаги продуцируют эндогенные пирогены — полипептиды, запускающие метаболические изменения в центре терморегуляции (гипоталамус), что приводит к повышению температуры тела. Критическую роль играет образование простагландина PGE_2 . Образование эндогенных пирогенов моноцитами/макрофагами (а также рядом других клеток) вызывают **экзогенные пирогены** — белки микроорганизмов, бактериальные токсины.

ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты составляют 20–45% общего числа лейкоцитов, циркулирующих в крови. При вирусных инфекциях и хронических инфекциях обычен лимфоцитоз. Продолжительность жизни лимфоцитов достаточно велика: от нескольких месяцев до нескольких лет. Популяция лимфоцитов по их величине неоднородна, их размер в крови варьирует от 4,5 до 10 мкм: малые (4,5–6 мкм), средние (7–10 мкм) и большие лимфоциты (10–18 мкм). **Малый лимфоцит** имеет округлое с небольшими выемками ядро, содержащее конденсированный хроматин; цитоплазма образует узкое кольцо вокруг ядра. **Большие лимфоциты** составляют 3% общего количества циркулирующих в крови лимфоцитов. Ядро крупное и относительно плотное. В цитоплазме немного лизосом, небольшое количество митохондрий, рудиментарный комплекс Гольджи, минимум эндоплазматической сети и сравнительно большое количество свободных рибосом.

Функция. Лимфоциты играют центральную роль во всех иммунологических реакциях. Большинство лимфоцитов крови находится в функционально и метаболически инактивированном состоянии. Кровь — среда, в которой лимфоциты циркулируют между органами лимфоидной системы и другими тканями. Лимфоциты выходят из сосудов в соединительную ткань в ответ на специфические сигналы. Лимфоциты могут мигрировать через базальную мембрану эпителиев и внедряться в эпителий (*например*, в слизистой оболочке кишечника).

Функциональная классификация. К лимфоцитам относят сходные морфологически, но различающиеся функционально клетки. Выделяют В-лимфоциты, Т-лимфоциты и NK-клетки. Т- и В-лимфоциты морфологически относят к малым (большинство лимфоцитов в кровотоке). Большие, а также средние лимфоциты крови — активированные Ag В-лимфоциты, дифференцирующиеся в плазматические клетки; к большим лимфоцитам также относят NK-клетки.

В-лимфоциты составляют менее 10% лимфоцитов крови. Эти клетки (*точнее* клоны плазматических клеток) способны вырабатывать против конкретных Ag соответствующие АТ. Каждый клон, происходящий из В-лимфоцита, синтезирует и секретирует АТ только против одного Ag.

Т-лимфоциты. Лимфоциты крови — преимущественно Т-клетки (80% и более). Они, как и В-лимфоциты, реагируют на конкретные Ag, но — в отличие от В-лимфоцитов — их участие в

иммунных реакциях сопряжено с необходимостью узнавать в мембране других клеток белки МНС. Главная функция Т-лимфоцитов — участие в клеточном иммунитете. Т-лимфоциты уничтожают собственные клетки, участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, отторгают чужеродный трансплантат.

CD4⁺-лимфоциты. В зависимости от функции, характера ответа на различные цитокины и способности их секретировать, CD4⁺-лимфоциты подразделяют на две разновидности: **Th1** и **Th2**. Лимфоциты обеих разновидностей поддерживают пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию ими Ig, а также секретируют ИЛ-3, GM-CSF и TNF α . **Th1**. Стимулируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов и клеток, участвующих в реакциях гиперчувствительности замедленного типа. **Th2** поддерживают секрецию IgE. Выделяют интерлейкины 4, 5, 6.

CD8⁺-лимфоциты [цитотоксические Т-лимфоциты (Т_C). В ходе иммунного ответа эти клетки распознают Аг вместе с молекулой МНС I класса, непосредственно участвуют в реакциях клеточной цитотоксичности. В этих реакциях CD8⁺-лимфоциты, как и NK-клетки, узнают, связывают и лизируют клетки-мишени. Специальные цитолитические гранулы содержат перфорин, при помощи которого киллеры убивают клетки-мишени. **Перфорин** — главный цитолитический белок (M_r 70–75 кД) гранул цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток; подобно C9, образует трансмембранные каналы в клетках-мишенях.

NK-клетки — лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностных детерминант. Эти клетки составляют около 5–10% всех циркулирующих лимфоцитов, содержат цитолитические гранулы с перфорином, уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки. Идентификация клеток-мишеней не связана с необходимостью узнавания NK-клетками белков МНС на поверхности клеток-мишеней, как это происходит в случае Т-киллеров.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Количество лейкоцитов у новорождённых повышено и составляет 10–30×10⁹/л. В течение первых двух недель их количество снижается до 9–15×10⁹/л, а к 14 годам достигает уровня, характерного для взрослого. Физиологические перекрёсты обусловлены изменениями содержания нейтрофилов и лимфоцитов.

Первый перекрёст. У новорождённого соотношение содержания этих клеток такое же, как у взрослого. В последующем содержание нейтрофилов падает, а лимфоцитов возрастает, так что на 3–4 сутки их количество уравнивается. В дальнейшем количество нейтрофилов продолжает снижаться и к 1–2 годам достигает 25%. В этом же возрасте количество лимфоцитов составляет 65%.

Второй перекрёст. В течение следующих лет число нейтрофилов постепенно повышается, а лимфоцитов — понижается, так что у 4-летних детей эти показатели снова уравниваются. Количество нейтрофилов продолжает повышаться, а лимфоцитов — снижаться, и к 14 годам эти показатели соответствуют таковым у взрослого.

ТРОМБОЦИТЫ

Тромбоциты (кровяные пластинки) (рисунок 6) — фрагменты расположенных в красном костном мозге мегакариоцитов. Количество тромбоцитов в циркулирующей крови — 190–405×10⁹/л. Размер — 3–5 мкм. Две трети кровяных пластинок циркулирует в крови, остальные депонируются в селезёнке. Продолжительность жизни — 8 дней. Старые и дефектные тромбоциты фагоцитируются в селезёнке, печени и костном мозге. Тромбоциты содержат в большом количестве различные гранулы, митохондрии, элементы комплекса Гольджи и рибосомы, гранулы гликогена и ферменты для аэробного и анаэробного дыхания, развитый цитоскелет и системы мембранных трубочек и канальцев. В цитоплазме рассеяны узкие, неправильной формы мембранные трубочки, составляющие **плотную тубулярную систему**; трубочки содержат циклооксигеназу и пероксидазу. Плазмалемма покрыта толстым слоем **гликокаликса**, в составе которого присутствуют многочисленные гликопротеины, выполняющие роль рецепторов адгезии. Гликокаликс образует фибриллярные мостики между мембранами тромбоцитов при их агрегации. В составе гликокаликса — Ca²⁺ и АДФ, усиливающие адгезию и агрегацию при образовании тромба.

Гликопротеин Ib (M_r 140 кД) имеет значение для адгезии тромбоцитов в ходе начальных этапов тромбообразования. **Гликопротеин IIb-IIIa** — Ca²⁺-зависимый трансмембранный белок из

семейства интегринов; рецептор фибриногена, фибронектина, тромбоспондина, витронектина, фактора фон Виллебранда; опосредует адгезию и агрегацию. **Гликопротеин Ib-IX** связывается с фактором фон Виллебранда и подэндотелиальной соединительной тканью.

Цитоскелет. Периферическая часть цитоплазмы содержит актин, миозин, гельзолин и другие контракtilные белки, участвующие в сокращении тромбоцита и ретракции тромба. Имеются также пучки микротрубочек, циркулярно расположенные под плазмолеммой. Эти микротрубочки необходимы для сохранения овальной формы тромбоцита и ее изменения при активации тромбоцита.

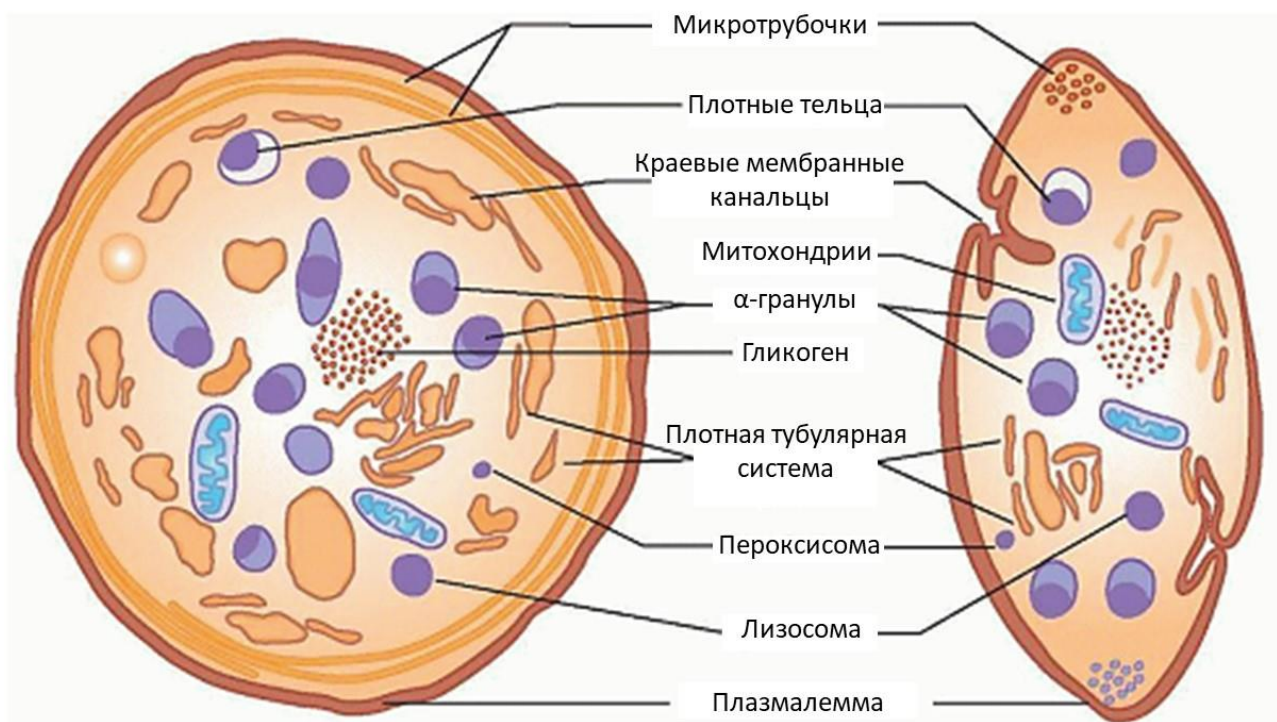


Рисунок 6. Тромбоцит (platelets C16-FF3-1)

Гранулы. Различают 4 типа гранул: α -, δ -, λ -гранулы и микропероксисомы.

α -Гранулы (300–500 нм) содержат фибронектин, фибриноген, фактор фон Виллебранда, фактор 4 тромбоцитов, факторы роста (тромбоцитарный фактор роста PDGF, трансформирующий фактор роста α TGF α , действующие как хемоаттрактанты для лейкоцитов и фибробластов, ускоряют заживление ран), плазменные факторы свёртывания и тромбоспондин, тромбопластин, фактор V и др.

δ -Гранулы — плотные тельца диаметром 250–300 нм, содержат P_i , АДФ, АТФ, Ca^{2+} , серотонин и гистамин (не синтезируются в тромбоцитах, а поступают из плазмы).

λ -Гранулы. Гранулы типа лизосом (200–250 нм), содержат лизосомные ферменты. Могут участвовать в растворении тромба.

Краевые мембранные каналцы. По периферии тромбоцита расположены анастомозирующие каналцы, открывающиеся во внеклеточную среду; их мембраны связаны с элементами цитоскелета. Вероятно, система этих каналцев участвует в секреции содержимого α -гранул.

Функция

Тромбоциты участвуют в свёртывании крови и восстановлении целостности стенки сосуда, секретируя ангиогенные факторы. При повреждении стенки сосуда рецепторы тромбоцитов связываются с внешними факторами. В результате происходят адгезия и агрегация тромбоцитов.

Тромбообразование. В физиологических условиях тромбоциты не прикрепляются к эндотелиальным клеткам сосудистой стенки. Частично это связано с тем, что эндотелиальные клетки вырабатывают простаглицлин, угнетающий функции тромбоцитов. При нарушении целостности сосудистой стенки формируется тромб. Практически немедленно после повреждения происходит сужение просвета сосудов, и запускается каскад биохимических реакций тромбообразования. Тромбоциты способствуют образованию тромба, создавая поверхность для

сборки комплекса белков коагуляции. В повреждённом участке сосуда происходят **адгезия** и **агрегация** тромбоцитов. Ранние события агрегации — изменение формы и первичная агрегация — обратимы, так что слабо агрегированные тромбоциты могут отделяться от гемостатических пробок и возвращаться в кровоток.

Адгезия. В адгезии тромбоцитов участвуют коллаген, гликопротеин Ib, фактор фон Виллебранда, Ca^{2+} и другие компоненты (например, тромбоспондин, фибронектин). **Коллаген** базальной мембраны эндотелия и подэндотелиальной соединительной ткани служит субстратом для адгезии тромбоцитов и стимулирует их последующую агрегацию.

Агрегация. Вслед за адгезией начинается агрегация тромбоцитов. При этом Ca^{2+} -зависимый трансмембранный гликопротеин IIb-IIIa, рецептор фибриногена (плазменный фактор I), связывается с фибриногеном. Агрегацию запускают различные вещества: адреналин (через α -адренорецепторы в плазматической мембране тромбоцитов), АДФ (из δ -гранул), тромбин. По мере прикрепления всё большего количества тромбоцитов к подэндотелиальной соединительной ткани они активируются. Активированные тромбоциты приобретают шаровидную форму, образуют метаболиты арахидоновой кислоты и секретируют содержимое гранул. При этом в сыворотке увеличивается содержание серотонина. Серотонин ограничивает поток крови в повреждённой области.

Свёртывание крови. Тромбоциты высвобождают фибриноген в дополнение к уже присутствующему в плазме. Фибриноген с помощью факторов свёртывания конвертируется в фибрин, образующий плотную фиброзную прокладку, к которой прикрепляется всё больше тромбоцитов и других клеток крови. Тромб первоначально выступает в просвет сосуда, но позже он сокращается и уплотняется. По мере заживления стенки сосуда тромб удаляется при помощи плазмينا. Плазмин образуется из плазминогена, синтезируемого в печени. Дополнительно из λ -гранул тромбоцитов выделяются ферменты, разрушающие тромб. Стенка сосуда восстанавливается благодаря пролиферации ГМК и фибробластов, накоплению нового соединительнотканного матрикса, восстановлению эндотелия.

Вопросы для самоконтроля

1. Нейтрофилы. Процентное соотношение, морфология, специфические гранулы, функции
2. Эозинофилы. Процентное соотношение, морфология, специфические гранулы, функции
3. Базофилы. Процентное соотношение, морфология, специфические гранулы, функции
4. Моноциты. Строение, процентное соотношение, функции
5. Лимфоциты. Процентное соотношение, строение, морфологическая и функциональная классификация
6. Строение и функции тромбоцитов
7. Что такое «лейкоцитарная формула»?
8. Механизм и значение респираторного взрыва в функционировании лейкоцитов
9. Молекулы адгезии тромбоцитов и их значение в тромбообразовании
10. Механизмы адгезии и агрегации кровяных пластинок
11. Элементы цитоскелета тромбоцита и их значение

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 2. ЛЕЙКОЦИТЫ И ТРОМБОЦИТЫ

Цель занятия

Изучить строение и функции форменных элементов крови – лейкоцитов и кровяных пластинок. Научиться правильно определять на препарате виды лейкоцитов

Задачи занятия

1. Изучить строение и функции, а также количественные характеристики форменных элементов: нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов
2. Научиться идентифицировать форменные элементы на мазке крови под микроскопом
3. Подсчитать лейкоцитарную формулу
4. Зарисовать форменные элементы крови с соблюдением масштаба (эталон считать размер эритроцита) и окраски.

Студент должен знать

Количественные показатели, строение, функции нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, тромбоцитов; значение показателей лейкоцитарной формулы

Форма текущего контроля: устный опрос, тестирование онлайн, оценивание докладов, презентаций

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

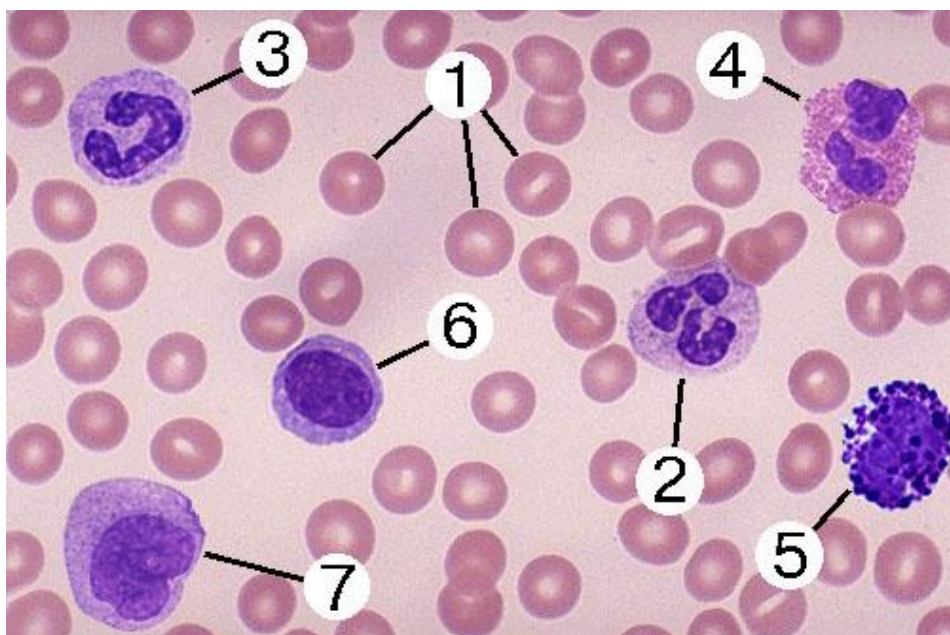


Рисунок 7. Мазок крови. Среди безъядерных эритроцитов (1) видны клетки с базофильно окрашенным ядром разнообразной формы: (2) – сегментоядерный нейтрофил, (3) – палочкоядерный нейтрофил, (4) – эозинофил, (5) – базофил, (6) – лимфоцит, (7) – моноцит. Окраска по Романовскому-Гимза (Гистология Атлас, 2007)

Препарат 1. Мазок крови. Лейкоциты (рисунок 7).

(2) Нейтрофилы. Дольчатость ядра — 3–5 сегментов. Базофильно окрашенное плотное ядро. Мелкие азурофильные гранулы — красновато-пурпурного, специфические гранулы — оранжево-розового цвета. Цитоплазма имеет лиловый оттенок.

(4) Эозинофилы. Менее плотное (по сравнению с нейтрофилами) ядро, состоящее из двух долек, соединённых тонкой перемычкой. Многочисленные гранулы с выраженной ацидофилией (красно-оранжевые). Контуры клетки обычно несколько неровные.

(5) Базофилы. Базофильное уплотнённое ядро, чаще состоящее из трёх долек, изогнуто в виде буквы S. Метахроматически окрашиваемые гранулы (от красновато-фиолетовых до почти чёрных) разного размера. Как правило, ядро маскировано гранулами.

(6) Лимфоциты. Ядро сферическое или с небольшой боковой выемкой. Малые лимфоциты: ядро содержит плотно сконденсированный хроматин, окрашено от пурпурно-голубого до чёрного; занимает почти весь объём клетки, так что цитоплазма окружает его в виде узкого кольца. У больших лимфоцитов ядро менее плотное и красновато-пурпурное, цитоплазма имеет больший объём, слабо базофильна.

(7) Моноциты — крупные клетки. Ядро подковообразной формы расположено эксцентрично, имеет пятнистый вид из-за неравномерно конденсированного хроматина. Окраска ядра красновато-пурпурная. Бледная голубовато-серая цитоплазма.

Подсчёт лейкоцитарной формулы. Передвигая препарат и последовательно меняя поля зрения, подсчитывают лейкоциты. Всего нужно найти 100 (лучше 200) лейкоцитов. Подсчитывают каждую клеточную форму. При этом определяют вид каждого лейкоцита. Одну и ту же клетку нельзя регистрировать дважды. Подсчёт ведут в разных частях мазка (но не у самого края). Результаты заносят в таблицу. После того, как найдено 100 (200) клеток, подсчитывают количество каждого типа лейкоцита и определяют его относительное содержание по отношению к общему количеству, принимаемому за 100%.

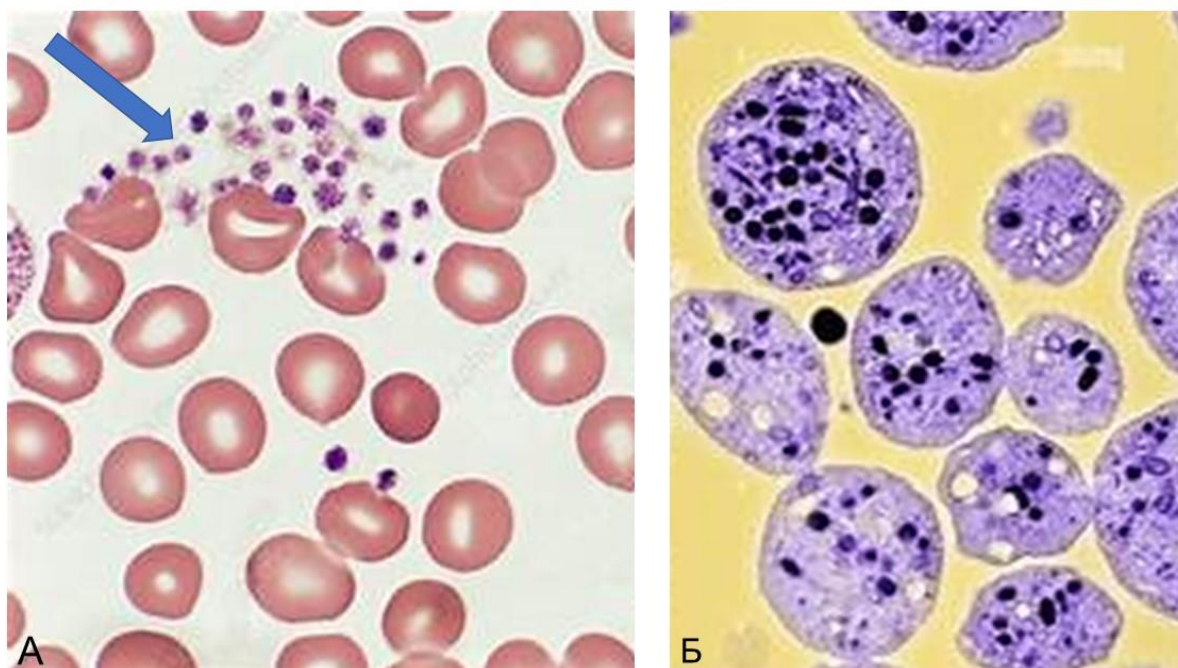


Рисунок 8. Тромбоциты. А – на мазке крови под световым микроскопом (указаны стрелкой); Б – тромбоциты при большом увеличении. В цитоплазме видны окрашенные в черный цвет гранулы (quizlet.com; alamy.com)

Препарат 2. Тромбоциты (рисунок 8).

На микрофотографии мазка крови видны эритроциты, оксифильного окрашивания безъядерные клетки. Между эритроцитами обнаруживаются небольших размеров кровяные пластинки. Контуры тромбоцитов различимы плохо, поскольку они, слипаясь, образуют небольшие группы. Цитоплазма пурпурная и зернистая, периферическая цитоплазма окрашена слабо, поэтому различима с трудом. Под большими увеличением в тромбоците можно различить разного размера гранулы, окрашенные в черный цвет.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1 Нейтрофилы:

- А) срок жизни 120 дней
- Б) переносят кислород
- В) содержат рецепторы IgE
- Г) фагоцитируют опсонизированные бактерии
- Д) способны к ресинтезу использованных ферментов

2 В крупных гранулах лейкоцита содержится главный щелочной белок, количество этих клеток возрастает при глистных инвазиях:

- А) базофил
- Б) эозинофил
- В) моноцит
- Г) лимфоцит
- Д) нейтрофил

3. Назовите основной тип клеток, обеспечивающих уничтожение микроорганизмов в очаге воспаления:

- А) базофил
- Б) эозинофил
- В) В-лимфоцит

- Г) Т-лимфоцит
- Д) нейтрофил

4. Клетка, секретирующая гистамин:

- А) нейтрофил
- Б) эозинофил
- В) моноцит
- Г) базофил
- Д) В-лимфоцит

5. Азурофильные (неспецифические) гранулы лейкоцитов – это:

- А) протеасомы
- Б) апоптосомы
- В) полисомы
- Г) лизосомы
- Д) рибосомы

6. Для зернистых лейкоцитов характерно:

- А) миграция по хемотаксису
- Б) способность к пролиферации
- В) продукция антител
- Г) образование из единого унипотентного предшественника
- Д) продолжительность жизни недели и месяцы

7. Наиболее активный фагоцит:

- А) базофил
- Б) эозинофил
- В) моноцит
- Г) лимфоцит
- Д) нейтрофил

8. Мужчина 30 лет. Проведён анализ крови. Укажите отклоняющиеся от нормы показатели:

- А) эозинофилы — 4%
- Б) моноциты — 5%
- В) нейтрофилы — 60%
- Г) палочкоядерные нейтрофилы — 15%
- Д) базофилы — 0,5%

Ситуационные задачи

1. У пациента с тромбоцитопенической пурпурой (болезнь Верльгофа) в крови обнаружены антитромбоцитарные антитела к гликопротеину IIb-IIIa (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$). Какие последствия возникают при этой патологии и почему?
2. В крови пациента обнаружено повышенное число юных и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов. Как называется это состояние и чем оно может быть обусловлено?
3. Нейтрофил на поверхности мембраны содержит многочисленные белки адгезии, например, L-селектин. При синдроме «ленивых лейкоцитов» наблюдается недостаточность молекул адгезии. Какие процессы будут нарушены?
4. У пациента начался острый гнойный воспалительный процесс. Какие изменения в анализе крови ожидаются?
5. Фермент миелопероксидаза в больших количествах содержится в зрелых нейтрофильных лейкоцитах. В каких структурах клетки он присутствует и каков механизм его антимикробного действия?

6. На препарате мазка крови видна клетка с двухсегментным ядром, в цитоплазме клетки присутствуют ацидофильные (красно-оранжевые) гранулы. Количество клеток увеличивается при аллергических реакциях. Назовите эту клетку.

Темы докладов, презентаций, рефератов

1. Моноциты и моноклеарная система фагоцитов
2. Рецепторы лейкоцитов, связь с функциями
3. Обогащенная тромбоцитами плазма и тромбоцитарный фактор роста: обоснование клинического применения
4. Мембранные рецепторы кровяных пластинок (тромбоцитов): функции и полиморфизм
5. Роль хемотаксиса в функционировании лейкоцитов
6. Расстройства фагоцитарной функции нейтрофилов: причины и следствия
7. Миелопероксидаза нейтрофилов, значение и вклад в нарушение функций нейтрофилов
8. Механизмы антимикробной активности нейтрофилов
9. Механизм миграции лейкоцитов из кровотока в ткани

Основная литература:

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 4, 5) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература:

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Гл 4. 5) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

Рекомендуемая литература:

- 1) Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.
- 2) Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.

ТЕМА 4.1. ИММУННАЯ ЗАЩИТА. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ЛЕКЦИЯ 1. ИММУНИТЕТ. ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

Иммунная система при помощи лимфоцитов и фагоцитов защищает организм от патогенов (бактерий и вирусов). Лимфоциты распознают антигены (Аг) на поверхности патогенов. Фагоциты захватывают патогены и расщепляют их.

Иммунный ответ состоит из двух фаз. В первую фазу Аг активирует лимфоциты, которые его распознают. Во вторую, эффекторную, фазу эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение Аг. В ходе иммунного ответа проявляется специализация лимфоцитов.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

Антиген (Аг) – вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации. Аг можно определить как молекулу, распознаваемую иммунокомпетентными клетками как чужеродную (не свою). Молекула Аг взаимодействует с АТ или рецептором Т-лимфоцитов. Если В-лимфоциты узнают свободную молекулу Аг, то Т-лимфоциты – фрагмент Аг на поверхности других клеток.

Экзогенные Аг подвергаются эндоцитозу и расщеплению в антигенпредставляющих клетках.

Далее фрагмент Аг, содержащий антигенную детерминанту (эпитоп) в комплексе с молекулой

МНС класса II, транспортируется к плазматической мембране антигенпредставляющей клетки, встраивается в неё и предъявляется CD4⁺ Т-лимфоцитам.

Эндогенные Аг являются продуктами собственных клеток организма. Чаще всего это вирусные белки, синтезируемые вирус-инфицированными клетками хозяина, и аномальные белки опухолевых клеток. Их антигенные детерминанты предъявляются CD8⁺Т-лимфоцитам в комплексе с молекулой МНС класса I.

Антитело (АТ) – гликопротеин, относящийся к классу иммуноглобулинов (Ig). АТ специфически взаимодействует с комплементарным Аг. АТ существуют в миллионах разновидностей, и каждая молекула имеет уникальный участок связывания антигенной детерминанты. АТ синтезируются плазматическими клетками в ходе гуморального иммунного ответа. Ig образуют один из основных классов белков крови, составляя 20% массы белка плазмы. Гены, кодирующие синтез известных классов Ig, расположены в хромосомах 2, 14 и 22.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Молекула иммуноглобулина (Ig) (рисунок 9) состоит из двух лёгких (L) и двух тяжёлых (H) цепей, в которых различают переменную область (V) в N-концевой части и постоянную, или константную область (C). V-область у разных АТ варьирует. V-области L- и H-цепей образуют антигенсвязывающий центр, или Fab-фрагмент. Константная область молекулы Ig имеет Fc-фрагмент.

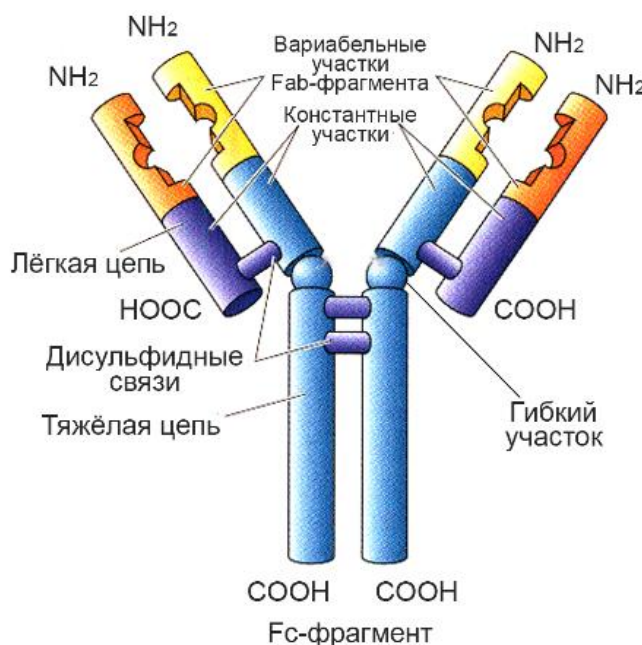


Рисунок 9. Структура мономера молекулы антитела (Gartner LP, Hiatt JL, 2001)

Fab-фрагмент образован переменными областями L- и H-цепей. С антигенсвязывающим центром взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) иммуногена.

Fc-фрагмент определяет специфичность связывания молекулы Ig с клетками-эффекторами (например, макрофагами, NK-клетками, цитотоксическими Т-лимфоцитами, нейтрофилами, тучными клетками), несущими на своей поверхности рецепторы Fc-фрагмента. Это взаимодействие приводит к инициации Fc-зависимых эффекторных механизмов иммунного ответа, таких как фагоцитоз, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и дегрануляция тучных клеток.

КЛАССЫ АНТИТЕЛ

В зависимости от структуры H-цепей выделено 5 разных классов (изотипов) АТ – IgA, IgD, IgE, IgG и IgM (рисунок 10).

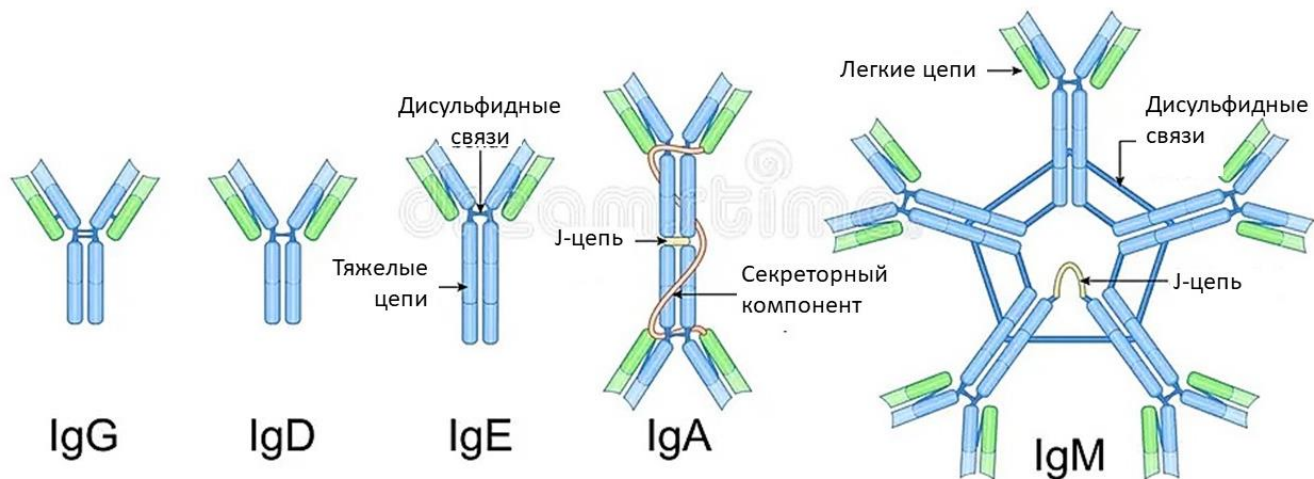


Рисунок 10. Строение молекулы разных классов антител (thumbs.dreamstime.com)

IgG – преобладающий класс АТ, производится в больших количествах при вторичном иммунном ответе и защищает ткани от бактерий, вирусов и токсинов. IgG усиливают фагоцитоз посредством опсонизации. Из всех Ig только IgG способен проходить через плацентарный барьер.

IgD присутствует в сыворотке в крайне низких концентрациях, появляется на поверхности развивающихся В-лимфоцитов, участвуют в регуляции их активации, дифференцировки и поддержания гомеостаза.

IgE специфически взаимодействует с тучными клетками и базофилами. IgE связываются с рецепторами Fc-фрагментов IgE, встроенных в клеточную мембрану базофила или тучной клетки, формируя комплекс "IgE-базофил (или тучная клетка)". При повторном попадании Аг (аллерген) связывается с данным комплексом, что служит сигналом к экзоцитозу содержимого гранул (дегрануляции). IgE участвуют в защите организма от паразитарных инфекций, при которых увеличивается синтез IgE.

IgA – основной класс АТ в секретах (слюна, слёзы, молоко). Выделяется на поверхность слизистых оболочек, где и взаимодействует с Аг (рисунок 11). Следовательно, IgA участвует в защитной функции организма, укрепляя барьер в слизистой оболочке пищеварительного тракта, дыхательных, половых и мочевыделительных путей. Молекула IgA в составе секрета – димер, содержащий одну J-цепь и дополнительную полипептидную цепь, называемую секреторным компонентом, синтезируемым эпителиальной клеткой. Этот компонент связывает IgA и транспортирует его через клетку, на поверхность которой и выделяется димер.

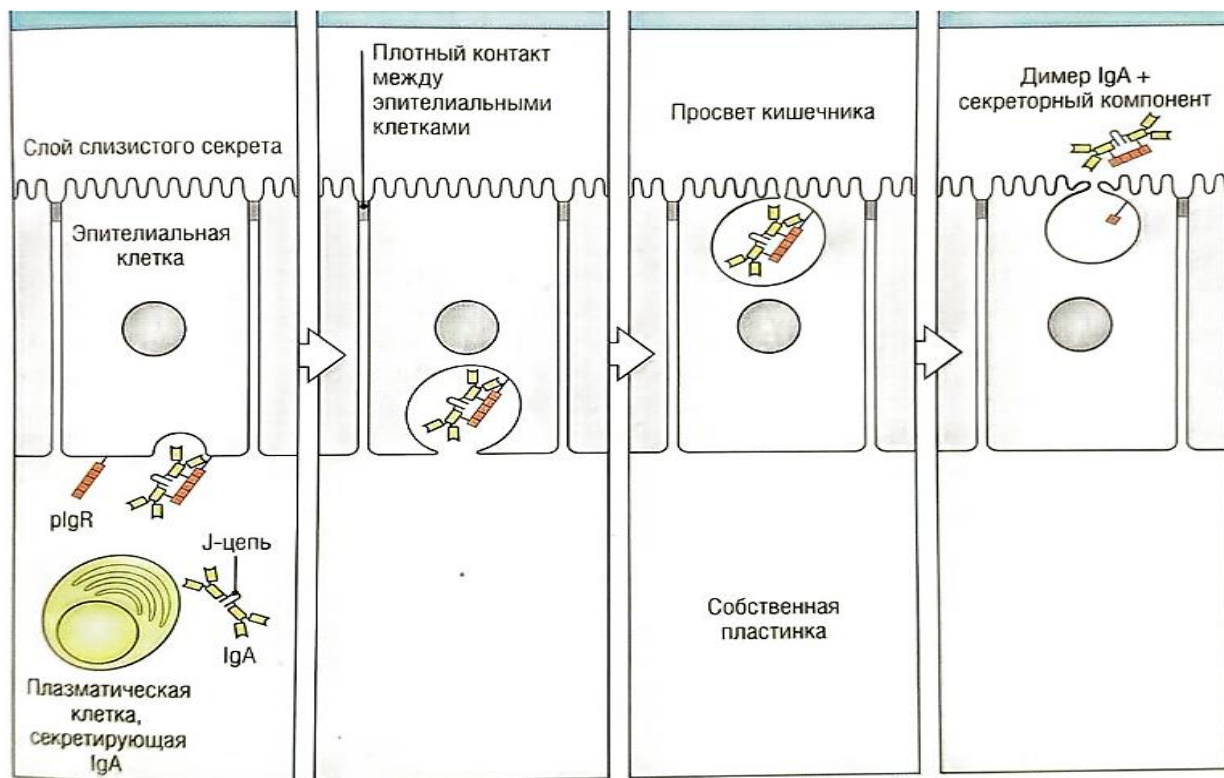


Рисунок 11. Структура, транспорт и секреция IgA. Молекулы IgA переносятся через эпителиальную клетку во внешнюю среду. Fc-фрагмент IgA взаимодействует со своим рецептором в мембране базальной части клетки. Образовавшийся комплекс проникает в клетку путём опосредованного рецепторами эндоцитоза. IgA отщепляется от рецептора и секретируется через апикальную часть эпителиальной клетки (Мерфи К., Уивер К., 2020)

IgM включает 5 субъединиц (пентамер), связанных между собой дисульфидными связями. Единственная J-цепь, связанная дисульфидными мостиками с тяжёлыми цепями, инициирует сборку пентамера. IgM – первый класс АТ, продуцируемых развивающимися В-клетками при первичном попадании Аг в организм. Большая молекула IgM легко активирует комплемент и служит как опсонин при фагоцитозе. Многие АТ против грамотрицательных бактерий относятся к IgM.

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Синтез молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС, Major Histocompatibility Complex) контролируется генами комплекса МНС, локализованными в коротком плече хромосомы 6. Эти гены характеризуются выраженным полиморфизмом и наличием большого числа аллелей. Совокупность экспрессируемых молекул МНС уникальна для каждого организма и определяет его иммунологическую (биологическую) индивидуальность.

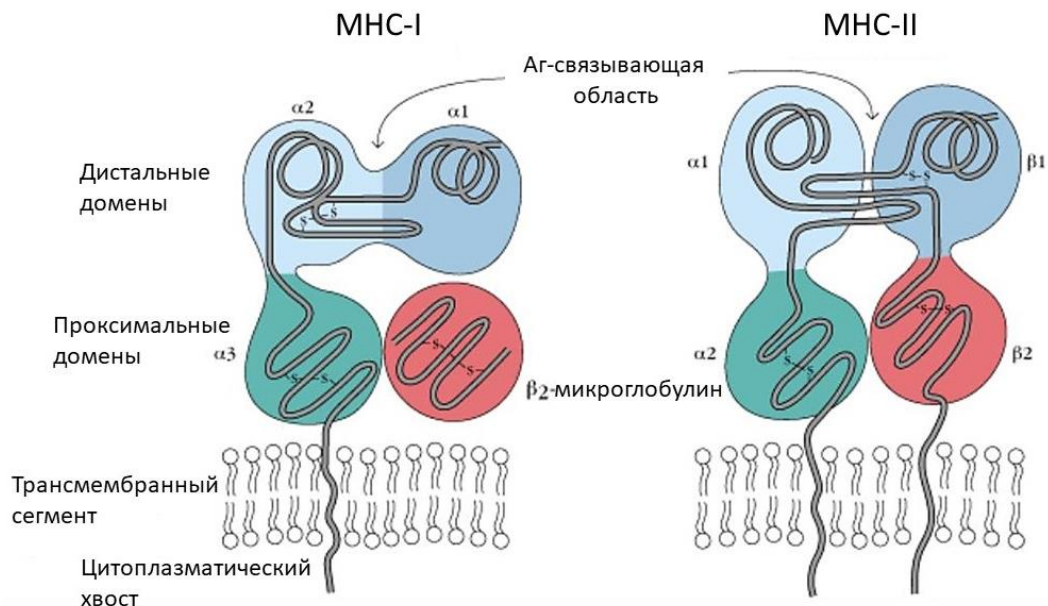


Рисунок 12. Структура молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса (Vinayagam, 2002, Academia Edu)

HLA (Human Leukocyte Antigens) – это молекулы МНС человека, которые подразделяются на два основных класса: молекулы МНС класса I (HLA-A, HLA-B и HLA-C) и молекулы МНС класса II (HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR). Каждая молекула МНС I и II класса содержит нековалентно связанные полипептидные цепи α и β . Цепи на 90% состоят из белка и на 10% из углеводов.

Экспрессия

Молекулы МНС классов I и II – гликопротеины плазматической мембраны (рисунок 12), которые экспрессированы на всех антигенпредставляющих клетках и являются мишенями иммунного ответа при отторжении трансплантата. Молекулы МНС I представлены на поверхности практически всех ядросодержащих клеток. Молекулы МНС II экспрессированы преимущественно на мембране иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты. В нормальных физиологических условиях соматические неиммунные клетки не экспрессируют молекулы МНС класса II.

Аномальная экспрессия МНС II. Продуцируемые при воспалении цитокины, например, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и γ -интерферон (γ -IFN), способны индуцировать экспрессию молекулы МНС II в некоторых неиммунокомпетентных соматических клетках, что расширяет их способность к презентации Аг. Аномальная экспрессия МНС II в клетках может инициировать или усиливать аутоиммунные процессы и отсроченные воспалительные реакции. Так, экспрессия молекул МНС II на эпителии желчных протоков выявляется при первичном билиарном циррозе, на β -клетках островков Лангерганса – при сахарном диабете 1 типа, на эпителии кишечника – при аутоиммунной хронической диарее у детей, а на шванновских клетках – при воспалительных нейропатиях.

Функция

Молекулы МНС классов I и II обеспечивают распознавание антигенов иммунной системой и регулируют её эффекторные реакции. МНС II участвует в презентации Аг CD4⁺ Т-лимфоцитам и активации взаимодействия между Т- и В-лимфоцитами. МНС I распознаются CD8⁺ цитотоксическими Т-лимфоцитами и обеспечивают целевое уничтожение инфицированных или опухолевых клеток.

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

К ним относят Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, антигенпредставляющие клетки. Т-лимфоциты развиваются в тимусе из клеток-предшественниц. В-лимфоциты дифференцируются в печени плода и костном мозге взрослого организма. NK-клетки образуются из предшественников лимфоидных клеток в костном мозге. Лимфоциты, как и другие лейкоциты, на своей поверхности экспрессируют

большое количество различных молекул, по которым при помощи моноклональных АТ идентифицируют их принадлежность к конкретной клеточной популяции. Чаще всего используют поверхностные маркеры CD (clusters of differentiation), специфичные для разных клеточных популяций. Среди них различают линейные клеточные маркеры, маркеры созревания и активационные маркеры. Линейные маркеры кодируются определёнными генами и экспрессируются только в конкретных клеточных линиях; примером является CD3, характерный исключительно для Т-лимфоцитов. Маркеры созревания отражают стадию дифференцировки клеток: так, CD1 экспрессируется на тимоцитах и исчезает по мере их созревания в периферические Т-лимфоциты. Активационные маркеры появляются на поверхности клеток после их стимуляции; примером является рецептор интерлейкина-2 (CD25), который индуцируется на активированных Т-лимфоцитах. Идентификация клеточных маркеров с помощью моноклональных антител применяется в проточной цитометрии для фенотипирования, сортировки и количественного анализа клеточных популяций.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

Т-лимфоциты узнают Аг, предварительно процессированный и представленный на поверхности Аг-представляющих клеток. При помощи рецептора (TCR) Т-клетка распознает Аг, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС (рисунок 13). Т-лимфоциты ответственны за клеточный иммунный ответ, а также помогают реагировать на Аг В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. Т-клетки состоят из функциональных подтипов CD4⁺ и CD8⁺.

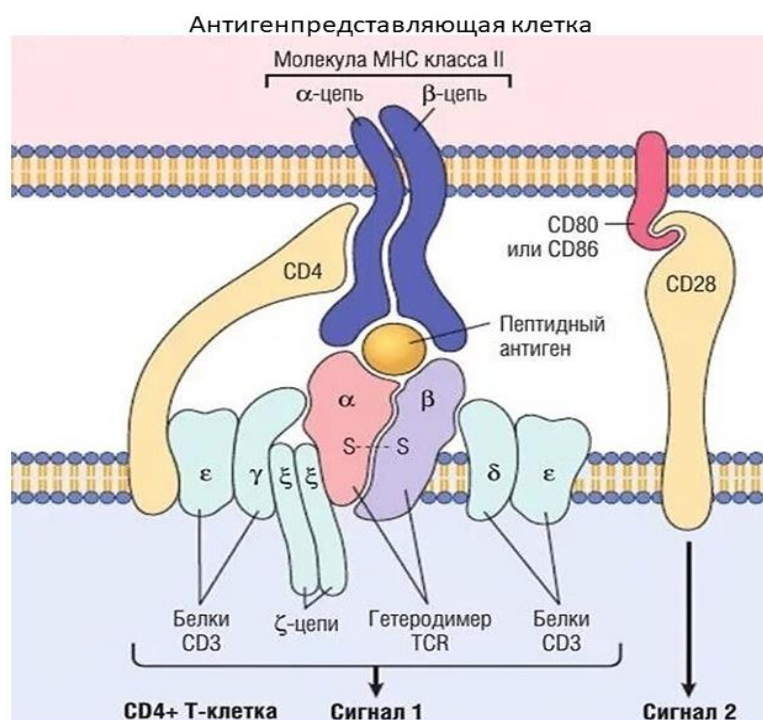


Рисунок 13. Распознавание антигена рецептором Т-лимфоцита. При помощи рецептора (TCR) Т-клетка распознает Аг, но только находящийся в комплексе с молекулой МНС. В случае Th в процессе участвует молекула CD4, которая свободным концом связывается с молекулой МНС класса II. Распознаваемый Т-клеткой Аг имеет 2 участка: один взаимодействует с молекулой МНС, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный тип взаимодействия, но с участием молекулы CD8, характерен для процесса распознавания Тс Аг, связанного с молекулой МНС класса I (<https://medicalplanet.su>)

Т-хелперы (Th) – CD4⁺ Т-лимфоциты. При активации синтезируют и секретируют цитокины (ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6 и др.). В ходе иммунного ответа узнают молекулы МНС класса II.

Цитотоксические Т-лимфоциты (Тс) – CD8⁺ Т-лимфоциты, уничтожают инфицированные вирусом, опухолевые и чужеродные клетки при помощи перфорина и гранзима. Взаимодействуют с молекулой МНС класса I в плазматической мембране клетки-мишени.

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) – представители CD4⁺ Т-лимфоцитов (CD25⁺FoxP3⁺), которые ограничивают иммунный ответ, подавляя активацию и функцию эффекторных клеток (Th и Tc), а также влияя на В-лимфоциты и Аг-представляющие клетки. Treg обеспечивают поддержание иммунологической толерантности, предотвращая аутоиммунные реакции и чрезмерное воспаление.

В-ЛИМФОЦИТЫ

В-лимфоциты ответственны за гуморальный иммунный ответ. В мембране В-лимфоцита присутствует рецептор, представляющий собой IgM (иногда вместе с IgD). Из красного костного мозга В-лимфоциты мигрируют в тимуснезависимые зоны периферических лимфоидных органов, где проходят дальнейшую дифференцировку. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов при отсутствии Аг составляет 5–10 дней. После активации антигеном и помощи Th они дифференцируются в плазматические клетки, которые продуцируют антитела всех основных классов. Для идентификации В-лимфоцитов в клинической и лабораторной практике используют характерные маркеры CD19, CD20 и CD22.

НК-КЛЕТКИ

НК-клетки составляют до 10-15% лимфоцитов периферической крови. Они не несут специфических маркеров Т- или В-лимфоцитов и не требуют предварительной антигенной активации для реализации цитотоксичности (МНС-независимые киллеры). НК-клетки уничтожают опухолевые клетки (включая ауто-, алло- и ксеногенные), а также клетки, инфицированные вирусами и некоторыми внутриклеточными микроорганизмами (например, *Salmonella*). Механизм распознавания основан на балансе ингибирующих и активирующих сигналов: активация наступает при снижении экспрессии МНС I класса («missing self») и/или появления стресс-индуцированных молекул на поверхности инфицированных или опухолевых клеток. Типичный фенотип НК-клеток включает маркеры CD2, CD7, CD16 (Fc-рецептор IgG) и CD56. На активированных НК-клетках появляется гликопротеин CD69.

АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ КЛЕТКИ

Антигенпредставляющие клетки присутствуют преимущественно в коже, лимфатических узлах, селезёнке и тимусе. Это макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты, фолликулярные отростчатые клетки лимфоузлов и селезёнки, клетки Лангерханса, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, процессируют и представляют Аг (эпитоп) на своей поверхности другим иммунокомпетентным клеткам, вырабатывают ИЛ1 и другие цитокины, секретируют простагландин E2, угнетающий иммунный ответ. γ -ИФН усиливает фагоцитарную и цитолитическую активность макрофагов.

Дендритные клетки происходят из миелоидных предшественников костного мозга и представляют собой популяцию специализированных антиген-представляющих клеток, которые запускают и модулируют иммунный ответ. Незрелые предшественники дендритных клеток, не способные к делению, заселяют многие ткани и органы, где при воздействии факторов роста (в частности GM-CSF и ИЛ4) и антигенов дифференцируются в зрелые дендритные клетки. В состоянии покоя дендритные клетки имеют звёздчатую форму и экспрессируют относительно низкий уровень молекул МНС II класса. После захвата антигена и созревания дендритные клетки мигрируют в периферические лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезёнку), где локализуются в тимуснезависимых зонах и превращаются в интердигитирующие (перекрёстно-презентирующие) клетки, способные эффективно активировать CD4⁺ Т-лимфоциты и инициировать иммунный ответ. Интерстициальные дендритные клетки также могут участвовать в активации В-лимфоцитов и стимулировать синтез антител.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК ПРИ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Адаптивный иммунный ответ развивается после активации соответствующих клонов лимфоцитов и обычно включает 2 основные фазы: индукции и эффекторную. На фазе индукции Аг распознаётся специфическими лимфоцитами и приводит к их активации, пролиферации и дифференцировке. В эффекторной фазе дифференцированные эффекторные клетки (Tc, Th,

плазматические клетки и др.) реализуют механизмы, направленные на уничтожение антигена, а Treg ограничивают и завершают ответ.

Врождённый иммунный ответ предшествует активации адаптивного иммунного ответа и обеспечивает первичное распознавание патогена и формирование условий для запуска клональной активации лимфоцитов. Клетки врождённого иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, NK-клетки) распознают патоген с помощью рецепторов распознавания образов (PRR, Pattern Recognition Receptors), связывающих консервативные молекулярные структуры микроорганизмов (PAMP, Pathogen-Associated Molecular Patterns). В результате активируются фагоцитоз, воспаление и продукция цитокинов, а антигенпредставляющие клетки инициируют индукционную фазу адаптивного иммунного ответа, представляя антиген Т-лимфоцитам.

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

В гуморальном иммунном ответе участвуют макрофаги (Аг-представляющие клетки), Th и В-лимфоциты.

Макрофаг поглощает вторгшийся в организм Аг и подвергает его процессингу – расщеплению на фрагменты. Фрагменты Аг выставляются на поверхности клетки вместе с молекулой МНС. Комплекс "Аг–МНС II" предъявляется Th (рисунок 14).

Т-хелпер (Th) распознаёт комплекс "Аг–МНС II" на поверхности антигенпредставляющей клетки, что запускает его активацию при участии ко-стимуляторных сигналов (например, CD28–B7) и цитокиновой поддержки (ИЛ1). После активации Th начинает синтезировать ИЛ-2 и высокоаффинный ИЛ2 рецептор (CD25). ИЛ2 действует аутокринно и паракринно, стимулируя пролиферацию и расширение клонов – активированных Th и Тс. В результате возникает достаточное количество Th, которые обеспечивают активацию В-лимфоцитов, их дифференцировку в плазматические клетки и синтез АТ, а также координацию клеточного иммунного ответа.

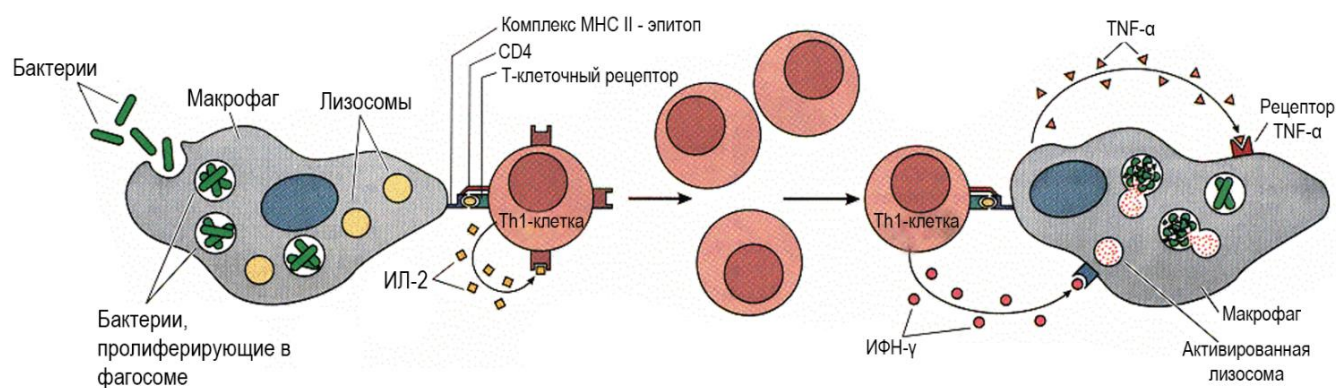


Рисунок 14. Взаимодействие клеток при иммунном ответе. Активация т-хелпера инфицированным макрофагом. Рецептор Т-хелпера распознаёт антигенную детерминанту (эпитоп) вместе с молекулой МНС класса II, выставленные на поверхности антигенпредставляющей клетки. В молекулярном взаимодействии участвует ко-рецептор CD4, который связывается с МНС II и стабилизирует контакт между Т-хелпером и антигенпредставляющей клеткой. В результате подобного активированный Т-хелпер синтезирует и секретирует ИЛ2, действующий по аутокринному механизму, и γ -ИФН для стимуляции макрофагов (Garther L.P., et al., 2003).

В-лимфоцит. Активация В-лимфоцита начинается с прямого взаимодействия Аг с В-клеточным рецептором (IgM/IgD). Затем В-лимфоцит захватывает антиген, процессирует его и представляет пептид в комплексе с молекулой МНС класса II на своей поверхности (рисунок 15). Этот комплекс распознаётся CD4⁺ Th, отобранным при помощи того же Аг, который участвовал в отборе данного В-лимфоцита. Одновременно реализуется ко-стимуляция: CD40 на В-лимфоците взаимодействует с CD40L на Th. Распознавание "Аг–МНС II" и ко-стимуляция активируют Th, который начинает выделять цитокины (например, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, γ -ИФН), стимулирующие пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцита. В результате формируется клон активированных В-лимфоцитов: часть из них дифференцируется в *плазматические клетки* с развитой гранулярной ЭПС и комплексом Гольджи, обеспечивающими интенсивный синтез и секрецию АТ. Другая часть

становится В-клетками памяти, которые при повторном контакте с тем же антигеном обеспечивают более быстрый и мощный ответ.

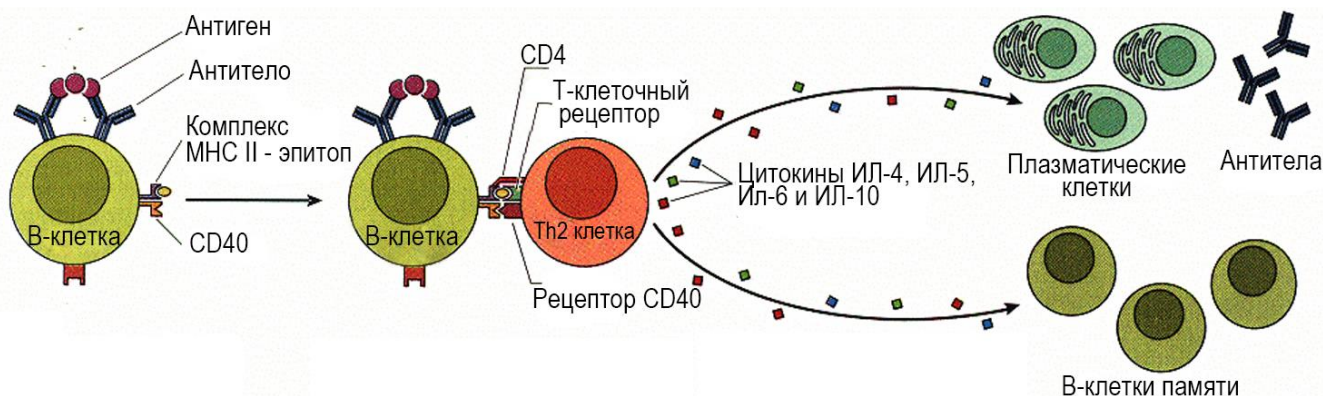


Рисунок 15. Взаимодействие клеток при гуморальном иммунном ответе. Отбор В-лимфоцитов производится при взаимодействии Аг с Fab-фрагментами IgM на поверхности данных клеток. Эпитоп этого Аг в комплексе с молекулой МНС II узнаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, синтезирующие АТ против данного Аг или В-клетки памяти (Garther L.P., et al., 2003).

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Клеточный иммунный ответ характеризуется активацией и пролиферацией антиген-специфических Т-лимфоцитов, прежде всего CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, распознающих пептидные антигены в комплексе с молекулами МНС класса I (рисунок 16). Такие антигены могут быть представлены на поверхности собственных вирус-инфицированных или опухолевых клеток, а также аллогенных клеток (при трансплантации). Ключевым эффектором клеточного иммунного ответа является цитотоксический Т-лимфоцит. Однако их активация, пролиферация и функциональная дифференцировка поддерживаются Т-хелперами.

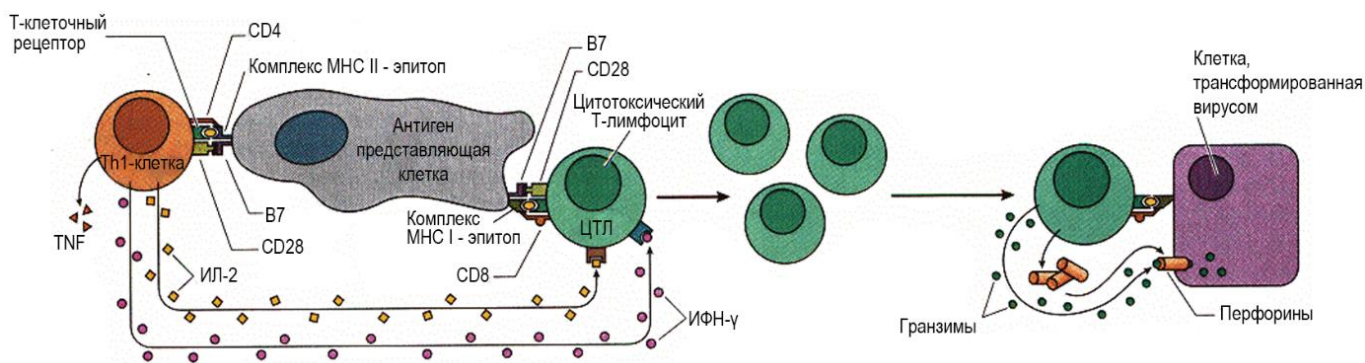


Рисунок 16. Взаимодействие клеток при клеточном иммунном ответе. Антигенпредставляющая клетка представляет Т-хелперам процессированный Аг в комплексе с МНС II. Секретируемый Т-хелперами ИЛ2 и γ -ИФН стимулируют пролиферацию активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают Аг в комплексе с МНС I. Происходит реорганизация цитоскелета цитотоксических Т-лимфоцитов и выброс перфоринов и гранзимов, которые вызывают гибель клетки-мишени (Garther L.P., et al., 2003).

Уничтожение клетки-мишени. Цитотоксический Т-лимфоцит распознаёт клетку-мишень и образует с ней тесный контакт. В цитоплазме активированного CD8⁺ Т-лимфоцита присутствуют электронно-плотные гранулы, сходные с секреторными гранулами. После распознавания антигена гранулы поляризуются и концентрируются в области контакта с клеткой-мишенью. Одновременно происходит реорганизация цитоскелета и смещение комплекса Гольджи, участвующего в их формировании. Гранулы цитотоксического Т-лимфоцита содержат перфорин и гранзимы.

Перфорин в присутствии ионов Ca^{2+} образует поры в мембране клетки-мишени, обеспечивая проникновение гранзимов в её цитоплазму, где они запускают каскад апоптоза. Специфичность цитотоксического действия обеспечивается тесным контактом CD8^+ Т-лимфоцита с клеткой-мишенью, опосредованным взаимодействием уникального Т-клеточного рецептора с комплексом "Аг–МНС I".

Цитотоксический Т-лимфоцит защищён от собственного цитолитического воздействия благодаря направленной секреции гранул в область контакта с клеткой-мишенью и экспрессии защитных механизмов, в том числе мембранного катепсина В.

Вопросы для самоконтроля:

1. Иммуноглобулины, образование, классы, функции
2. Молекулы главного комплекса гистосовместимости: биологическая роль
3. Врожденный иммунный ответ
4. Антигенпредставляющие клетки в различных тканях. Общее понятие
5. Иммунокомпетентные клетки: типы, функции
6. Понятие о кластерах дифференцировки (CD)
7. Взаимодействие клеток при гуморальном иммунном ответе
8. Клеточный иммунный ответ, механизмы распознавания и уничтожения клетки-мишени
9. Роль цитокинов в межклеточных взаимодействиях иммунной системы
10. Роль перфорина и гранзимов в клеточно-опосредованном цитолизе

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. Эффекторные клетки при клеточном иммунитете:

- А) В-лимфоциты
- Б) Т-лимфоциты цитотоксические
- В) дендритные клетки
- Г) Т-лимфоциты–хелперы
- Д) плазмоциты

2. NK-клетки. Верно всё, кроме:

- А) распознают клетки-мишени по отсутствию антигена МНС на их поверхности
- Б) составляют 15% популяции циркулирующих лимфоцитов
- В) интерлейкин-2 усиливает цитотоксическую активность
- Г) уничтожают старые эритроциты
- Д) содержат гранулы с перфорином

3. Молекула CD4 :

- А) участвует в распознавании антигенных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I
- Б) является маркером Т-хелперов
- В) экспрессируется на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов
- Г) является маркером дендритных клеток
- Д) экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов

4. Молекула CD8 :

- А) участвует в распознавании антигенных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II
- Б) является маркером Т-хелперов
- В) экспрессируется на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов
- Г) является маркером дендритных клеток
- Д) экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов

5. Укажите цитокин, стимулирующий по аутокринному механизму пролиферацию отобранных и формирующих клон Т-лимфоцитов в ходе иммунного ответа:

- А) γ -интерферон
- Б) интерлейкин-2
- В) интерлейкин-17
- Г) фактор некроза опухоли альфа
- Д трансформирующий фактор роста бета

6. Плазматические клетки дифференцируются из:

- А) макрофагов
- Б) цитотоксических Т-лимфоцитов
- В) В-лимфоцитов
- Г) дендритных клеток
- Д) NK-клеток

7. Механизм действия гранзима на клетку-мишень

- А) образование пор проницаемости в клеточной мембране
- Б) активация каспаз и апоптоза
- В) образование пор перехода проницаемости в мембране митохондрий
- Г) активация аутофагии
- Д) запуск некроза

8. Какие клетки образуют бесконтрольно размножающийся клон, продуцирующий иммуноглобулины?

- (А) Цитотоксические Т-лимфоциты
- (Б) В-лимфоциты
- (В) NK-клетки
- (Г) Макрофаги
- (Д) Т-хелперы

9. Фрагмент процессированного антигена, выставленный на поверхности антигенпредставляющей клетки в связи с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I распознается:

- А) Т-хелпером
- Б) В-лимфоцитом
- В) цитотоксическим Т-лимфоцитом
- Г) дендритной клеткой
- Д) отростчатой фолликулярной клеткой

10. Фрагмент процессированного антигена, выставленный на поверхности антигенпредставляющей клетки в связи с молекулой главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II распознается:

- А) Т-хелпером
- Б) В-лимфоцитом
- В) цитотоксическим Т-лимфоцитом
- Г) NK клеткой
- Д) дендритной клеткой

11. Механизм действия перфорины на клетку-мишень

- А) образование пор проницаемости в клеточной мембране
- Б) активация каспаз и апоптоза
- В) образование пор перехода проницаемости в мембране митохондрий
- Г) активация аутофагии
- Д) запуск некроза

ТЕМА 5.1. ЛИМФОЦИТОПОЭЗ. ГОРМОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ЛЕКЦИЯ 2. ЛИМФОЦИТОПОЭЗ. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ИМУНОДЕФИЦИТЫ. ОТНОШЕНИЯ МАТЬ-ПЛОД

ЛИМФОЦИТОПОЭЗ

Из стволовой кроветворной клетки происходит полипотентная колониеобразующая единица лимфоцитопоэза (CFU-Ly). В-лимфоциты образуются в костном мозге, созревание Т-лимфоцитов происходит в тимусе. При образовании лимфоцитов выделяют две стадии – лимфобласт и пролимфоцит. Лимфобласт намного крупнее зрелого лимфоцита. Главная особенность лимфоцитопоэза – постепенное и значительное уменьшение клеточного объёма. Однако многие циркулирующие лимфоциты реагируют на антигенную стимуляцию увеличением объёма клетки, приобретая морфологию лимфобласта. В отличие от других клеток крови лимфоциты могут пролиферировать и вне костного мозга. Это происходит в тканях иммунной системы в ответ на антигенную стимуляцию.

Дифференцировка В-лимфоцитов. Принято выделять 6 стадий созревания В-лимфоцитов: про-В-клетка; пре-В-клетка; В-клетка, экспрессирующая мембранные Ig; активированная В-клетка; В-лимфобласт; плазматическая клетка, секретирующая Ig. Зрелые В-лимфоциты имеют рецептор (BCR, мембранный иммуноглобулин), который распознаёт нативный антиген и запускает активацию В-клеток.

Дифференцировка Т-лимфоцитов происходит в тимусе из клеток-предшественниц, которые поступают из костного мозга. Зрелые Т-лимфоциты покидают тимус, их обнаруживают в периферической крови и лимфоидных органах. Рецептор Т-лимфоцита (TCR) распознаёт пептидный антиген только в комплексе с МНС и требует ко-рецептора CD4 или CD8.

ОРГАНЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Различают центральные (первичные) и периферические (вторичные) органы иммунной защиты. Центральные лимфоидные органы (костный мозг, тимус) – главное место лимфопоэза. Здесь лимфоциты дифференцируются из клеток-предшественниц, размножаются и созревают. Т-клетки созревают в тимусе, а В-лимфоциты – в печени плода и костном мозге взрослого организма. В ходе дифференцировки в центральных органах лимфоциты начинают экспрессировать рецепторы, которые в дальнейшем могут связываться с Аг. В центральных органах отбираются и выживают те лимфоциты, которые толерантны (невосприимчивы) к собственным Аг. К периферическим (вторичным) лимфоидным органам относят селезёнку, лимфатические узлы, лимфоидную ткань, связанную со слизистой оболочкой (лимфатические фолликулы, миндалины). В периферических лимфоидных органах лимфоциты взаимодействуют между собой, со вспомогательными клетками и с Аг. Здесь антигенпредставляющие клетки и зрелые Т- и В-лимфоциты участвуют в иммунном ответе, образуются эффекторные клетки и клетки памяти. Иммунные реакции с участием циркулирующих в крови Аг протекают в селезёнке. Клетки лимфатических узлов реагируют с Аг, циркулирующим в лимфе. Лимфоидная ткань, связанная со слизистой оболочкой, реагирует на Аг, проникающий в нее из внешней среды.

ТИМУС

В тимусе (вилочковой, зобной железе) происходит Аг-независимая дифференцировка Т-лимфоцитов. Лимфоциты тимуса называют тимоцитами. Тимус – двудольчатый орган, расположенный в грудной полости над сердцем и магистральными кровеносными сосудами. Каждая доля состоит из долек, которые разделены соединительнотканными трабекулами. Тимус подвергается возрастной инволюции. Атрофия начинается в пубертатном периоде и продолжается в течение всей жизни. Вначале инволюция прослеживается в корковом слое дольки, который может полностью исчезать. Атрофия коркового слоя зависит от чувствительности корковых тимоцитов к стероидным гормонам. Все процессы, приводящие к резкому увеличению уровня стероидов в организме (беременность, стресс), ускоряют атрофию тимуса. Образование Т-лимфоцитов в тимусе продолжается во взрослом организме, но с меньшей интенсивностью.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ТИМОЦИТОВ

Клетка-предшественница Т-лимфоцитов поступает в тимус из костного мозга в плодном периоде. Она может экспрессировать на своей поверхности дифференцировочный Аг CD7. Далее она синтезирует цитоплазматическую форму молекулы CD3, а позже выставляет на поверхности CD1 и CD2.

Протимоциты имеют фенотип $CD1+CD2+cCD3+CD7+/CD4-CD8-$. Молекула CD1 исчезает, когда клетка становится зрелой, а цитоплазматическая форма CD3 (сCD3) переходит в мембранную.

Тимоциты. По мере сборки α - и β -цепей рецептора Т-лимфоцита появляется экспрессия CD4 и CD8. Далее эти клетки после позитивной и негативной селекции* способны дифференцироваться в двух направлениях: в $CD4^+$ или $CD8^+$ Т-лимфоциты, экспрессирующие мембранный комплекс TCR-CD3 (рисунок 17). Этим клеткам разрешено покидать тимус, они появляются в периферической крови и лимфоидных органах. В нормальных условиях выселившиеся из тимуса Т-лимфоциты экспрессируют либо CD4, либо CD8, а клетки фенотипа $CD4+CD8+$ отсутствуют.

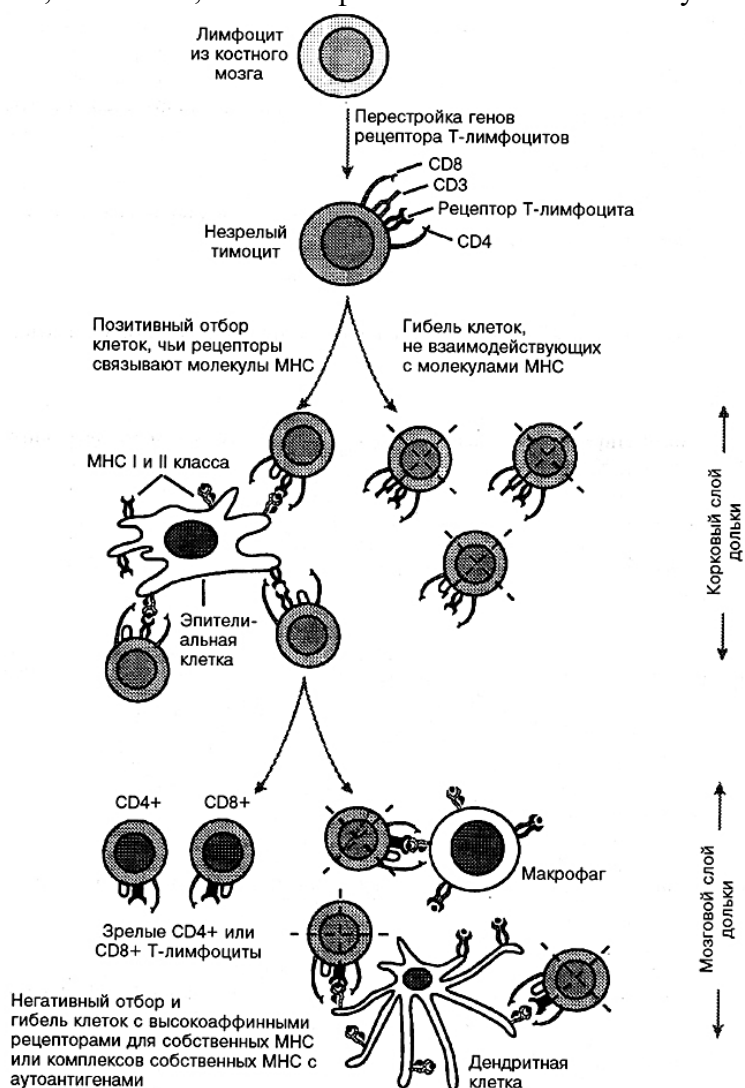


Рисунок 17. Отбор тимоцитов. В процесс отбора вовлечены клетки тимуса – эпителиальные, дендритные и макрофаги. Отобранные в тимусе зрелые Т-лимфоциты не реагируют на собственные молекулы МНС и толерантны к собственным Аг. Важной сигнальной молекулой, участвующей в процессах созревания и дифференцировки клеток, является рецептор Т-лимфоцитов (Bier OG et al., 1986).

Позитивная селекция происходит в корковом веществе тимуса. Её цель – отбор тимоцитов, Т-клеточный рецептор (TCR) которых способен распознавать собственные молекулы МНС. Тимоциты, рецепторы которых не взаимодействуют с комплексом «собственный пептид–МНС», не получают сигналов выживания и погибают путём апоптоза. В ходе позитивной селекции определяется также линейная принадлежность клетки: распознавание МНС I приводит к формированию $CD8^+$ Т-лимфоцитов, МНС II — $CD4^+$ Т-лимфоцитов.

Негативная селекция происходит преимущественно в мозговом веществе тимуса. Она направлена на удаление тимоцитов, TCR которых с высокой аффинностью связывают собственные Аг в комплексе с молекулами МНС. Такие клетки элиминируются путём апоптоза, что предотвращает развитие аутоиммунных реакций и обеспечивает формирование центральной иммунологической толерантности.

ГЕНЕЗ

Тимус относят к железам бранхиогенной группы. В конце 1-го месяца внутриутробного развития из материала 3-го и 4-го глоточных карманов появляется парная закладка. Она растёт в каудально-вентральном направлении, сохраняя контакт с глоткой. В дальнейшем зачаток железы отделяется от стенки глотки и смещается каудально и медиально с последующим слиянием по срединной линии. Большинство эпителиальных клеток тимуса происходит из эпителиального зачатка 3-го глоточного кармана (энтодермального происхождения) и дают начало корковым и мозговым субпопуляциям. Вместе с тем, существуют данные, свидетельствующие о возможном участии клеток эктодермального происхождения в формировании части эпителиальной стромы тимуса, что указывает на потенциально смешанное эмбриональное происхождение. На 7–8-й неделе в зачатке тимуса появляются лимфоидные клетки, мигрирующие из костного мозга.

СТРОЕНИЕ

Капсула и отходящие от неё септы построены из плотной волокнистой соединительной ткани. Объём органа заполнен эпителиальным каркасом, в котором располагаются тимоциты. Эпителиальные (эпителиоретикулярные) клетки в дольке тимуса образуют сеть и участвуют в дифференцировке тимоцитов. В дольке зрелого тимуса различают корковый и мозговой слои. Интердигитирующие дендритные клетки и макрофаги присутствуют в дольке, их особенно много на границе коркового и мозгового слоя.

Корковый слой

Субкапсулярный корковый слой содержит делящиеся клетки – лимфобласты (клетки-предшественницы Т-лимфоцитов, ранние протимоциты). Они взаимодействуют с *эпителиальными клетками*, которые имеют крупное округлое ядро. Характерная особенность – наличие длинных отростков, содержащих пучки тонофиламентов. Отростки соединяются между собой при помощи десмосом. В цитоплазме присутствуют гранулы, содержащие тимозины и тимопоэтин. Эпителиальные клетки экспрессируют чрезвычайно большое количество молекул МНС класса II. Большинство Т-лимфоцитов погибает в корковом слое. Функционально важна внутренняя часть коркового слоя, где происходит позитивная селекция тимоцитов. Для защиты этого процесса от воздействия циркулирующих антигенов и чужеродных молекул в корковом слое тимуса присутствует гематотимический барьер*. По мере созревания протимоциты утрачивают дифференцировочный Аг CD1, но приобретают CD3, CD4 и CD8. Дальнейшая их дифференцировка протекает в мозговой части дольки тимуса.

Гематотимический барьер делает корковую часть недоступной для Аг из внутренней среды организма и защищает от их действия созревающие здесь Т-лимфоциты. Барьер образуют эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки со своей базальной мембраной.

Мозговой слой

Тимоциты из коркового слоя поступают в мозговой слой и дифференцируются в CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты. Зрелые Т-клетки выходят из мозгового слоя по венам и выносящим лимфатическим сосудам. Только 3–5% клеток, продуцируемых в тимусе, покидает этот орган. Остальные клетки погибают. В мозговом слое присутствуют макрофаги, уничтожающие погибшие или обречённые на гибель тимоциты. Дегенерирующие эпителиальные клетки мозгового слоя, богатые высокомолекулярным цитокератином, образуют слоистые эпителиальные тельца Гассалья. Зрелые тимоциты мозгового слоя характеризуются высокой экспрессией CD44 – рецептора гиалуроновой кислоты и других компонентов внеклеточного матрикса, что способствует миграции тимоцитов из коры в мозговое вещество.

ФУНКЦИЯ

В тимусе элиминируются лимфоциты, способные узнавать Аг собственного организма и также вырабатываются гуморальные факторы иммунной системы.

Селекция лимфоцитов. Молекулы рецепторов в клеточной мембране тимоцита взаимодействуют с комплексом "МНС–аутоантиген" в мембране эпителиальной клетки. Клоны тех тимоцитов, рецепторы которых узнают комплекс "МНС–аутоантиген", уничтожаются. Таким образом, нормально функционирующая иммунная система удаляет в тимусе лимфоциты, запрограммированные активироваться Аг собственного организма.

Гуморальная функция. В тимусе синтезируются пептидные гормоны тимозины и тимопозитин. Тимозины способствуют дифференцировке Т-лимфоцитов и появлению специфических рецепторов в их клеточной мембране, стимулируют выработку многих лимфокинов, в т.ч. ИЛ2, стимулируют продукцию Ig. Тимопозитин – стимулятор дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов, влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов, но не на их иммунологический репертуар.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Сеть лимфатических узлов фильтрует Аг из интерстициальной жидкости и лимфы. Лимфатические узлы появляются в конце 2-го–начале 3-го месяцев внутриутробного развития, расположены преимущественно в области разветвлений лимфатических сосудов и всегда присутствуют в таких анатомических областях как шея, подмышечная впадина, паховая область, средостение, брюшная полость.

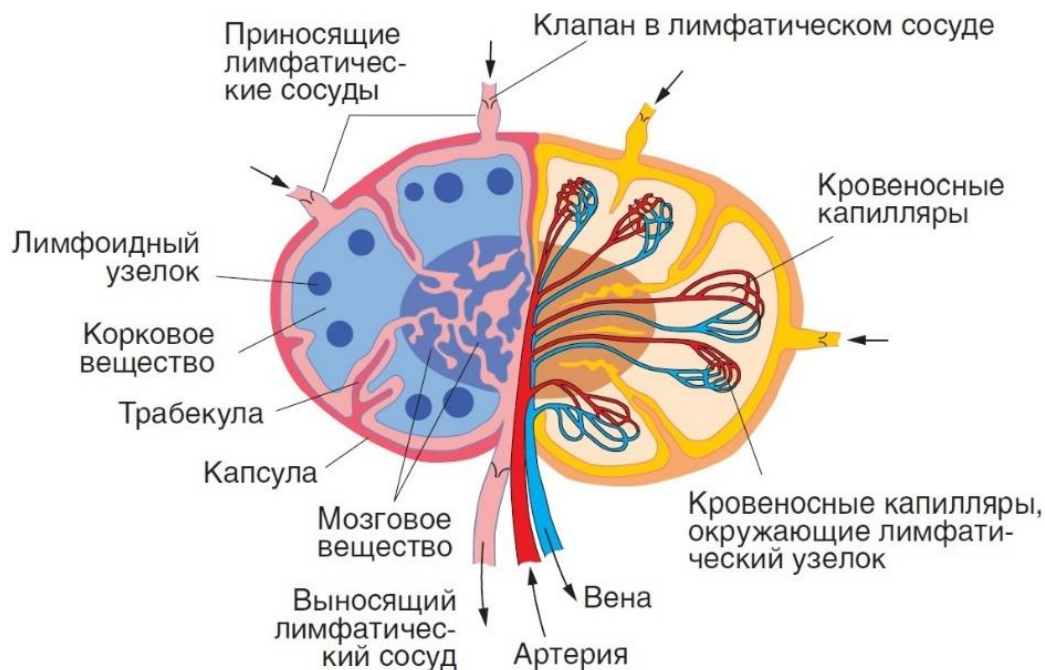


Рисунок 18. Лимфатический узел (схема строения). В левой половине рисунка показаны важнейшие компоненты органа и ток лимфы внутри лимфатического узла. Лимфа попадает в узел через выпуклую поверхность и покидает его через ворота. В правой половине рисунка частично показано кровообращение (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009).

Лимфатический узел (рисунок 18) имеет округлую или почковидную форму размером 2–10 мм, снаружи покрыт соединительнотканной капсулой, от которой отходят трабекулы. Лимфа поступает в узел через несколько приносящих лимфатических сосудов. Через ворота (hilus) узла проходят кровеносные и выносящий лимфатический сосуды. В лимфатическом узле различают корковую и мозговую части, а также синусы. На границе между корковой и мозговой частями расположена тимус-зависимая паракортикальная зона. В лимфатическом узле Т-лимфоциты взаимодействуют с В-лимфоцитами и фолликулярными отростчатыми клетками. Из паренхимы лимфатического узла лимфоциты поступают в выносящий лимфатический сосуд. В лимфатическом узле происходит созревание В- и Т-клеток, в результате которого В-лимфоциты приобретают способность

продуцировать АТ, Т-хелперы – поддерживать цитокинами взаимодействие иммунокомпетентных клеток, а цитотоксические Т-лимфоциты – уничтожать инфицированные клетки.

КОРКОВОЕ ВЕЩЕСТВО

Корковая часть является В-клеточной зоной. По периферии лимфатического узла, в корковой его части, расположены многочисленные лимфатические фолликулы и корковые синусы.

Лимфатические фолликулы

В их ретикулярной строме располагаются В-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги. В центральной части активированного фолликула присутствует светлая зона – центр размножения (зародышевый центр), окружённый мантией из лимфоцитов. Присутствующие здесь В-клетки в большом количестве содержат IgM и IgD. Активированные фолликулы с зародышевыми центрами имеют 2 типа дендритоподобных клеток: фолликулярные отростчатые клетки, которые представляют нативный Аг В-лимфоцитам, и классические дендритные клетки (СВ11с+), процессирующие Аг и представляющие его фрагмент Т-хелперам. Обычно в центре размножения В-клетки представляют Аг Т-лимфоцитам, но здесь дендритные клетки являются более мощными антигенпредставляющими клетками, чем В-лимфоциты; кроме того, дендритные клетки могут поддерживать взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в центре размножения.

В зародышевом центре В-лимфоциты постоянно вступают в апоптоз. Но если В-лимфоцит встречается со своим Аг и в пределах светлой зоны зародышевого центра взаимодействует с активированным Т-лимфоцитом (молекула CD40 В-лимфоцита с молекулой CD40L Т-лимфоцита), пришедшим сюда из тимусзависимых зон вторичных лимфоидных органов, то апоптоз этого В-лимфоцита временно откладывается, и клетка начинает активно пролиферировать со скоростью, удваивающей здесь количество В-лимфоцитов каждые 6 часов. Пролиферирующие В-клетки смещают неактивированные В-лимфоциты на периферию и в совокупности образуют тёмную зону. Часть пролиферирующих В-клеток дифференцируется в плазматические клетки.

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО

Центральная часть узла содержит мозговые тяжи и синусоиды. Мозговые тяжи образованы скоплением Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, многочисленных макрофагов. Большинство клеток в тяжах – мигранты из корковой части.

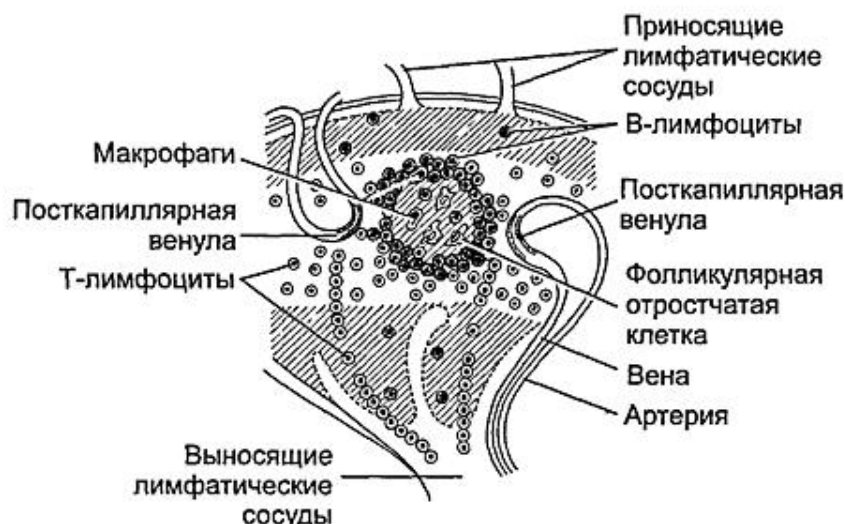


Рисунок 19. Распределение Т- и В-лимфоцитов в лимфатическом узле. Тимусзависимая зона – светлая. Тимуснезависимая зона заштрихована (Bier OG et al., 1986).

Паракортикальная зона лимфатического узла – тимусзависимая область (рисунок 19). В тимусзависимой зоне большинство клеток готово к реакции с Аг. Т-лимфоциты располагаются преимущественно в этой зоне, откуда они мигрируют в мозговые синусы и поступают в выносящий лимфатический сосуд. Эта зона содержит многочисленные Аг-представляющие (дендритные) клетки, экспрессирующие на своей поверхности большое количество молекул МНС класса II. В этой же зоне присутствуют посткапиллярные веноулы с кубическими (высокими) эндотелиальными

клетками, где происходит хоминг лимфоцитов – именно здесь из циркуляции в лимфатический узел поступают В- и Т-лимфоциты. Через стенку этих венул в лимфатический узел за 1 с поступает до 10 000 лимфоцитов. Венулы с кубическим эндотелием – характерная морфологическая особенность всех вторичных лимфоидных органов, кроме селезёнки.

В паракортикальной зоне активируются цитотоксические Т-лимфоциты. Здесь они распознают Аг на поверхности инфицированных вирусом макрофагов или дендритных клеток и служат мишенями воздействия цитокинов из активированных Т-хелперов. Будучи активированными, цитотоксические Т-лимфоциты пролиферируют и рециркулируют, часть из них вновь поступает во вторичные лимфоидные органы с последующей возможной активацией, а другая часть выходит из крови в ткань для уничтожения инфицированных вирусом клеток.

СИНУСЫ

Под капсулой расположен краевой синус, куда поступает лимфа из приносящих лимфатических сосудов. Краевой синус через промежуточные синусы переходит в синусы мозгового вещества, а из них лимфа по выносящему лимфатическому сосуду в области ворот выходит из органа.

СЕЛЕЗЁНКА

Селезёнка закладывается на 5-й неделе внутриутробного развития, снаружи покрыта соединительнотканной капсулой, содержащей гладкомышечные клетки и большое количество эластина. От капсулы отходят трабекулы. В паренхиме органа различают белую и красную пульпу. В отличие от всех других вторичных лимфоидных органов селезёнка не содержит венул с высоким эндотелием и не имеет приносящих лимфатических сосудов, поэтому Аг попадает в орган только через кровь. Следовательно, селезёнка является фильтром для патогенов, циркулирующих в крови.

КРАСНАЯ ПУЛЬПА

Красная пульпа представлена синусами и тяжами клеток, содержащими макрофаги, эритроциты, тромбоциты, гранулоциты, лимфоциты и многочисленные плазматические клетки. В ретикулярной строме красной пульпы преобладают эритроциты и присутствуют многочисленные макрофаги, уничтожающие старые и повреждённые (дефектные) эритроциты.

БЕЛАЯ ПУЛЬПА

Белая пульпа – совокупность лимфоидной ткани селезёнки, представленная скоплениями Т-лимфоцитов вокруг артерий, выходящих из трабекул, и артериол (тимусзависимая зона). Лимфатические фолликулы – тимуснезависимая зона. После взаимодействия в тимусзависимой зоне с антигенпредставляющими клетками Т-лимфоциты перемещаются в лимфатические фолликулы, где активируют В-лимфоциты (рисунок 20).



Рисунок 20. Тимусзависимая и тимуснезависимая зоны селезёнки. Скопление Т-лимфоцитов (светлые клетки) вокруг артерий, вышедших из трабекул, образует тимусзависимую зону. Лимфатический фолликул и окружающая его лимфоидная ткань белой пульпы – тимуснезависимая зона. Здесь присутствуют В-лимфоциты (тёмные клетки), макрофаги и фолликулярные отростчатые клетки (Bier OG et al., 1986).

Лимфатический фолликул. Центр размножения (реактивный центр) – в центральной части фолликулов присутствуют макрофаги, фолликулярные отростчатые клетки и В-лимфоциты. Скопления В-лимфоцитов расположены и по периферии фолликула.

Краевая зона – граница между фолликулом и красной пульпой. Здесь присутствуют многочисленные активно фагоцитирующие макрофаги, антигенпредставляющие клетки, медленно рециркулирующие В-лимфоциты и NK-клетки. Во внутренней части краевой зоны расположены синусы, куда поступает кровь из артериальных сосудов фолликула. В краевой зоне кровь вступает в контакт с паренхимой органа. Здесь из кровеносного русла в ткань выходят Т- и В-лимфоциты, распределяющиеся по специфическим для каждого клеточного типа зонам селезёнки.

КРОВООБРАЩЕНИЕ

Артерии, входящие в ворота органа, разветвляются на более мелкие трабекулярные артерии. Они покидают трабекулы и входят в пульпу (пульпарные артерии).

Центральные артерии

От пульпарных артерий в фолликулы входят артериолы (традиционно называемые центральными артериями), разветвляющиеся на капилляры в составе фолликулов белой пульпы (рисунок 21). Тимусзависимая зона (периартериальные лимфоидные муфты) представлена Т-лимфоцитами, окружающими центральные артериолы.

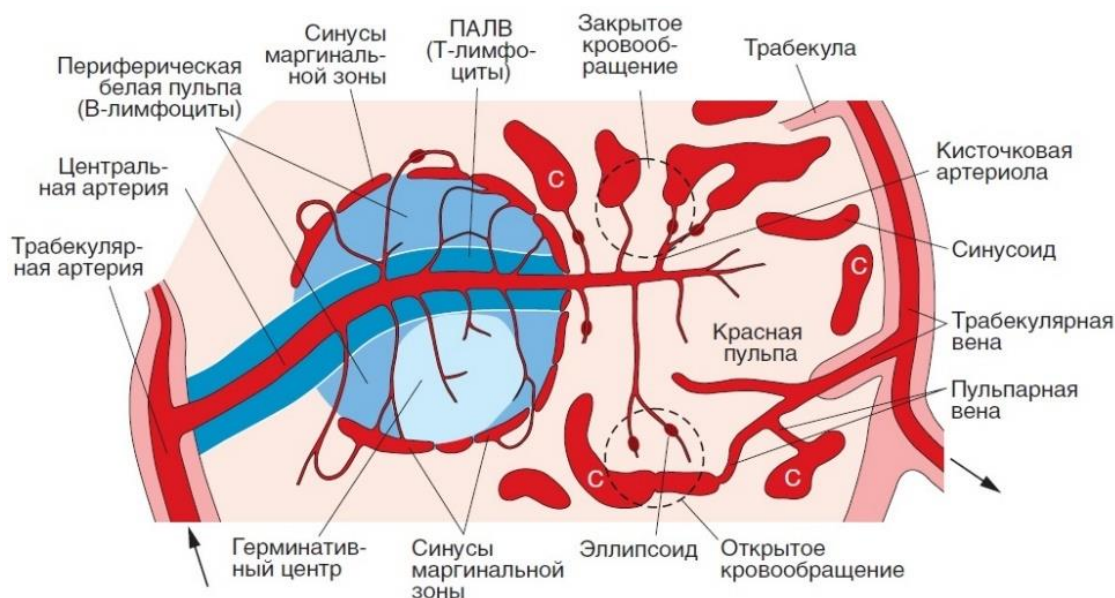


Рисунок 21. Селезенка. Представлены теории открытого и закрытого кровообращения. Показаны синусы селезенки (С). ПАЛВ — периартериальное лимфатическое влагище. (Greep RO, Weiss L, 1973)

Кисточковые артериолы

Центральные артерии выходят из фолликула в красную пульпу и делятся на расходящиеся ветви – кисточковые артериолы, входящие в состав эллипсоидов. Эллипсоиды содержат скопления макрофагов и ретикулярных клеток, окружающих сосуды. В пределах эллипсоидов артериолы переходят в капилляры. По теории незамкнутой (открытой) циркуляции кровь из капилляров поступает в ретикулярную ткань красной пульпы, а затем – в синусоиды. Согласно теории замкнутой (закрытой) циркуляции капилляры открываются прямо в синусоиды.

Последовательность сосудов: трабекулярные артерии → пульпарные артерии → артериолы и капилляры фолликула → синусы краевой зоны → выход Т- и В-лимфоцитов из сосудистого русла. Артериолы фолликула → кисточковые артериолы красной пульпы → капилляры-синусоиды.

Синусоиды

Ретикулярная строма красной пульпы пронизана синусоидами диаметром до 40 мкм. Эндотелиальные клетки синусоидов расположены продольно и выпячиваются в просвет сосудов.

Между эндотелиальными клетками имеются продольные щели, через которые проходят форменные элементы крови.

Венозный отток

Кровь из синусоидов поступает в пульпарные вены, далее в трабекулярные вены к воротам органа.

ФУНКЦИИ

1. Удаление бактерий из кровотока.
2. Продукция Ig, в том числе опсонизирующих АТ, необходимых для быстрого и эффективного удаления бактерий из кровотока. Печень участвует в удалении из кровотока хорошо опсонизированных бактерий, а селезёнка – плохо опсонизированных. После спленэктомии наблюдают снижение уровня сывороточных АТ.
3. Фагоцитоз повреждённых и старых эритроцитов и тромбоцитов. Закончившие жизненный цикл эритроциты и тромбоциты распознаются и фагоцитируются макрофагами. Этот процесс протекает в красной пульпе.
4. Селезёнка – депо эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов.
5. Селезёнка – место образования гуморальных факторов, влияющих на систему мононуклеарных фагоцитов.

Тафтсин – тетрапептид, стимулирующий активность фагоцитов. У лиц без селезёнки циркулирующего в крови тафтсина мало, отсюда и снижение резистентности к инфекциям.

Спленин – функциональный аналог тимопоэтина, участвующий в поддержании Т-клеточного иммунитета на уровне периферических лимфоидных органов.

ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ В СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ

Слизистая оболочка ЖКТ, воздухоносных и мочевыделительных путей содержит значительное количество ретикулиновых волокон, одного из элементов поддерживающего каркаса органов кроветворения. Здесь, как правило, скапливаются лимфоциты, зачастую формирующие лимфатические фолликулы. Типичным примером лимфоидной ткани в слизистой оболочке являются пейеровы бляшки. В них присутствуют венулы с высоким эндотелием, через стенку которых в бляшку поступают лимфоциты. Бляшка имеет выносящие, но (в отличие от лимфатического узла) не имеет приносящих лимфатических сосудов. Аг из просвета кишки попадает в бляшку при помощи М-клеток, одной из разновидностей антигенпредставляющих клеток.

ВРОЖДЁННЫЕ ДЕФЕКТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

Это генетически обусловленные нарушения развития и/или функции иммунной системы, сопровождающиеся гипо- или аплазией лимфоидной ткани.

Синдром Ди Джорджи – это врождённый первичный иммунодефицит, обусловленный микроделецией участка длинного плеча 22-й хромосомы (22q11.2) и нарушением эмбрионального развития структур, происходящих из 3 и 4 глоточных карманов. Патогенез синдрома связан прежде всего с аплазией или выраженной гипоплазией тимуса*. Вследствие этого резко нарушается созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов, что приводит к Т-клеточному иммунодефициту. Из-за недостатка Т-лимфоцитов страдают реакции клеточного иммунитета и вторично нарушается гуморальный иммунный ответ в результате дефицита Т-хелперов и нарушения Т-зависимых механизмов иммунитета. Тимус резко уменьшен в размерах либо полностью отсутствует, нормальная дольчатая структура органа не сформирована. Коровое и мозговое вещество не дифференцируются, количество лимфоцитов крайне мало или они полностью отсутствуют. Тельца Гассалья не обнаруживаются. Ткань тимуса замещена соединительной, иногда с примесью жировой ткани.

Агаммаглобулинемия Брутона (Х-сцепленная агаммаглобулинемия) – это врождённый первичный В-клеточный иммунодефицит, обусловленный мутацией гена *Btk* (Bruton tyrosine kinase), при котором преимущественно поражаются периферические лимфоидные органы*, тогда как тимус и Т-клеточное звено остаются морфологически сохранными. Генетический дефект приводит к остановке дифференцировки В-лимфоцитов на стадии пре-В-клеток в костном мозге. В

периферических лимфоидных органах практически отсутствуют зрелые В-клетки, что приводит к резкому снижению или полному отсутствию всех классов Ig. Основное патогенетическое звено – отсутствие гуморального иммунного ответа, особенно против внеклеточных бактерий. Наиболее выраженные морфологические изменения выявляются в периферических лимфоидных органах. В лимфатических узлах отсутствуют или резко недоразвиты лимфоидные фолликулы, не формируются герминативные центры, корковое вещество обеднено В-лимфоцитами, при этом паракортикальная (Т-клеточная) зона сохранена. В селезёнке отмечается резкое уменьшение или отсутствие белой пульпы, недоразвитие лимфоидных фолликулов и маргинальной зоны при относительной сохранности красной пульпы.

ОТНОШЕНИЯ МАТЬ-ПЛОД

Отношения между организмом матери и плода в период беременности представляют собой уникальный пример физиологической иммунологической толерантности, при которой плод не подвергается иммунному отторжению. Данный феномен реализуется преимущественно на уровне плаценты и децидуальной оболочки матки.

Центральную роль в формировании иммунологического барьера играет плацента, основу которой составляют ворсины хориона. Снаружи ворсины покрыты синцитиотрофобластом, под которым располагается слой цитотрофобласта. Синцитиотрофобласт непосредственно контактирует с материнской кровью и характеризуется отсутствием экспрессии молекул МНС классов I и II, что предотвращает распознавание Ag плода Т-лимфоцитами матери. Вместо этого трофобласт экспрессирует неклассические молекулы МНС (преимущественно МНС-G), обладающие иммунорегуляторными свойствами и способствующие развитию иммунной толерантности.

Важным компонентом системы мать–плод является децидуальная оболочка, в которой присутствует значительное количество иммунных клеток, преимущественно NK-клеток, макрофагов и регуляторных Т-лимфоцитов. Эти клетки не участвуют в цитотоксических реакциях, а выполняют регуляторные функции, обеспечивая ремоделирование спиральных артерий, контроль инвазии трофобласта и поддержание локальной иммунной толерантности.

Иммунная система плода на ранних этапах внутриутробного развития является функционально незрелой. Формирование центральных и периферических органов иммунной системы происходит постепенно, а полноценные иммунные реакции ограничены. Основную защитную роль в этот период играет пассивный гуморальный иммунитет, обеспечиваемый трансплацентарным переносом материнских IgG через синцитиотрофобласт, на мембранах которого экспрессируются неонатальные Fc-рецепторы.

Вопросы для самоконтроля

1. Этапы развития В-лимфоцитов в костном мозге
2. Этапы дифференцировки Т-лимфоцитов в корковом и мозговом слоях тимуса
3. Рецепторы Т- и В-лимфоцитов: основные структурные компоненты и функциональная роль
4. Тимус: происхождение, строение, функции
5. Сравнительная характеристика белой и красной пульпы селезёнки
6. Структурно-функциональная организация лимфатического узла
7. Гуморальные факторы регуляции иммунной системы и их источники
8. Опишите морфологические признаки Т-клеточного иммунодефицита в центральных и периферических лимфоидных органах
9. Опишите гистологические изменения периферических лимфоидных органов при первичном В-клеточном иммунодефиците
10. Структурные особенности плаценты, обеспечивающие иммунологическую защиту плода.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ. ОРГАНЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ: ТИМУС, СЕЛЕЗЕНКА, ЛИМФАТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ

Цель занятия – изучить развитие, строение и функции органов иммунной системы.

Задачи занятия:

1. получить представление о развитии органов кроветворения и иммунной защиты

2. получить представление о значении иммунокомпетентных клеток и главного комплекса гистосовместимости в иммунном ответе
3. рассмотреть морфо-функциональные свойства иммунокомпетентных клеток
4. получить представление о строении органов кроветворения и иммунной защиты

Студент должен знать:

1. иммунокомпетентные клетки
2. главный комплекс гистосовместимости
3. взаимодействия клеток в ходе реакций гуморального и клеточного иммунитета
4. иммуноглобулины
5. тимус, селезенка, лимфатический узел: развитие, строение, функции.

Форма текущего контроля: устный опрос, тестирование.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

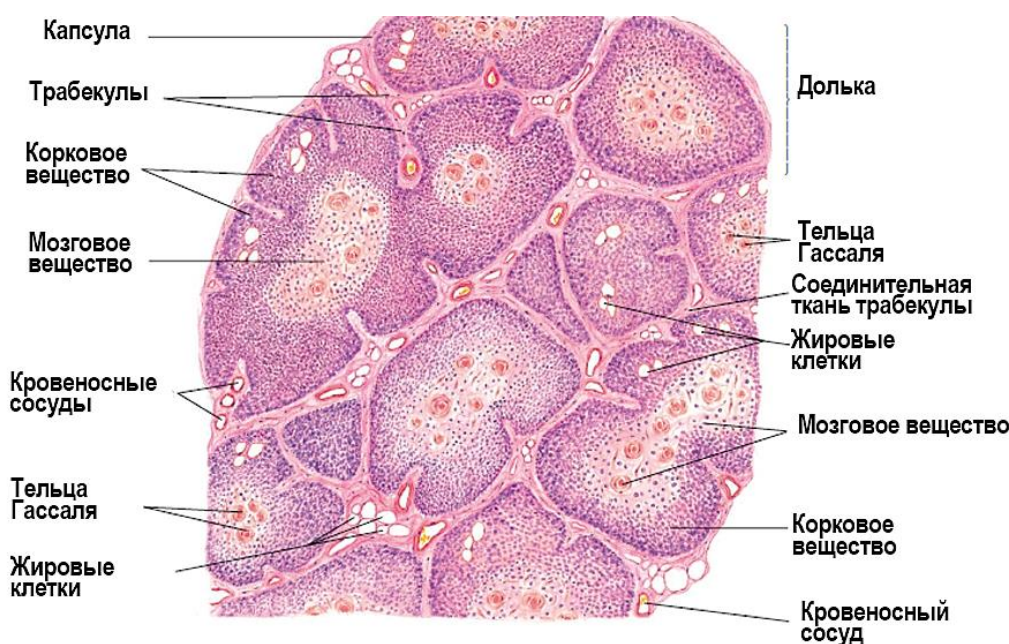


Рисунок 22. Тимус. Прослойки соединительной ткани (септы) делят железу на различные по форме неполные доли, состоящие из отростчатых эпителиальных клеток. Более светлая центральная часть доли — мозговой слой, темнокрашенная периферическая часть — кортикальный слой. Плотная окраска кортикального слоя объясняется большим количеством содержащихся в нём тимоцитов (diFiore, 2008)



Рисунок 23. Тимус. Слоистые тельца (Гассалья). Для мозгового вещества характерны тимусные тельца овальной или округлой формы и различных размеров. Тимусное тельце представлено наложением утративших отростки эпителиальных клеток тимуса. Центральные клетки часто уплощены, подвергаются дистрофическим изменениям и могут содержать кератиновые филаменты. По мере возрастной инволюции тимуса размер и количество телец Гассалья увеличиваются (diFiore, 2008)

Препарат 1. Тимус (рисунок 22, рисунок 23).

Тимус состоит из различных по форме долек, разделенных отходящими от капсулы прослойками соединительной ткани – септами (на самом деле вся паренхима вилочковой железы едина, в ней нет полностью отделенных друг от друга отдельных долек). В каждой дольке различают темноокрашенный корковый слой и более светлый мозговой. В петлях эпителиального каркаса коркового вещества значительно больше тимоцитов, чем и объясняется его более плотная окраска. В паренхиме железы, особенно в корковом слое, видны многочисленные венозные синусы. Под большим увеличением в мозговом слое хорошо видна структура тимусных телец (Хассела), образованных наложенными друг на друга эпителиальными клетками. Тимусные тельца могут достигать значительной величины (вплоть до того, что могут быть различимы невооруженным глазом).

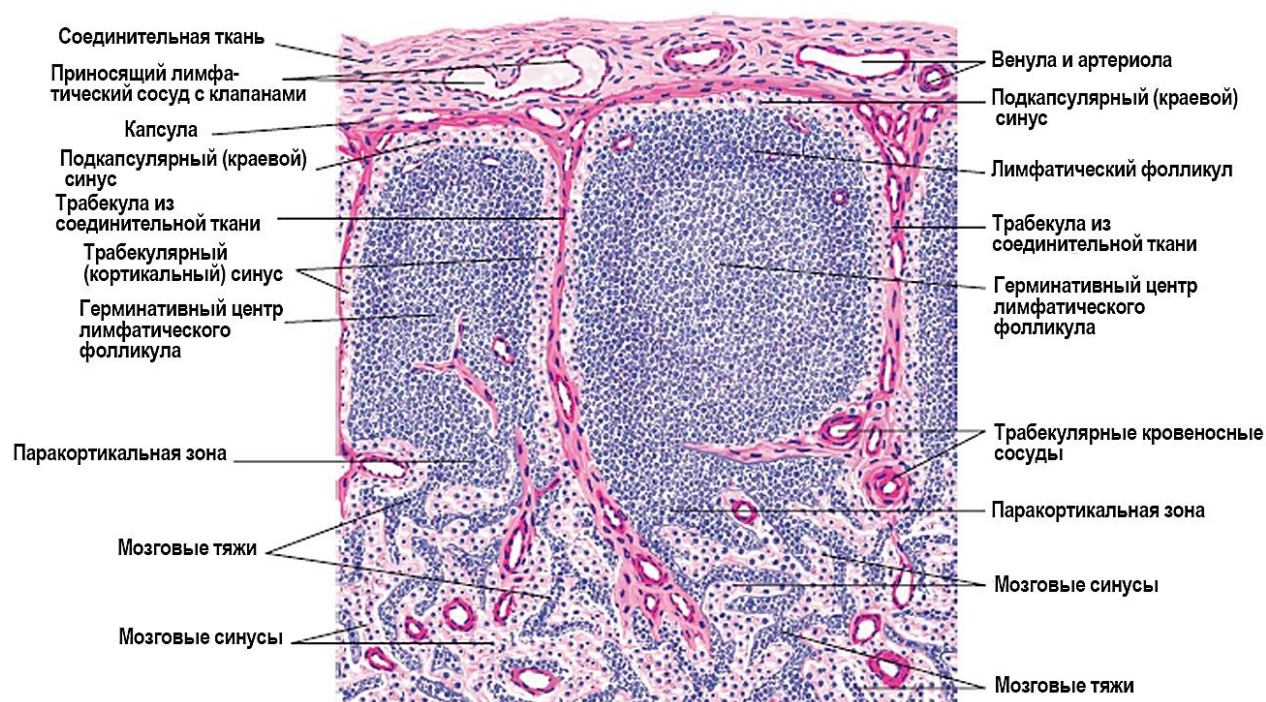


Рисунок 24. Лимфатический узел (DiFiore MSH, 2008)



Рисунок 25. Лимфатический узел. В корковом веществе присутствуют лимфатические фолликулы (1), от которых в мозговое вещество (2) направляются мозговые тяжи. Центральная часть лимфатических фолликулов (центр размножения) содержит активно пролиферирующие В-лимфоциты и является зоной их антиген-зависимой дифференцировки. От соединительнотканной

капсулы (3) отходят трабекулы (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ).

Препарат 2. Лимфатический узел (рисунок 24, рисунок 25).

На препарате хорошо видна капсула и отходящие от нее соединительнотканые перегородки – трабекулы. В корковом веществе ход трабекул радиальный, в мозговом веществе трабекулы анастомозируют: здесь они видны как отдельные соединительнотканые тяжи. В корковом веществе присутствуют лимфатические фолликулы (узелки), от которых в мозговое вещество, повторяя ход трабекул, направляются мозговые шнуры (мякотные шнуры). Центральная часть лимфатических фолликулов (центры размножения, или реактивные центры) окрашена светлее их периферии. Ретикулярная ткань с узкими петлями, заполненными лимфоцитами разной степени зрелости и другими клеточными элементами, образует мозговые тяжи (мякотные шнуры) и лимфатические фолликулы. Между фолликулами и мякотными шнурами, с одной стороны, и капсулой, и трабекулами, с другой, находятся синусы лимфатического узла.

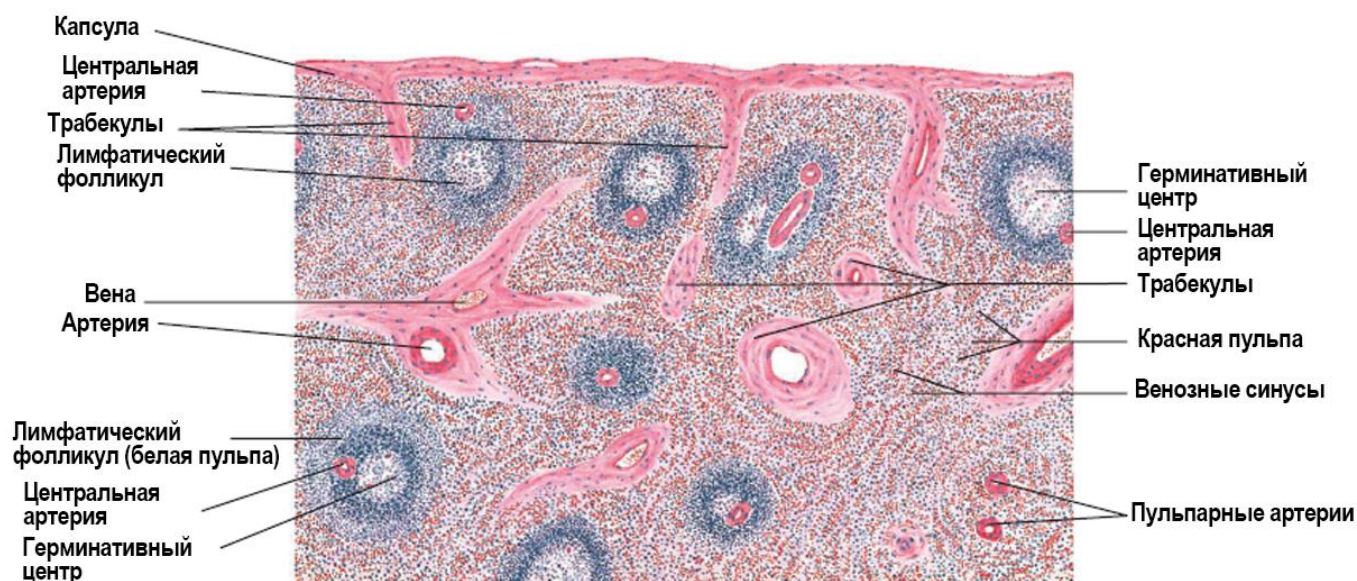


Рисунок 26. Селезенка (DiFiore MSH, 2008)

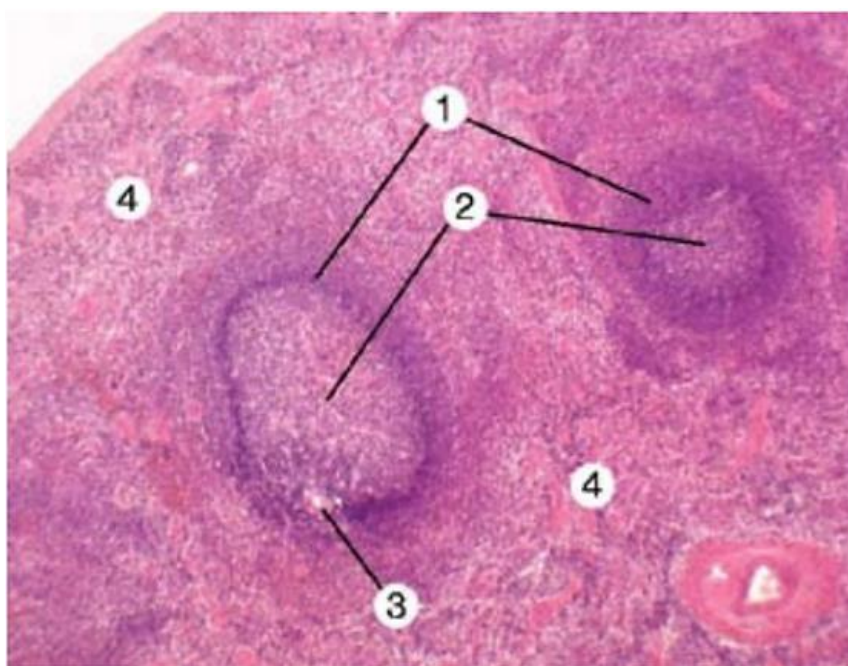


Рисунок 27. Белая пульпа (островки сине-фиолетового цвета) — совокупность лимфатических фолликулов (1). В фолликулах видны центры размножения (2); центральная артерия (3) лежит несколько эксцентрично от центра фолликула. Красная пульпа (участки розово-красного цвета)

содержит многочисленные эритроциты, а также капилляры синусоидного типа (4). Многочисленные клетки крови в белой и красной пульпе маскируют на препарате ретикулярную ткань селезёнки (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 3. Селезенка (рисунок 26, рисунок 27).

От капсулы внутрь органа отходят соединительнотканые перегородки – трабекулы, содержащие артерию и растянутые кровью трабекулярные вены. Между трабекулами расположена пульпа органа: красная пульпа (розово-красный или оранжевый цвет) и островки сине-фиолетового цвета (белая пульпа, лимфатические фолликулы селезенки). В красной пульпе, окружающей фолликулы, преобладают эритроциты; эллипсоиды и венозные синусы, как правило, растянуты заполняющей их кровью. Ткань фолликулов располагается вокруг т.н. центральной артерии, лежащей несколько эксцентрично от геометрического центра фолликула, занятого центром размножения.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. Какие сосуды селезенки окружены эллипсоидами?

- А) Вены белой пульпы
- Б) Кисточковые артериолы
- В) Пульпарные артерии
- Г) Синусоиды в области отхождения от кисточковых артериол
- Д) Синусоиды на всём протяжении

2. Эпителиальная ткань составляет строму:

- А) селезёнки
- Б) тимуса
- В) лимфатического узла
- Г) красного костного мозга
- Д) миндалины

3. В какой области лимфоузла происходит антигенная стимуляция Т-лимфоцитов?

- А) реактивный центр
- Б) кортикальная зона
- В) мягкотные тяжи
- Г) паракортикальная зона
- Д) краевой синус

4. Т- и В-лимфоциты попадают в ткань лимфоузла преимущественно из:

- А) артериол
- Б) гемокапилляров
- В) посткапиллярных венул и приносящих лимфатических сосудов
- Г) вен
- Д) лимфатических капилляров

5. Цитолитическую активность НК-клеток усиливает:

- А) γ -интерферон
- Б) интерлейкин-33
- В) молекула главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II
- Г) молекула главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I
- Д) интерлейкин-10

6. Реактивный центр лимфатического фолликула содержит все клетки, кроме:

- А) фолликулярных дендритных клеток
- Б) Т-лимфоцитов
- В) В-лимфоцитов

- Г) Плазмобластов
- Д) Эпителиальных дендритных клеток

7. Тимус развивается из материала:

- А) нервного гребня
- Б) нижнечелюстного отростка
- В) эктодермы глоточных щелей
- Г) глоточных карманов
- Д) ни один из названных

8. Для селезенки характерно все, кроме:

- А) Образована ретикулярной тканью
- Б) Пространство вокруг центральной артерией – Т зависимая зона
- В) Красная пульпа – место удаления эритроцитов
- Г) Относится к кроветворным органам
- Д) Центральная часть фолликула содержит цитотоксические Т-лимфоциты

9. В корковом веществе тимусной дольки можно встретить все, кроме:

- А) тимоцитов
- Б) дендритных эпителиальных клеток
- В) макрофагов
- Г) слоистых эпителиальных телец (Гассалья)
- Д) сосудов

10. Разрушение поврежденных и состарившихся эритроцитов происходит везде, кроме:

- А) небных миндалин
- Б) селезенки
- В) губчатого вещества трубчатых костей
- Г) печени
- Д) губчатого вещества плоских костей

11. В агрегированные лимфоидные узелки подвздошной кишки лимфоциты поступают через стенку:

- А) атериол
- Б) мелких вен
- В) венул с высоким эндотелием
- Г) мелких артерий
- Д) синусоидов

Ситуационные задачи

1. Удаление тимуса у новорожденных животных приводит к изменению структуры периферических лимфоидных органов и пожизненному торможению реакции отторжения трансплантата. Какие зоны селезенки и лимфатических узлов поражаются преимущественно? Укажите локализацию этих зон. Объясните причину реакции при трансплантации.

2. На микропрепарате тимуса (окраска гематоксилином и эозином) видны фрагменты долек, которые представлены небольшими островками лимфоидных клеток, расположенными в белой жировой ткани. С чем связана такое изменение органа?

3. При исследовании микропрепарата тимуса обнаруживается уменьшение долек органа, наряду с уменьшением содержания лимфоцитов и эпителиальных клеток. Граница между корковым и мозговым веществом не определяется вследствие одинаково низкого содержания лимфоидных клеток во всей ткани долек. Слоистые тельца (Гассалья) многочисленные, располагаются как в мозговом, так и корковом веществе и имеют различные размеры. Назовите причину такого изменения органа.

4. На приём к врачу пришёл пациент с жалобами на общую слабость, астению и истощение. Из беседы с пациентом стало известно, что он любитель рыбной ловли и сам засаливает рыбу. Анализ крови выявил эозинофилию и повышенное содержание IgE. Какое еще лабораторное исследование необходимо провести для диагностики заболевания?
5. Главной причиной развития синдрома приобретённого иммунного дефицита (СПИД) при ВИЧ-инфекции является гибель CD4+ лимфоцитов. Какую роль в угнетении клеточного иммунитета при ВИЧ-инфекции играют цитотоксические CD8+ лимфоциты.
6. При травме капсулы селезенки выполняют операцию «спленэктомия» (полное удаление органа). Почему нельзя выполнить органосберегающую операцию? Почему допустимо удаление селезенки?
7. При пересадке чужеродной ткани в организме реципиента развиваются реакции, вызывающие гибель пересаженной ткани. Какие клетки организма вызывают реакцию отторжения?

Темы докладов, презентаций, рефератов

1. Возрастная инволюция тимуса. Причины и гистологическая картина органа
2. Синдром приобретенного иммунодефицита
3. НК-клетка: формирование активирующего иммунологического синапса
4. Механизм отторжения трансплантата
5. Реакция «трансплантат против хозяина»
6. Гематотимический барьер. Локализация. строение, функции
7. Структурные изменения лимфоидной ткани и иммунодефицит при ВИЧ-инфекции
8. Болезнь Крона: структурные изменения лимфоидной ткани кишечника.
9. Синдром Ди Джорджи. Причины и особенности развития тимуса при врождённых пороках 3–4 плечевых дуг

Основная литература

Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Н. В. Бойчук [и др.]; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 6) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст: электронный // ЭБС «Консультант студента»: - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература

Гистология (введение в патологию): учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва: ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Глава 6) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст: непосредственный

Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.]; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва: ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с. Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

ТЕМА 6.3. ЭМБРИОНАЛЬНОЕ И ПОСТНАТАЛЬНОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ. ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА

ЛЕКЦИЯ. ГЕМОПОЭЗ

Гемопоз — процесс кроветворения (образование клеток крови), происходящий в кроветворной ткани. У взрослого человека гемопоз происходит в костном мозге костей черепа, рёбер, грудины, позвонков, костей таза, эпифизов длинных костей. В пренатальном периоде гемопоз последовательно происходит в нескольких развивающихся органах.

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

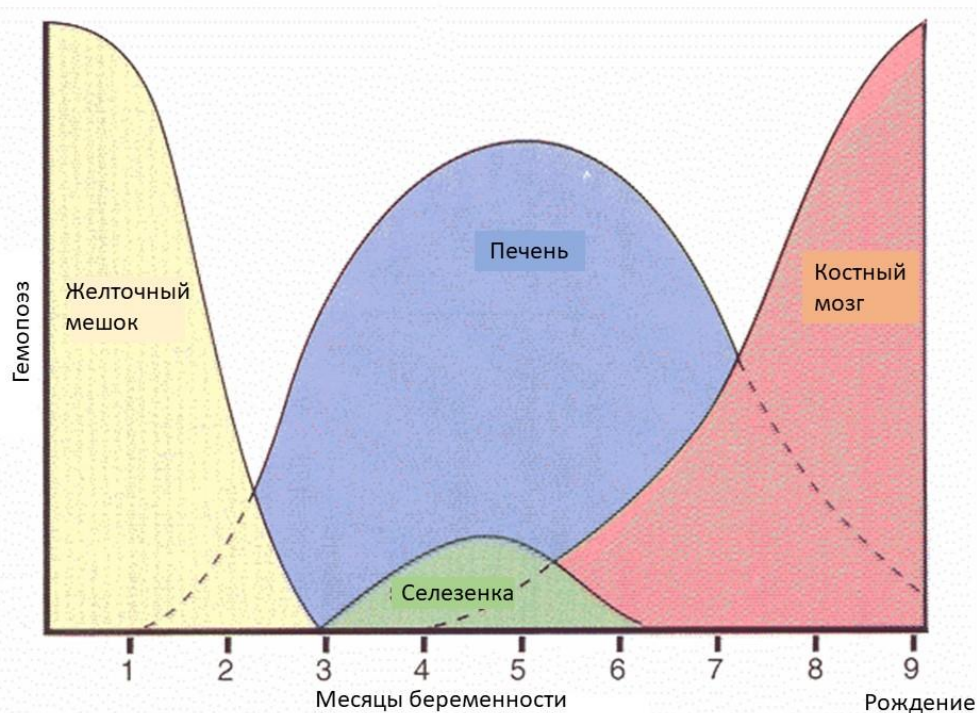


Рисунок 28. Стадии эмбрионального гемопоэза (Ross МН, 2011)

В эмбриональном периоде гемопоэз последовательно происходит в нескольких развивающихся органах (рисунок 28): желточном мешке, печени, селезенке, костном мозге. Селезенка участвует в очень ограниченной степени во втором триместре беременности.

Мезобластическая стадия

В течение 3-й недели развития во внезародышевой мезодерме желточного мешка формируются скопления мезенхимных клеток — кровяные островки (рисунок 29). Островки сформированы из гемангиобластов — бипотентных клеток мезодермального генеза. Клетки по периферии каждого островка формируют эндотелий первичных кровеносных сосудов. Клетки центральной части островка образуют первые клетки крови — первичные эритроциты (мегалобласты). Это крупные клетки, содержащие ядро и эмбриональные Нв. Лейкоцитов и тромбоцитов на этой стадии нет. На 12-й неделе кроветворение в желточном мешке заканчивается.

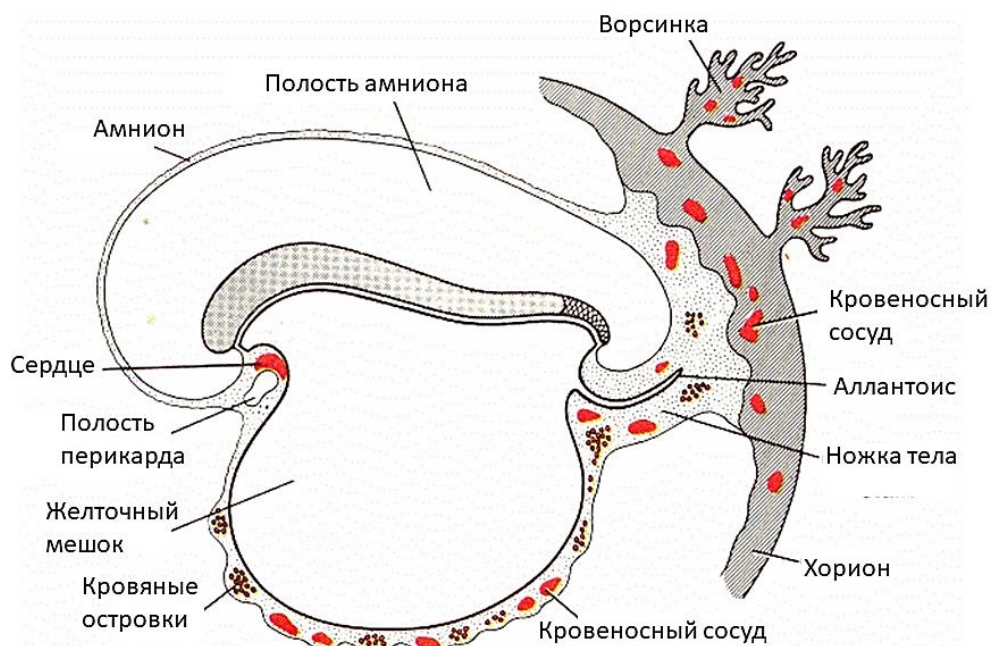


Рисунок 29. Эмбриональный гемопоэз. 19-дневный эмбрион. В конце 3-й недели кровяные островки присутствуют в стенке желточного мешка, а также во внезародышевой мезодерме ворсинок хориона

и ножке тела. Островки дают начало первичным клеткам крови и кровеносным сосудам (Sadler TW, 1990)

Гемангиобласты. Гемангиобласты происходят из задней части первичной полоски в ходе гаструляции (14–17-й день развития). Предшественник гемангиобласта – прегемангиобласт – присутствует в составе мезодермы и, дифференцируясь в гемангиобласт, экспрессирует соответствующие гены (*FLK1/KDR*, *SCL/TAL1*, *GATA2* и др.) и общие маркеры CD34, CD133, FLK1 (KDR), которые указывают на потенциал и к эндотелиальной, и к гемопоэтической дифференцировке (рисунок 30).

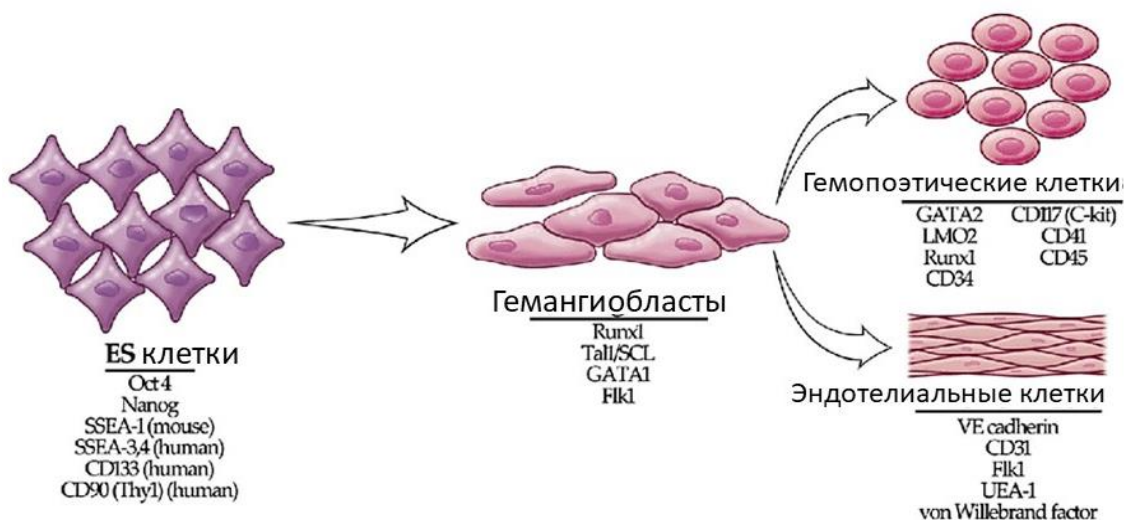


Рисунок 30. Гемангиобласт. Эмбриональные стволовые клетки (ES) дифференцируются в гемопоэтические и эндотелиальные клеточные линии через промежуточное звено гемангиобластов (Dong Chen et al., 2003)

Судьбу гемангиобласта определяют сигнальные пути. BMP запускают спецификацию в сосудисто-кроветворном направлении; Wnt, Notch отвечают за баланс между дифференцировкой по эндотелиальному и кроветворному пути. Ключевую роль в формировании первичных сосудов и поддержании гемангиобластов играет VEGF. Первые гемангиобласты появляются в стенке желточного мешка, формируя кровяные островки в ходе мезобластической стадии гемопоэза. Позднее в аорто-гоно-мезонефральной области эмбриона (в связи с эндотелием аорты) появляется вторая группа гемангиобластов, которые дают начало долгосрочным гемопоэтическим стволовым клеткам, способным заселять костный мозг.

Гепатоспленотимическая стадия

В течение второго месяца развития стволовые клетки крови заселяют печень, селезёнку и тимус, и в этих органах образуются разные типы клеток крови.

Печень. В печени кроветворение начинается на 5–6 неделе развития. Здесь образуются гранулоциты, тромбоциты и как дефинитивные эритробласты (ядросодержащие клетки), так и эритроциты (безъядерные клетки). К концу 5-го месяца интенсивность гемопоэза в печени уменьшается, но в небольшой степени продолжается ещё несколько недель после рождения.

Селезёнка. Гемопоэз в селезёнке наиболее выражен с 4 по 8 месяц внутриутробного развития. Здесь образуются эритроциты и небольшое количество гранулоцитов и тромбоцитов. Непосредственно перед рождением важнейшей функцией селезёнки становится образование лимфоцитов.

Тимус. В вилочковой железе образуются лимфоциты (различные типы Т-клеток).

Костномозговое кроветворение

В течение 5-го месяца развития гемопоэз начинается в костном мозге, где образуются все типы клеток крови. Дополнительное количество лимфоцитов формируется в лимфоидных органах (тимус, лимфатические узлы, селезёнка). Перед рождением лимфатические узлы могут также продуцировать эритроциты. К моменту рождения, после рождения и у взрослого кроветворение ограничивается костным мозгом и лимфоидной тканью. Когда костный мозг не в состоянии

удовлетворить повышенный и длительный запрос на образование клеток крови, гемопоэтическая активность печени, селезёнки и лимфатических узлов может восстановиться (экстрамедуллярный гемопоэз).

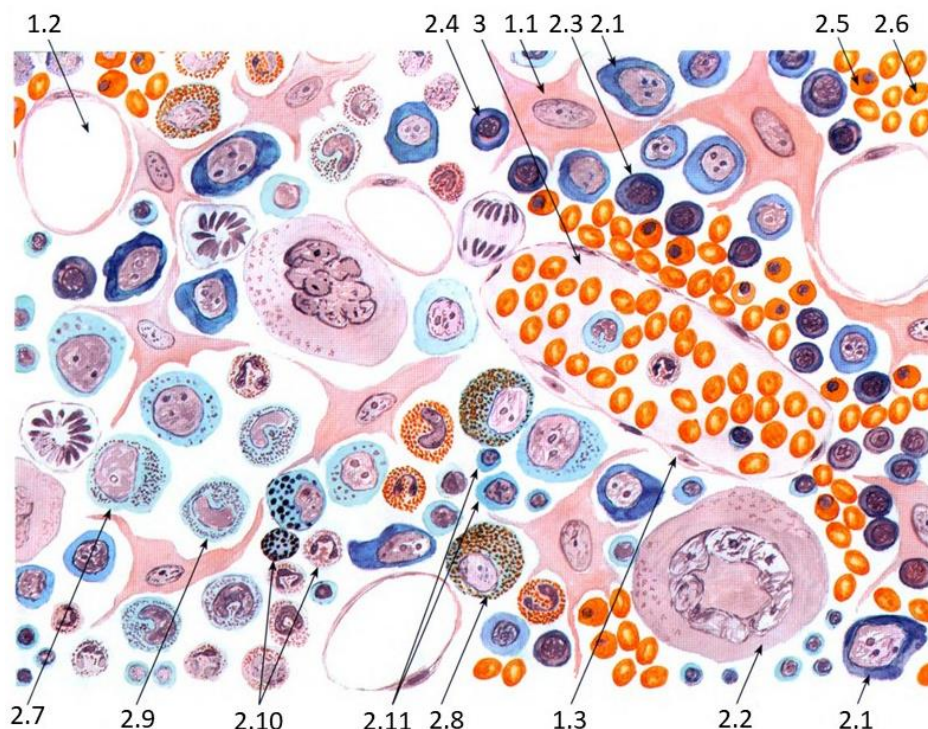


Рисунок 31. Красный костный мозг. 1 – клетки стромы: 1.1 – ретикулярная клетка, 1.2 – адипоцит, 1.3 – макрофаг; 2 – гемопоэтические клетки: 2.1 – бластные формы, 2.2 – мегакариоцит, 2.3 – эритробласт базофильный, 2.4 – эритробласт полихроматофильный, 2.5 – эритробласт оксифильный, 2.6 – зрелый эритроцит, 2.7 – промиелоцит, 2.8 – миелоцит, 2.9 – метамиелоцит, 2.10 – зрелые гранулоциты, 2.11 – лимфоциты; 3 – синусоидный капилляр (Юшканцева С.И., Быков В.Л., 2006)

Костный мозг. После рождения и до полового созревания количество очагов кроветворения в костном мозге уменьшается, хотя костный мозг полностью сохраняет гемопоэтический потенциал. У взрослых большая часть костного мозга становится неактивной; в связи с преобладанием в нём жировых клеток его называли жёлтым.

Красный костный мозг (рисунок 31). Здесь преобладают созревающие эритроциты, что придаёт костномозговым очагам гемопоэза красный цвет. Строма костного мозга состоит из ретикулярных клеток с длинными отростками, ретикулиновых волокон, синусоидных капилляров; в пространствах между ними располагаются островки гемопоэтических клеток. Ламинин и фибронектин связывают гемопоэтические клетки с элементами стромы. Протеогликаны могут связывать факторы роста и другие модуляторы гемопоэза. Вблизи синусоидов расположены макрофаги и жировые клетки.

Функция. Помимо кроветворения, в костном мозге, как в селезёнке и печени, происходит удаление из кровотока старых и дефектных клеток крови. Костный мозг играет центральную роль в иммунной системе, т.к. в нём образуются В-лимфоциты, а также присутствует большое количество плазматических клеток, синтезирующих АТ.

ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ

Унитарная теория кроветворения предусматривает, что родоначальница всех форменных элементов крови — стволовая кроветворная клетка. Она медленно размножается и дифференцируется в несколько различных типов коммитированных клеток, дифференцирующихся в отдельные линии — эритроциты, гранулоциты, лимфоциты, моноциты и тромбоциты. В гемопоэзе участвуют стволовая кроветворная клетка, коммитированные унипотентные клетки и клетки-

предшественницы (рисунок 32). Пролиферативную активность стволовых клеток модулируют колониестимулирующие факторы и интерлейкины (особенно ИЛ-3).

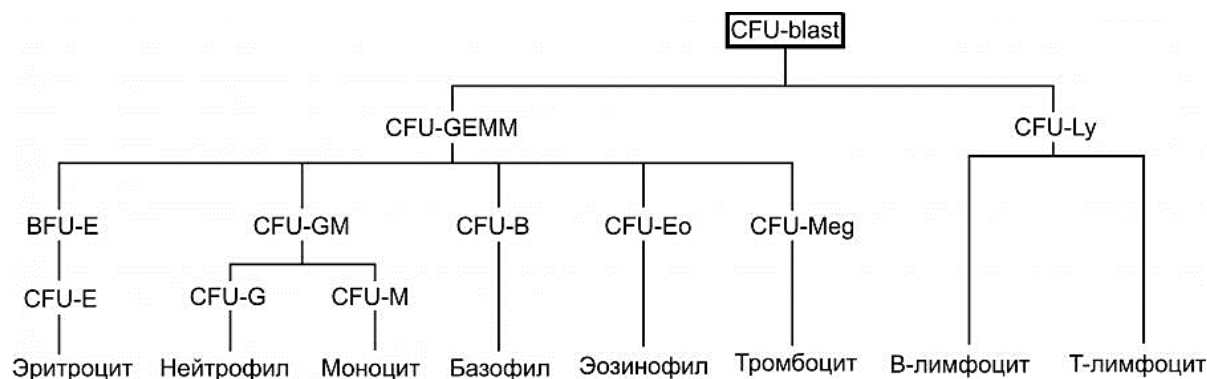


Рисунок 32. Схема гемопоэза. CFU-blast — стволовая кроветворная клетка; CFU-GEMM — полипотентная клетка-предшественница миелопоэза; CFU-Ly — полипотентная клетка-предшественница лимфоцитопоэза; CFU-GM — полипотентная клетка-предшественница гранулоцитов и моноцитов; CFU-G — полипотентная клетка-предшественница нейтрофилов и базофилов. Унипотентные предшественники: BFU-E и CFU-E — эритроцитов; CFU-Eo — эозинофилов; CFU-M — моноцитов; CFU-Meg — мегакариоцитов (Гистология, 2016)

ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА

Гемопоэтическая стволовая клетка (ГСК, CFU-blast)— клетка мезенхимного происхождения, способная к повторным делениям и дифференцировке во все клетки крови. Часть ГСК циркулирует в крови и имеет морфологическое сходство с малыми лимфоцитами и способность к самообновлению. Деления ГСК редки, но постоянны (симметричное или асимметричное деление), частота делений неизменна (нечувствительность к запросу). Часть ГСК находится в покое (дремлющем) состоянии и может выходить из него по влиянию соответствующего сигнала. Маркеры ГСК – CD34, CD31, CD59, Sca1, Thy1, OCT4, NANOG, SOX2, FGF4. Они регулируют самообновление, пролиферацию и дифференцировку ГСК, а также их переход в дремлющее состояние. Потомки ГСК — полипотентные клетки-предшественницы лимфоцитопоэза (CFU-Ly) и миелопоэза (CFU-GEMM). В результате деления CFU-Ly и CFU-GEMM их потомки остаются полипотентными или дифференцируются в один из нескольких типов коммитированных унипотентных стволовых клеток, также способных делиться, но дифференцирующихся только в одном направлении.

Ниша ГСК. ГСК в костном мозге находится в специфической среде – нише, создаваемой микроокружением, что необходимо для ее выживания и выполнения функции. Ниша содержит МСК, остеобласты, остеоциты, хондроциты, нейроны, шванновские клетки, адипоциты. Т-лимфоциты и макрофаги создают иммунно-привилегированную среду вблизи ГСК.

Эндостальная ниша. Покоящиеся СКК эндостальной ниши находятся в тесном контакте с остеобластами и нестиположительными-МСК. Из МСК могут дифференцироваться остеобласты, адипоциты, хондроциты.

Периваскулярная ниша не содержит остеобласты, но включает периваскулярные CAR-клетки, секретирующие факторы для самообновления активных ГСК. Самообновление также стимулируют Notch-лиганды, экспрессируемые эндотелием синусоидов.

Унипотентные коммитированные клетки имеют ограниченные потенции, коммитированы к дифференцировке в один клеточный тип, пролиферируют и в присутствии факторов роста дифференцируются в клетки-предшественницы. Унипотентные клетки морфологически не отличаются от стволовых клеток. Программирование клетки на определённый путь дифференцировки (коммитирование), по-видимому, происходит случайным образом.

Клетки-предшественницы — клетки одной линии, отличающиеся морфологически и образующиеся последовательно в каждой линии, начинающейся с коммитированной унипотентной клетки и завершающейся формированием зрелой клетки крови.

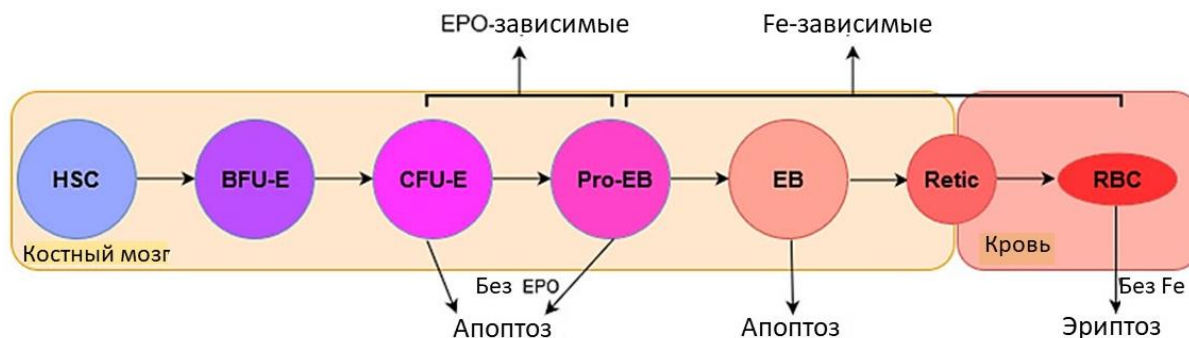


Рисунок 33. Эритропоэз. Из взрывообразующей единицы эритропоэза BFU-E дифференцируется унипотентный предшественник эритроцитов CFU-E. Последний даёт начало проэритробласту (ProEB). Дальнейшая дифференцировка приводит к уменьшению размеров клеток и количества органелл, но к увеличению содержания Hb и потере ядра. При этом из проэритробласта последовательно дифференцируются базофильный, полихроматофильный, оксифильный (нормобласт) эритробласты (EB), ретикулоцит (Retic), эритроцит (RBS). Показаны стадии, регулируемые эритропоэтином (EPO) и зависимые от содержания Fe. HSC – гемопоэтическая стволовая клетка (Hamza E. et al, 2020)

ЭРИТРОПОЭЗ

Начало эритроидного ряда — взрывообразующая единица эритропоэза (BFU-E), происходящая из CFU-blast'a (рисунок 33). Из BFU-E формируется унипотентный предшественник эритроцитов (CFU-E). На дальнейших стадиях эритропоэза дифференцируются проэритробласты, эритробласты, ретикулоциты и эритроциты. От клеток в состоянии терминальной дифференцировки BFU-E отделена 12 делениями, а от стадии CFU-E до зрелых клеток проходит 6 или меньше делений. Длительность эритропоэза (от стволовой клетки до эритроцита) — 2 недели.

Проэритробласты — первые морфологически опознаваемые предшественники эритроцитов — крупные клетки (диаметр 14–19 мкм) с многочисленными органеллами, но без Hb. Бледное ядро расположено центрально. Объём цитоплазмы невелик и составляет около 20% общего объёма клетки; в ней присутствует довольно много полирибосом, чем обусловлена базофилия клетки. Проэритробласты подвергаются многократным митозам.

Базофильный эритробласт несколько меньше (диаметр 13–16 мкм) проэритробласта, содержит ядро с более плотным хроматином. Цитоплазма более базофильна; около ядра часто виден клеточный центр. Клетка сохраняет способность к митозу и активно синтезирует Hb.

Полихроматофильный эритробласт — клетка диаметром 12–15 мкм, содержит значительное количество Hb. Серый тон цитоплазмы обусловлен базофильным окрашиванием рибосом и оксифильным окрашиванием Hb. Размеры ядра уменьшаются. Клетки продолжают синтезировать Hb и могут делиться.

Оксифильный эритробласт (нормобласт) имеет небольшие размеры (диаметр 8-10 мкм) и ацидофильную цитоплазму со следами базофилии. Ядро небольшое, содержит конденсированный хроматин. Ранние нормобласты, по-видимому, ещё могут делиться; на этой стадии эритроидные клетки постепенно утрачивают способность к делению и выталкивают пикнотическое (дегенерирующее) ядро.

Ретикулоциты содержат остатки рибосом и РНК, формирующие сетеподобные структуры голубого цвета при суправитальном окрашивании. Ретикулоциты выходят в кровоток и составляют до 1% общего числа циркулирующих эритроцитов. После выхода в кровоток в течение первых 24–48 часов ретикулоцит завершает созревание и становится эритроцитом. При этом клетка приобретает форму двояковогнутого диска, а последние сохранившиеся органеллы разрушаются ферментами.

Эритробластный островок. В костном мозге выделяют отдельные структурные единицы эритропоэза — эритробластные островки. Островок состоит из одного-двух макрофагов, окружённых предшественниками эритроцитов. Макрофаг образует длинные отростки, на поверхности которых расположены делящиеся эритроидные клетки. По мере дифференцировки эритроидная клетка мигрирует к концу отростка макрофага, а следом за ней перемещаются менее дифференцированные клетки. Далее эритробласт вступает в контакт с эндотелием ближайшего

синуса, проходит через его стенку и попадает в общий кровоток. Ядро при этом выталкивается и фагоцитируется макрофагами.

Регуляция. Интенсивность эритропоэза контролирует эритропоэтин. Отличия BFU-E от CFU-E состоят в том, что первые реагируют на интерлейкин ИЛ-3, но слабо реагируют на эритропоэтин, тогда как пролиферация и дифференцировка CFU-E зависит от эритропоэтина. На более поздних стадиях дифференцировки эритропоэтин в основном предотвращает апоптоз и поддерживает выживание. Основным стимул для выработки эритропоэтина — гипоксия, запускающая синтез эритропоэтина в почке. Эритропоэтин выходит в кровь и поступает в костный мозг, где стимулирует размножение и дифференцировку CFU-E.

Процесс дифференцировки проэритробластов до эритроцитов сильно зависит от железа. Это железо поступает в основном из гемоглобина при разрушении старых эритроцитов макрофагами. Макрофаги накапливают железо в составе ферритина. Основное депо железа — гепатоциты. Гепатоциты продуцируют гепсидин, который не позволяет макрофагам отдать железо в кровь, связываясь с ферропортином (транспортный белок плазмы) на мембране макрофага и запуская его разрушение.

ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗ

При развитии гранулоцита можно выделить 6 морфологически различимых стадий (рисунок 34): миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоцит. Специфические гранулы появляются на стадии миелоцитов; с этого момента клетки называют в соответствии с типом образующихся из них зрелых гранулоцитов. Клеточные деления прекращаются на стадии метамиелоцита.

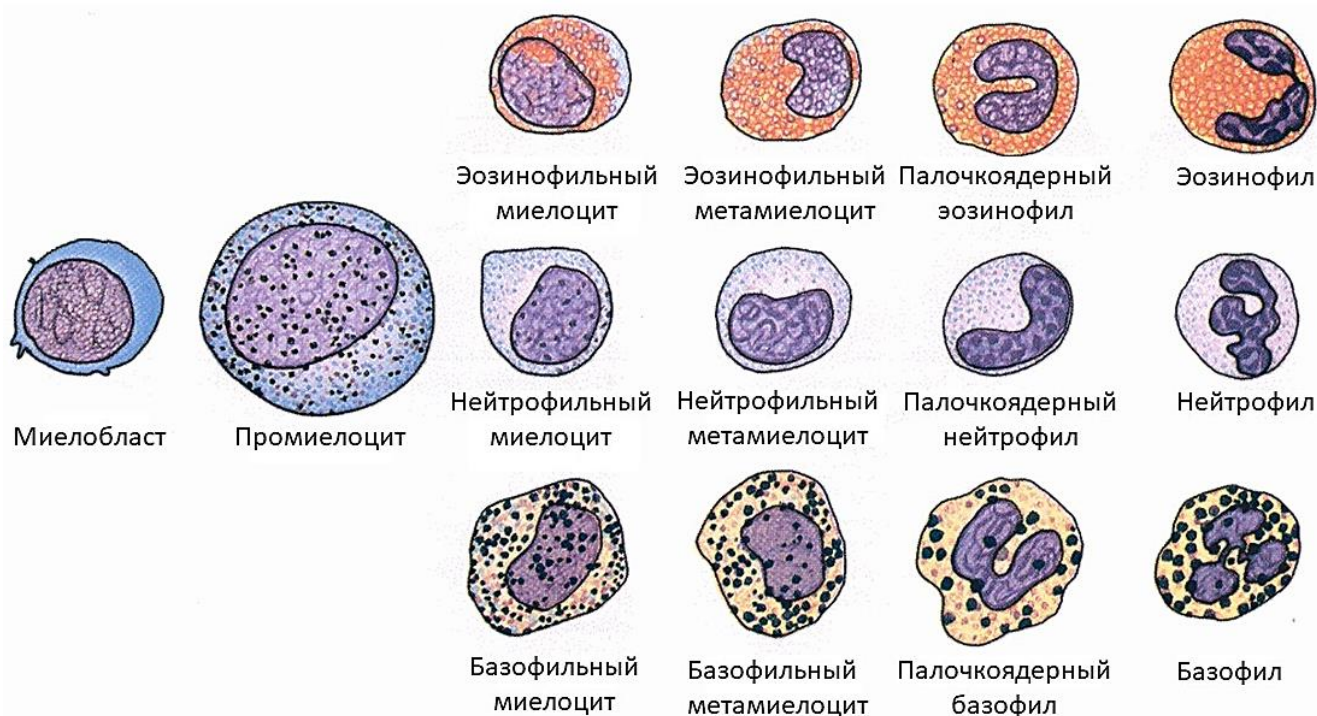


Рисунок 34. Гранулоцитопоэз. В ходе дифференцировки предшественников гранулоцитов выделяют: миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоцит. По мере дифференцировки уменьшаются размеры клетки, появляются гранулы в цитоплазме, уплотняется ядро и изменяется его форма (от округлой к сегментированной) (Gartner LP, 1993)

Миелобласт образуется на самой ранней стадии гранулоцитопоэза. Это малодифференцированная клетка диаметром около 15 мкм. Миелобласты содержат крупное округлое ядро и 1–3 ядрышка. Цитоплазма лишена гранул и более базофильна, чем у их колониеобразующих единиц.

Промиелоцит. Миелобласты дают начало промиелоцитам — крупным клеткам (15–24 мкм), содержащим более конденсированный хроматин. Округлое ядро расположено эксцентрично.

Цитоплазма базофильнее и содержит азурофильные гранулы. По мере деления и созревания клеток количество азурофильных гранул уменьшается.

Миелоцит. Размеры клетки меньше (10–16 мкм), появляется значительное количество специфических гранул, что позволяет различить 3 типа миелоцитов: нейтрофильный, эозинофильный и базофильный. Образование и накопление гранул продолжается в течение последующих трёх клеточных делений. Ядро постепенно приобретает бобовидную форму, хроматин становится конденсированнее.

Метамиелоцит. В результате делений миелоцитов образуются нейтрофильный, эозинофильный и базофильный метамиелоциты. Размеры этих клеток ещё меньше (10–12 мкм); содержание специфических гранул больше, чем на предыдущей стадии. В ядре появляются глубокие вырезки, хроматин ещё более конденсирован. Способность к митозу утрачивается.

Палочкоядерный гранулоцит. Метамиелоциты дифференцируются в палочкоядерные гранулоциты — клетки, непосредственно предшествующие зрелым формам. Их размер составляет 10–12 мкм, ядро имеет подковообразную форму. Эти клетки уже могут выходить в кровоток и составляют 3–5% общего количества циркулирующих лейкоцитов.

Сегментоядерный гранулоцит. Палочкоядерные гранулоциты дифференцируются в зрелые формы — сегментоядерные. По мере дифференцировки ядро сегментируется и содержит плотный хроматин.

МОНОЦИТОПОЭЗ

Моноциты и гранулоциты имеют общую клетку-предшественницу — колониеобразующую единицу гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM), образующуюся из полипотентной клетки-предшественницы миелопоэза (CFU-GEMM). CFU-S → CFU-GEMM → CFU-GM → CFU-M → монобласт → промоноцит → моноцит.

При развитии моноцитов выделяют две стадии — монобласт и промоноцит. До достижения стадии зрелого моноцита клетки проходят три деления. Постепенно уменьшается размер клеток, и появляется углубление в ядре. Все зрелые моноциты покидают костный мозг вскоре после формирования. Примерно двое суток моноциты находятся в кровотоке, а затем мигрируют в ткани.

ТРОМБОЦИТОПОЭЗ

Тромбоцитам дают начало самые крупные (30–100 мкм) клетки костного мозга — мегакариоциты. Последовательность стадий: CFU-blast → CFU-GEMM → CFU-Meg → мегакариобласт → мегакариоцит → тромбоциты.

Мегакариобласт — предшественник мегакариоцита. Эта клетка — потомок унипотентной клетки-предшественницы мегакариоцитов (CFU-Meg), берущей начало от полипотентной клетки-предшественницы миелопоэза (CFU-GEMM).

Мегакариоцит. Из мегакариобласта образуется очень крупная клетка с полиплоидным и дольчатым ядром — мегакариоцит. В цитоплазме мегакариоцита появляются гранулы, в дальнейшем формируются везикулы и развитая система демаркационных мембран, по которым в дальнейшем происходит отделение тромбоцитов. В костном мозге мегакариоцит, находясь вблизи синусоидного капилляра, может образовать протромбоцитарную псевдоподию, проникающую через стенку синуса в его просвет, от которой происходит отделение тромбоцитов.

ЛИМФОЦИТОПОЭЗ

Из стволовой кроветворной клетки (CFU-blast) происходит полипотентная клетка-предшественница лимфоцитопоэза (CFU-Ly). В-лимфоциты образуются в костном мозге, созревание Т-лимфоцитов происходит в тимусе. При образовании лимфоцитов выделяют две стадии — лимфобласт и пролимфоцит. Лимфобласт намного крупнее зрелого лимфоцита. Главная особенность лимфоцитопоэза — постепенное и значительное уменьшение клеточного объёма. Однако, многие циркулирующие лимфоциты реагируют на антигенную стимуляцию увеличением объёма клетки, приобретая морфологию лимфобласта. В отличие от других клеток крови, лимфоциты могут пролиферировать и вне костного мозга. Это происходит в тканях иммунной системы в ответ на стимуляцию.

ФАКТОРЫ ГЕМОПОЭЗА

Образование клеток крови стимулируют гемопоэтические факторы роста — фактор стволовых клеток (SCF), колониестимулирующие факторы (CSF) (Colony Stimulating Factor), интерлейкины, эритропоэтин, лептин, тромбопоэтин. На кроветворение влияют фолиевая кислота и витамин В₁₂, участвующие в синтезе ДНК в ходе массового образования новых клеток крови. Дифференцировку кроветворных клеток контролируют факторы транскрипции.

Факторы транскрипции — функционируют с ранних стадий развития и регулируют экспрессию генов кроветворных клеток. **SCL** — фактор транскрипции в стволовых кроветворных клетках, предшественниках эритроцитов, мегакариоцитов. **NF-E2** активирует транскрипцию α- и β-глобинов, ферментов синтеза гема (порфобилиноген дезаминаза и феррохелатаза) в клетках эритроидного ряда.

Факторы транскрипции GATA — связывающиеся с ДНК белки, узнающие последовательность GATA. GATA1 (синонимы NF-E1, NF-1, Ery-1, GF-1) поддерживает нормальный эмбриональный и постнатальный гемопоэз, в том числе процессы пролиферации и дифференцировки развивающихся клеток крови; экспрессируется в эритроидных клетках, мегакариоцитах, эозинофилах. GATA1 необходим для выживаемости клеток эритроидного ряда. Одним из генов-мишеней GATA1 является ген *Bcl-xL*, кодирующий антиапоптозный белок. GATA1 активирует транскрипцию рецептора эритропоэтина EpoR, а также регулирует экспрессию ряда генов, кодирующих ферменты, необходимые для синтеза гема (*Ala-S*, *Ala-D*, *Pbg-D*).

Фолиевая кислота и витамин В₁₂. При массовом образовании новых клеток крови активно синтезируется ДНК. Фолаты в качестве кофермента участвуют в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. Витамин В₁₂ деметилирует фолаты, предотвращая их выход из клеток; участвует в синтезе ДНК. Для всасывания витамина В₁₂ в кишечнике необходим внутренний фактор Касла, синтезируемый париетальными клетками желудка. Фактор связывает витамин В₁₂ и защищает его от разрушения ферментами. Из эпителия кишечника витамин В₁₂ с помощью транскобаламина II переносится в костный мозг и в печень (для запасания). Транскобаламин II вырабатывают эпителиальные клетки кишечника.

Вопросы для самоконтроля

1. Этапы эмбрионального гемопоэза
2. Гемангиобласты: происхождение, пути дифференцировки
3. Строение костного мозга, его функции
4. Понятие о гемопоэтической стволовой клетке, ее свойства
5. Клеточные партнеры в нише гемопоэтической стволовой клетки
6. Стадии гранулоцитопоэза и их характеристика
7. Гистогенетический ряд эритропоэза
8. Гуморальная регуляция гемопоэза (кроветворения): факторы и источники
9. Эритробластный островок: строение, клеточный состав, функциональное значение
10. Роль макрофагов костного мозга в эритропоэзе

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ. ГЕМОПОЭЗ

Цель занятия – изучить строение красного костного мозга как центрального органа кроветворения. Изучить свойства гемопоэтической стволовой клетки и этапы ее дифференцировки.

Задачи занятия:

1. получить представление о гемопоэтической стволовой клетке
2. уяснить этапы эмбрионального кроветворения
3. рассмотреть стадии образования эритроцитов
4. разобрать стадии формирования гранулоцитов
5. усвоить особенности образования кровяных пластинок
6. идентифицировать на мазке миелобласты, миелоцит и метамиелоцит эозинофильный, ортохроматофильный эритробласт, мегакариоцит. Зарисовать клетки
7. получить представление о строении красного костного мозга как кроветворном органе.

Студент должен знать:

1. эмбриональное кроветворение
2. строение костного мозга
3. свойства гемопоэтической кроветворной клетки
4. эритропоэз
5. гранулоцитопоэз, моноцитопоэз, тромбоцитопоэз
6. основные факторы, регулирующие кроветворение.

Форма текущего контроля: устный опрос, тестирование.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

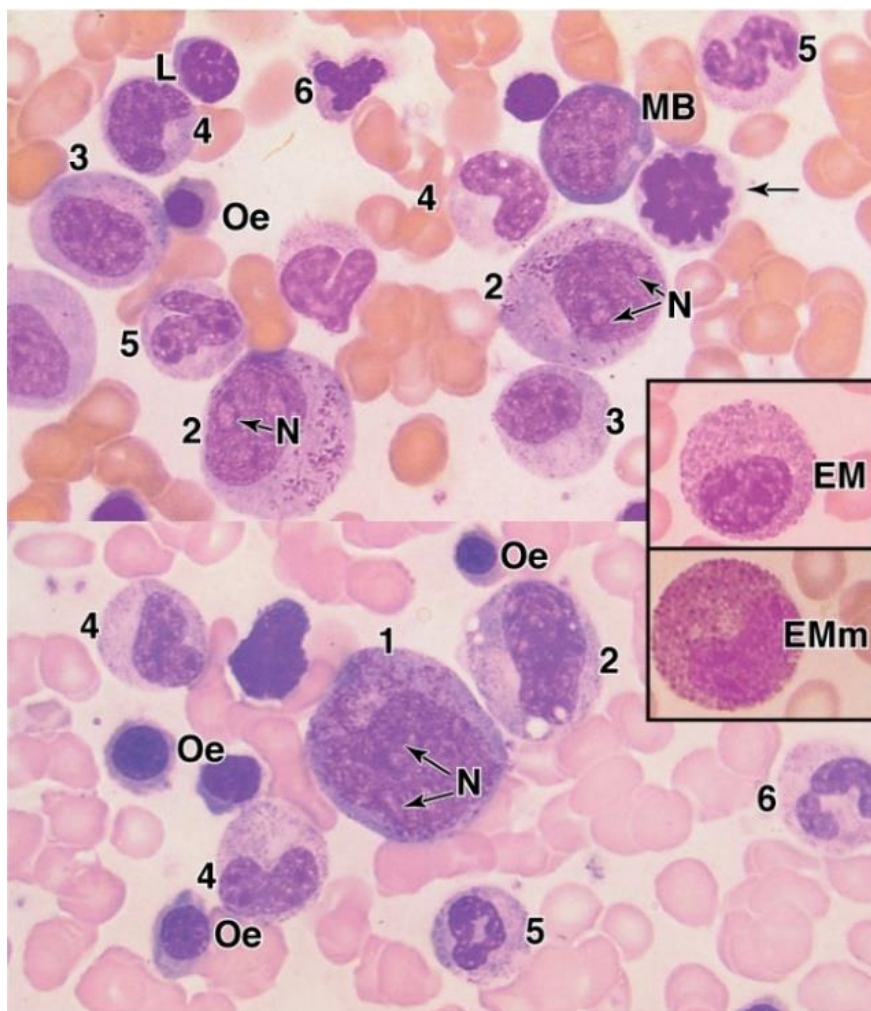


Рисунок 35. Костный мозг. MB – миелобласт, 1 – промиелоцит, 2 – миелоцит, 3 – поздний миелоцит, 4 – метамиелоцит, 5 – палочкоядерные клетки, 6 – сегментоядерные нейтрофилы, N – ядро, EM – эозинофильные миелоциты, EMm – метамиелоциты, Oe – ортохроматофильные эритробласты, L – малые лимфоциты. Стрелки указывают на делящиеся клетки (Mescher A.L., 2013).

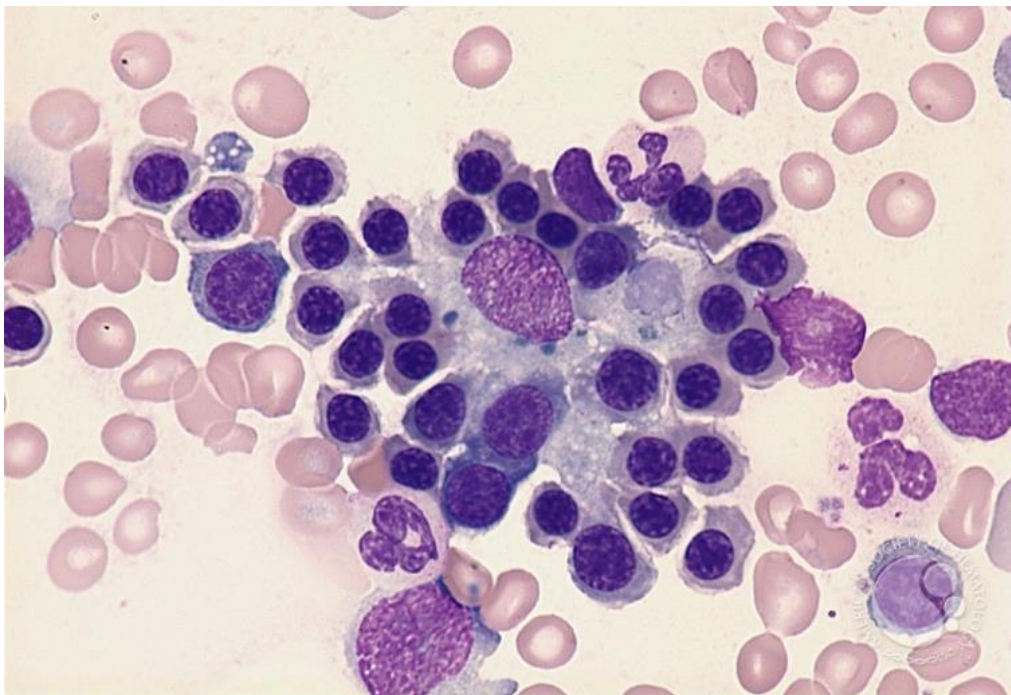


Рисунок 36. Эритробластный островок в костном мозге. Основу островка составляет макрофаг. По периферии макрофага расположены клетки эритроидного ряда (Maslak P., 2008).

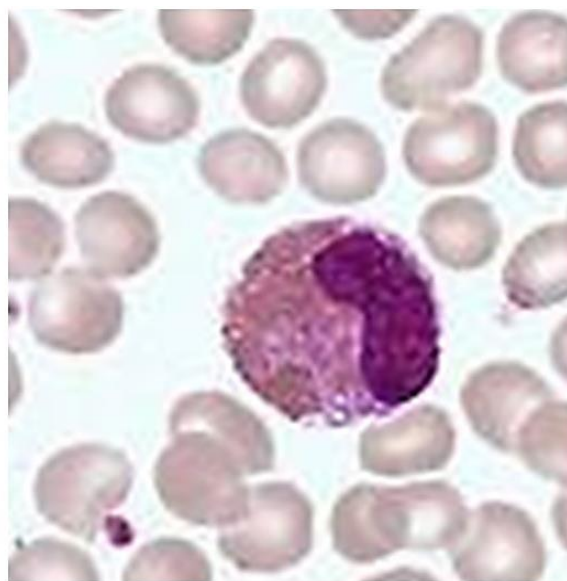
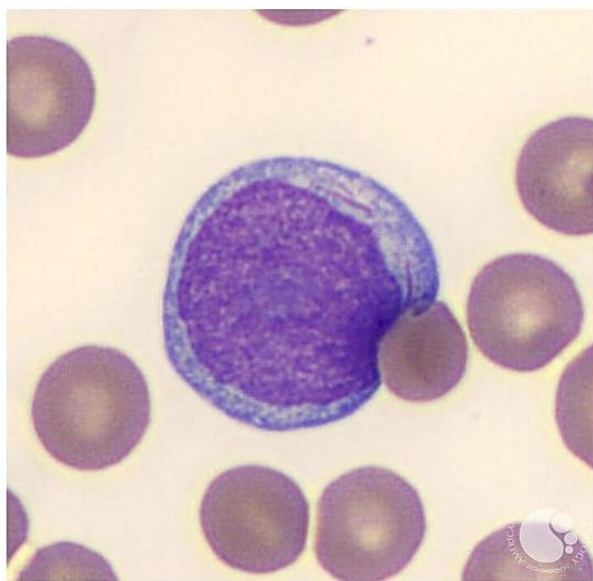


Рисунок 37. Клетки-предшественницы гранулоцитов. Миелобласт (слева) и эозинофильный метамиелоцит (справа) (<https://imagebank.hematology.org>; <https://tse2.mm.bing.net>)

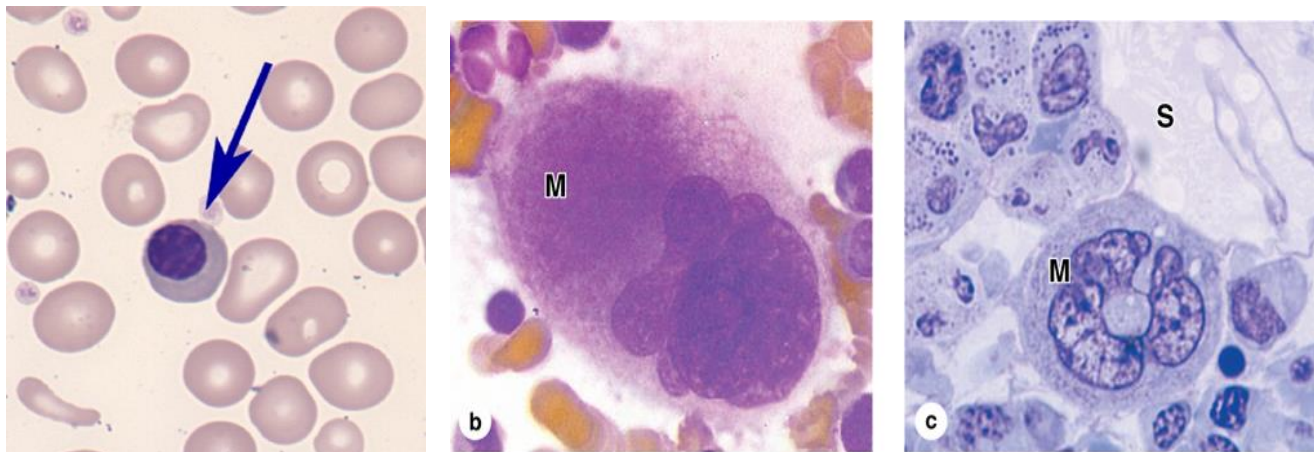


Рисунок 38. Клетки-предшественницы эритропоэза и тромбоцитопоэза. Слева – нормобласт (указан стрелкой); М – мегакариоцит; S – синусоид (<https://imagebank.hematology.org>; Mescher A.L. , 2013)

Препарат 1. Мазок костного мозга (рисунок 35, рисунок 36, рисунок 37, рисунок 38)

Преобладают ядерные формы развивающихся клеток крови. Клетки одной линии группируются вместе, образуя гемопоэтические островки.

Миелобласт — крупная клетка с эксцентрично расположенным ядром. Базофильное (светлосинее) ядро имеет округлую или овальную форму. Цитоплазма слегка базофильна, бледно-голубая.

Эозинофильный метамиелоцит — клетка размером 14–16 мкм. Ядро бобовидное, интенсивно окрашено. Цитоплазма заполнена крупными оксифильными (розово-красными) гранулами.

Нормобласт (оксихроматофильный эритробласт). Размер клетки практически такой же, как у эритроцита. Цитоплазма клетки окрашивается кислыми красителями и имеет желтоваторозовый цвет. Округлое базофильное ядро уплотнено.

Мегакариоцит. Очень крупная клетка (десятки мкм). Ядро крупное и дольчатое (*лапчатое*). Хроматин распределён диффузно. Цитоплазма слабо базофильна и содержит мелкую зернистость. Характерно наличие псевдоподий.

Тестовые задания

Выберите одно правильное утверждение:

1. Сетеподобные структуры в цитоплазме ретикулоцита:

- А) остатки рибосом и РНК
- Б) ДНК
- В) промежуточные филаменты
- Г) микротрубочки
- Д) микрофиламенты

2. Эмбриональное кроветворение начинается в:

- А) желточном мешке
- Б) тимусе
- В) селезенке
- Г) печени
- Д) костном мозге

3. Гистологическое исследование мазка красного костного мозга выявило значительное уменьшение количества мегакариоцитов. Какое количество форменных элементов будет снижено в периферической крови?

- А) нейтрофилов
- Б) эритроцитов
- В) эозинофилов
- Г) тромбоцитов

Д) лимфоцитов

4. На препарате красного костного мозга определяются крупные клетки с дольчатым полиплоидным ядром, расположенные в тесном контакте с синусоидными капиллярами. Укажите форменные элементы крови, которые образуются из этих клеток:

- А) Лимфоциты
- Б) Эритроциты
- В) Нейтрофилы
- Г) Моноциты
- Д) Тромбоциты

5. Основное место эритропоэза, гранулоцитопоэза и тромбоцитопоэза у взрослого:

- А) Селезенка
- Б) Лимфатический узел
- В Печень
- Г) Тимус
- Д) Красный костный мозг

6. У новорожденного врожденная гипоплазия (недоразвитие) тимуса. Какой вид гемопоэза будет нарушен?

- А). Лимфоцитопоэз
- Б) Гранулоцитопоэз
- В) Эритроцитопоэз
- Г) Моноцитопоэз
- Д) Мегакарицитопоэз

Ситуационные задачи

1. У здорового пятимесячного ребенка общий анализ крови обнаружил, что содержание эритроцитов ($3,9 \times 10^{12}/л$) ниже, чем у взрослого. Как можно объяснить данные анализа крови?

2. Уже более 60 лет трансплантация стволовых кроветворных клеток (СКК) является успешным методом лечения гематологических злокачественных новообразований, иммунодефицитов и нарушений кроветворения. Из каких тканей получают СКК для трансплантации?

3 На препарате костного мозга видны самые крупные полиплоидные клетки, принадлежащие к двум разным клеточным типам. Назовите эти клетки и признаки, по которым их можно различить.

4 Частым осложнением хронических заболеваний почек является развитие анемии. С чем связано развитие анемии?

5 Миелолейкозы – большая группа онкологических заболеваний крови – характеризуются образованием злокачественных клонов предшественников лейкоцитов. Биопсию какой структуры забирают для диагностики заболевания?

6 После операции у пациента общий анализ крови выявил повышенное содержание (более 2%) ретикулоцитов. Какое послеоперационное осложнение следует заподозрить у пациента?

Темы докладов, презентаций, рефератов

- 1. А.А. Максимов – основоположник теории кроветворения
- 2. Ниша стволовой кроветворной клетки
- 3. Кровезаменители и их применение в трансфузиологии
- 4. Стволовая клетка крови, ее свойства и использование в медицине
- 5. Эритропоэз и его регуляция, особенности эритропоэза при гипоксии
- 6. Эритропоэтин: образование, значение в норме, использование в медицине
- 7. Факторы кроветворения: образование, значение в развитии клеток крови, применение в клинике
- 8. Врожденные дефекты адгезии и агрегации тромбоцитов
- 9. Ауто- и аллотрансплантация костного мозга

Основная литература:

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 4, 5) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература:

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Гл 4. 5) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

Рекомендуемая литература:

Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.

Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.

Регенеративная медицина : учебник / под ред. П. В. Глыбочко, Е. В. Загайновой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 456 с. - ISBN 978-5-9704-7535-5, DOI: 10.33029/9704-7535-5-REG-2023-1-456. - Электронная версия доступна на сайте ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970475355.html> - Текст: электронный

ТЕМА 7.2. РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Лекция 1. РАЗВИТИЕ И СТРОЕНИЕ СЕРДЦА

Кровь выполняет свои функции, находясь в постоянном движении в кровеносных сосудах. Движение крови в сосудах обусловлено сокращениями сердца. Сердце и сосуды образуют замкнутую разветвлённую сеть — сердечно-сосудистую систему.

СЕРДЦЕ

РАЗВИТИЕ

Сердце закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития. В мезенхиме между энтодермой и висцеральным листком спланхнотома образуются две эндокардиальные трубки, выстланные эндотелием. Эти трубки — зачаток эндокарда. Трубки растут и окружаются висцеральным листком спланхнотома. Эти участки спланхнотома утолщаются и дают начало миоэпикардиальным пластинкам. По мере смыкания кишечной трубки обе закладки сердца сближаются и срастаются. Теперь общая закладка сердца (сердечная трубка) имеет вид двухслойной трубки. Из эндокардиальной её части развивается эндокард, а из миоэпикардиальной пластинки — миокард и эпикард.

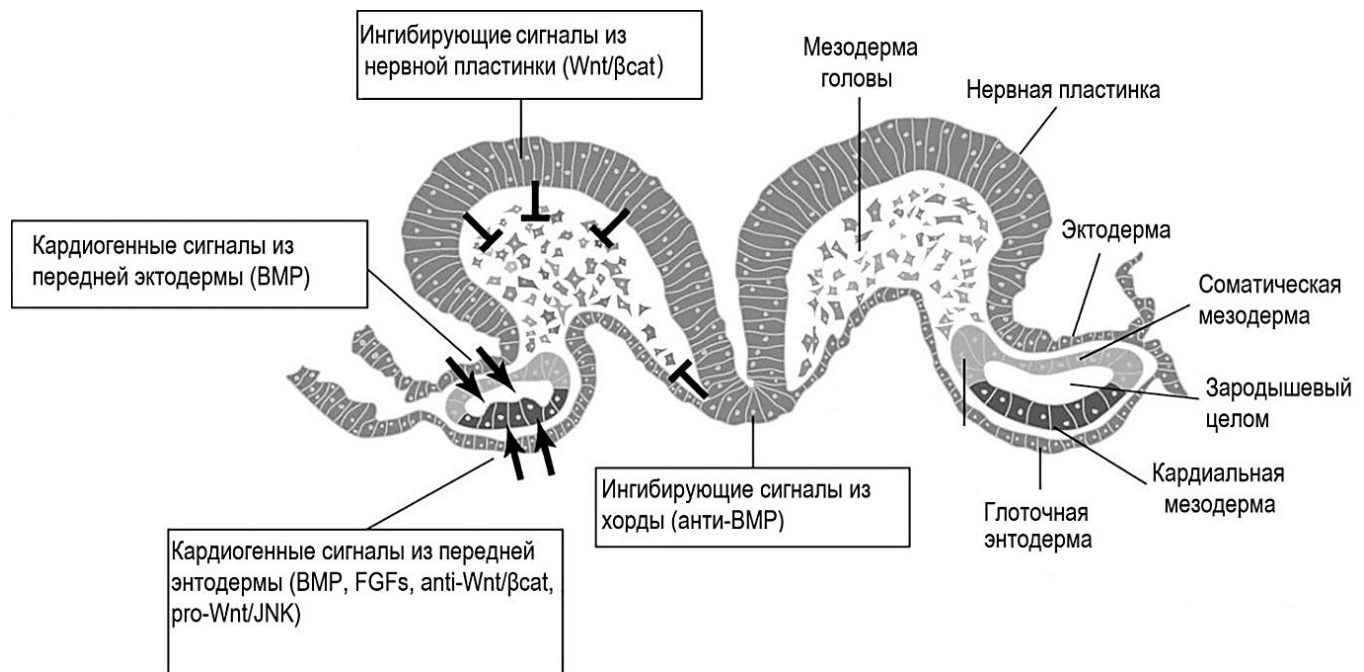


Рисунок 39. Кардиогенез. Сердце закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития. В мезенхиме между энтодермой и висцеральным листком спланхнотома образуются две эндокардиальные трубки, выстланные эндотелием. Эти трубки — зачаток эндокарда. Трубки растут и окружаются висцеральным листком спланхнотома. Эти участки спланхнотома утолщаются и дают начало миоэпикардиальным пластинкам. По мере смыкания кишечной трубки обе закладки сердца сближаются и срастаются. Теперь общая закладка сердца (сердечная трубка) имеет вид двухслойной трубки. Из эндокардиальной её части развивается эндокард, а из миоэпикардиальной пластинки — миокард и эпикард. BMP — морфогенетический белок кости, FGFs — факторы роста фибробластов, Wnt/βcat — сигнальный каскад Wnt/beta катенин, Wnt/JNK — сигнальный каскад WNT/c-Jun N-terminal kinase (www.fmed.uba.ar Facultad de Medicina UBA)

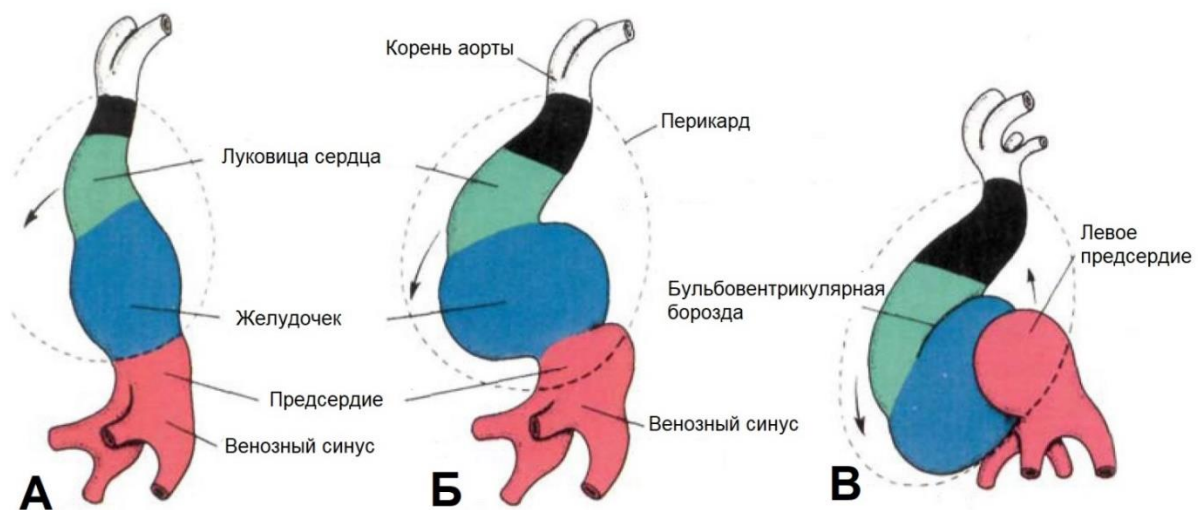


Рисунок 40. Кардиогенез. S-образная сердечная трубка. В течение 24–26 суток первичная сердечная трубка быстро удлинняется и приобретает S-образную форму. Это оказывается возможным благодаря локальным изменениям формы клеток сердечной трубки. На этом этапе отчётливо выделяются следующие отделы зачатка сердца: венозный синус — камера на каудальном конце сердца, в неё впадают крупные вены. Краниальнее венозного синуса располагается расширенная часть сердечной трубки, образующая область предсердия. Из луковицы сердца развивается правый желудочек. Корень аорты расположен между левым желудочком и аортой, является продолжением выносящего тракта левого желудочка и функционирует как каркас аортального клапана. Из средней изогнутой части сердечной трубки развивается желудочек сердца. Желудочковая петля изгибается в каудальном направлении (А), что перемещает будущий желудочек, находившийся краниальнее

предсердия, в дефинитивное положение (Б, В). Область сужения желудочка и его перехода в артериальный ствол — конус. Между предсердием и желудочком просматривается отверстие — атриовентрикулярный (АВ) канал (Sadler 2005)

Сердце закладывается на 3-й неделе внутриутробного развития. В мезехиме между энтодермой и висцеральным листком спланхнотома образуются две эндокардиальные трубки, выстланные эндотелием (рисунок 39). Эти трубки — зачаток эндокарда. Трубки растут и окружаются висцеральным листком спланхнотома. Эти участки спланхнотома утолщаются и дают начало миоэпикардиальным пластинкам. Позднее обе закладки сердца сближаются и срастаются. Теперь общая закладка сердца (сердечная трубка) имеет вид двухслойной трубки. Из эндокардиальной её части развивается эндокард, а из миоэпикардиальной пластинки — миокард и эпикард. Мигрирующие из нервного гребня клетки участвуют в формировании выносящих сосудов и клапанов сердца. В течение 24–26 суток первичная сердечная трубка быстро удлиняется и приобретает S-образную форму (рисунок 40).

СТРОЕНИЕ

Стенка сердца состоит из трёх оболочек: эндокард, миокард и эпикард.

Эндокард

Эндокард — аналог t.intima сосудов — выстилает полости сердца. В желудочках он тоньше, чем в предсердиях. Внутренний слой эндокарда представлена эндотелием – плоскими полигональными эндотелиальными клетками, расположенными на базальной мембране. Снаружи от эндотелия расположен мышечно-эластический слой, содержащий ГМК, коллагеновые и эластические волокна. Наружная часть эндокарда (наружный соединительнотканый слой) состоит из волокнистой соединительной ткани. Здесь можно встретить островки жировой ткани, мелкие кровеносные сосуды, нервные волокна.

Миокард

Миокард образуют кардиомиоциты, миоциты проводящей системы, секреторные (эндокринные) кардиомиоциты, поддерживающая рыхлая волокнистая соединительная ткань, коронарные сосуды. Эндокринная функция кардиомиоцитов — синтез и секреция натриуретических факторов, включая атриопептин. Кардиомиоциты расположены между элементами рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей многочисленные кровеносные капилляры бассейна венечных сосудов и терминальные ветвления двигательных аксонов нервных клеток вегетативного отдела нервной системы.. Различают рабочие, атипичные и секреторные кардиомиоциты.

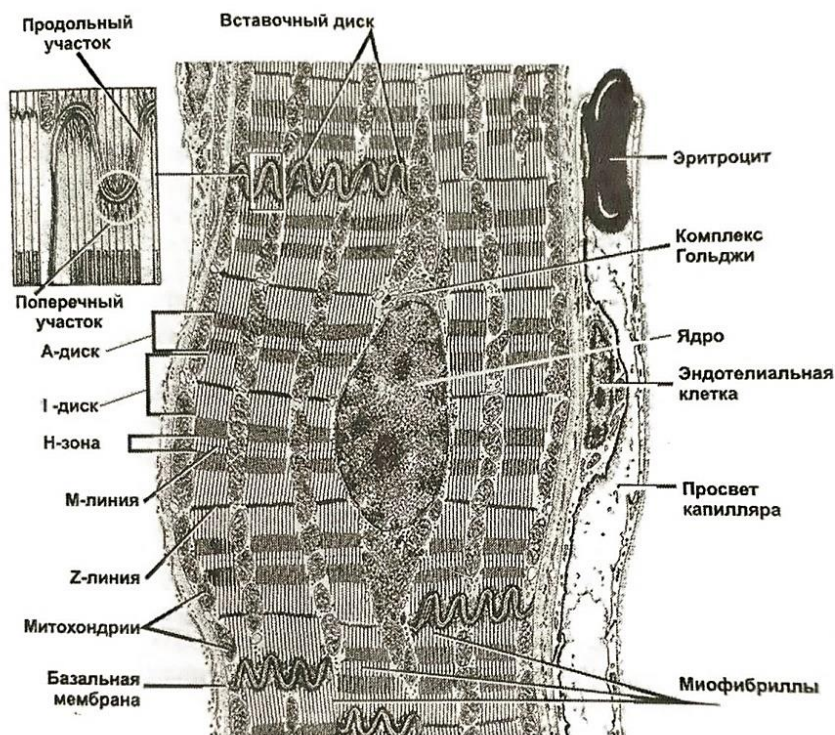


Рисунок 41. Рабочий кардиомиоцит. На врезке – область вставочного диска (из Гистология, 2016)

Рабочие кардиомиоциты (рисунок 41) — морфо-функциональные единицы сердечной мышечной ткани — имеют цилиндрическую ветвящуюся форму диаметром около 15 мкм. Клетки содержат миофибриллы и ассоциированные с ними цистерны саркоплазматического ретикулума (депо Ca^{2+}), центрально расположенные одно или два ядра. Рабочие кардиомиоциты при помощи межклеточных контактов (вставочные диски) объединены в так называемые сердечные мышечные волокна — функциональный синцитий (совокупность кардиомиоцитов в пределах каждой камеры сердца). Организация миофибрилл и саркомеров в кардиомиоцитах такая же, что и в скелетном мышечном волокне (см. материалы модуля «Опорно-двигательный аппарат»). Одинаков и механизм взаимодействия тонких и толстых нитей при сокращении. Т-трубочки в кардиомиоцитах проходят на уровне Z-линий; каждая Т-трубочка контактирует только с одной терминальной цистерной саркоплазматической сети, формируя диады. Митохондрии расположены параллельными рядами между миофибриллами.

Вставочные диски. На концах контактирующих кардиомиоцитов имеются интердигитации (пальцевидные выпячивания и углубления). Вырост одной клетки плотно входит в углубление другой. На конце такого выроста (поперечный участок вставочного диска) сконцентрированы контакты двух типов: десмосомы и промежуточные. На боковой поверхности выроста (продольный участок вставочного диска) имеется множество щелевых контактов (nexus, нексус). Щелевые контакты — межклеточные ионные каналы, позволяющие возбуждению перескакивать от кардиомиоцита к кардиомиоциту.

Атипичные кардиомиоциты образуют синусно-предсердный узел, предсердно-желудочковый узел (АВ-узел), предсердно-желудочковый ствол (АВ-ствол). Клетки АВ-ствола (пучок Гиса) и ножек пучка Гиса переходят в волокна Пуркинье. Клетки проводящей системы при помощи десмосом и щелевых контактов формируют волокна. Назначение атипичных кардиомиоцитов — автоматическая генерация импульсов и их проведение к рабочим кардиомиоцитам.

Синусно-предсердный узел — номотопный водитель ритма, определяет автоматию сердца (главный водитель ритма), генерирует 60–90 импульсов в минуту.

Предсердно-желудочковый узел. При патологии синусно-предсердного узла его функция переходит к АВ-узлу (частота генерации импульсов — 40–50 в минуту).

Предсердно-желудочковый пучок Гиса состоит из ствола, правой и левой ножек. Левая ножка распадается на переднюю и заднюю ветви. Скорость проведения по пучку Гиса — 1–1,5 м/с (в рабочих кардиомиоцитах возбуждение распространяется со скоростью 0,5–1 м/с), частота генерации импульсов — 30–40 в минуту.

Секреторные кардиомиоциты. Атриопептин и т.н. натриуретический фактор мозга синтезируют кардиомиоциты правого предсердия, кардиомиоциты желудочков сердца у плода и в послеродовом периоде, кардиомиоциты желудочков сердца при его гипертрофии, а также некоторые нейроны ЦНС. Натриуретические пептиды — мощные гипотензивные факторы. Клетки-мишени: клетки почечных телец, клетки собирательных трубочек почки, клетки клубочковой зоны коры надпочечников, ГМК сосудов. Функции натриуретических факторов — контроль объема внеклеточной жидкости и гомеостаза электролитов. Атриопептин угнетает синтез альдостерона, секрецию ренина и вазопрессина; оказывает сильное сосудорасширяющее воздействие на крупные сосуды и вызывает умеренное — на коронарные сосуды.

Эпикард

Эпикард — висцеральный листок перикарда, образован тонким слоем соединительной ткани, срастающейся с миокардом. Свободная поверхность покрыта мезотелием. Перикард. Его основу составляет соединительная ткань с многочисленными эластическими волокнами. Поверхность перикарда выстлана мезотелием.

ИННЕРВАЦИЯ

Работу сердца контролируют сердечные центры продолговатого мозга и моста через парасимпатические и симпатические волокна, которые влияют на частоту сокращений (хронотропное действие), силу сокращений (инотропное действие) и скорость предсердно-желудочкового проведения (дромотропное действие). Холинергические и адренергические (преимущественно безмиелиновые) волокна образуют в стенке сердца несколько нервных сплетений, содержащих внутрисердечные ганглии. Скопления ганглиев в основном сосредоточены

в стенке правого предсердия и в области устьев полых вен. В целом стимуляция симпатических нервов увеличивает частоту спонтанной деполяризации мембран водителей ритма, облегчает проведение импульса в волокнах Пуркинье и увеличивает частоту и силу сокращения рабочих кардиомиоцитов. Стимуляция парасимпатических нервов, наоборот, уменьшает частоту генерации импульсов пейсмекерами, снижает скорость проведения импульса в волокнах Пуркинье и уменьшает силу и частоту сокращения миокарда.

Парасимпатическая иннервация. Преганглионарные парасимпатические волокна для сердца проходят в составе блуждающего нерва с обеих сторон. Волокна правого блуждающего нерва иннервируют правое предсердие и образуют густое сплетение в области синусно-предсердного узла. Волокна левого блуждающего нерва подходят преимущественно к предсердно-желудочковому узлу. Поэтому правый блуждающий нерв влияет главным образом на частоту сокращений, а левый — на предсердно-желудочковое проведение. Желудочки имеют менее выраженную парасимпатическую иннервацию. Внутрисердечные нейроны почти все холинергические (парасимпатические). На них, а также на МИФ-клетках, заканчиваются терминали холинергических аксонов блуждающего нерва. Отростки нейронов внутрисердечных ганглиев также вступают в контакт с МИФ-клетками.

Эффекты. Под действием парасимпатических волокон сила сокращений предсердий уменьшается (отрицательный инотропный эффект), снижается частота сокращений сердца (отрицательный хронотропный эффект) и увеличивается предсердно-желудочковая задержка проведения — отрицательный дромотропный эффект (вплоть до полной преходящей предсердно-желудочковой блокады).

Симпатическая иннервация. Преганглионарные симпатические волокна для сердца идут от боковых рогов верхних грудных сегментов спинного мозга. Постганглионарные адренергические волокна образованы аксонами нейронов ганглиев симпатической нервной цепи (звёздчатый и отчасти верхний шейный симпатические узлы). Они подходят к органу в составе нескольких сердечных нервов и равномерно распределяются по всем отделам сердца. Терминальные ветви пронизывают миокард, сопровождают коронарные сосуды и подходят к элементам проводящей системы. Миокард предсердий имеет более высокую плотность адренергических волокон. Каждый пятый кардиомиоцит желудочков снабжается адренергической терминалью, заканчивающейся на расстоянии 50 мкм от плазмолеммы кардиомиоцита.

Эффекты. Под действием симпатических волокон сила сокращений предсердий и желудочков увеличивается (положительный инотропный эффект), возрастает частота сокращений сердца (положительный хронотропный эффект), укорачивается интервал между сокращениями предсердий и желудочков (положительный дромотропный эффект).

Афферентная иннервация. Чувствительные нейроны ганглиев блуждающих нервов и спинномозговых узлов (C₈–Th₆) образуют свободные и инкапсулированные нервные окончания в стенке сердца. Афферентные волокна проходят в составе блуждающих и симпатических нервов.

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Кардиомиоциты имеют α_1 -адренорецепторы, β -адренорецепторы, м-холинорецепторы. α_1 -Адренорецепторы. Поддержание силы сокращения. β -Адренорецепторы. Увеличение частоты и силы сокращения. м-Холинорецепторы. Уменьшение частоты и силы сокращения.

Коронарные сосуды. Симпатические влияния почти всегда приводят к увеличению коронарного кровотока. α_1 -Адренорецепторы и β -адренорецепторы неравномерно распределены по коронарному руслу. α_1 -Адренорецепторы присутствуют в ГМК сосудов крупного калибра, их стимуляция вызывает сужение артериол и вен сердца. β -Адренорецепторы чаще встречаются в мелких коронарных артериях. Стимулирование β -адренорецепторов расширяет артериолы.

КАРДИОГЕННАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА ВО ВЗРОСЛОМ ОРГАНИЗМЕ

Новорожденные могут восстанавливать сердечную мышцу после повреждения, главным образом, за счет пролиферации кардиомиоцитов. Эта способность утрачивается вскоре после рождения. Сердце взрослого человека не обладает надежным эндогенным механизмом для восстановления сердечной функции после повреждения; поэтому способность к регенерации и восстановлению

поврежденного миокарда остается важнейшим приоритетом в лечении сердечной недостаточности. Эффективное накопление большого количества функционирующих кардиомиоцитов, способных к интеграции в поврежденный миокард, представляет собой сложную задачу. Возможность прямого перепрограммирования фибробластов в кардиомиоцитоподобные клетки как *in vitro*, так и *in vivo* открывает большие перспективы для решения этой проблемы. В этом направлении особое внимание уделено использованию ключевых факторов транскрипции и кардиогенных генов, а также других биологических молекул, таких как малые молекулы, цитокины, некодирующие РНК и эпигенетические модификаторы, для повышения эффективности репаративного кардиомиогенеза. Таким образом, хотя взрослое сердце действительно содержит стволовые клетки с регенеративным потенциалом, дальнейшие исследования имеют решающее значение для понимания их возможностей и трансляции этих результатов в эффективные методы лечения заболеваний сердца.

Вопросы для самоконтроля

1. Строение стенки сердца
2. Кардиомиогенез
3. Кардиомиоциты, классификация, структура и функция
4. Клеточные элементы проводящей системы сердца, пейсмейкеры и атипичные кардиомиоциты
5. Секреторные кардиомиоциты, локализация, структура, функция
6. Атриопептин, источники, мишени, эффекты
7. Нервная и гуморальная регуляция гладкомышечных клеток коронарных сосудов
8. Возможности репаративной регенерации миокарда

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 1. РАЗВИТИЕ И СТРОЕНИЕ СТЕНКИ СЕРДЦА

Цель занятия

Получить представление о развитии и строении сердца

Задачи занятия

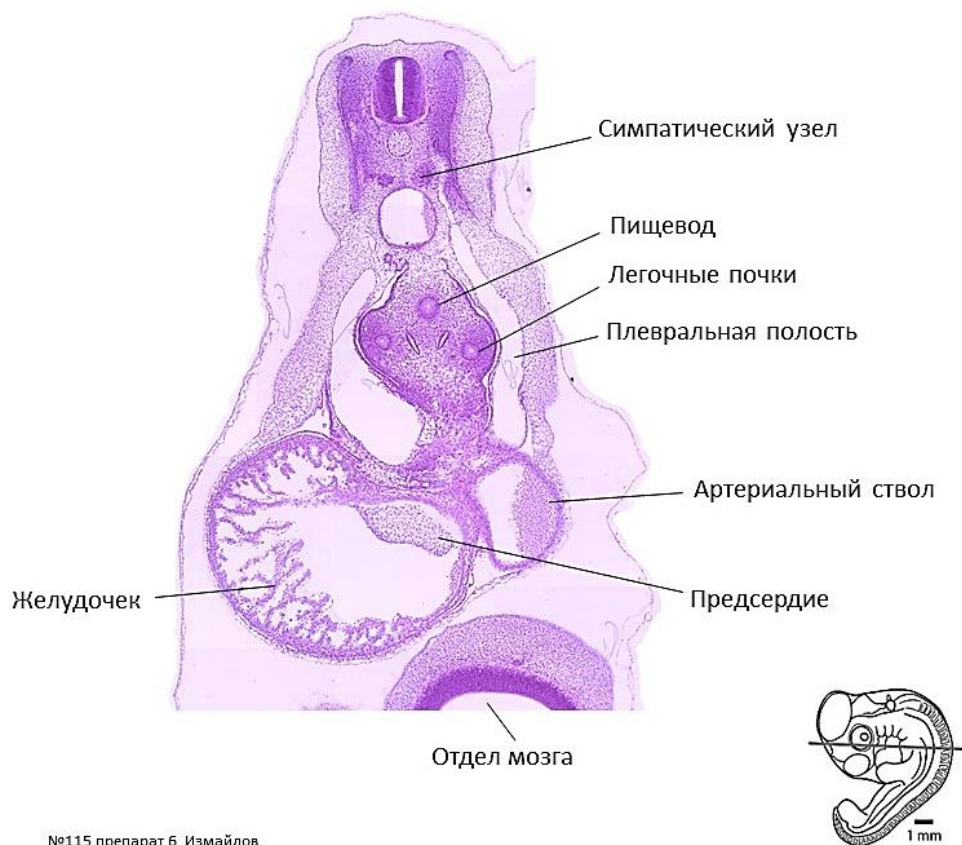
1. Сформировать представление о кардиоогенезе и кардиомиогенезе
2. Уяснить особенности морфологии сердечной мышечной ткани
3. Изучить строение оболочек сердца

Студент должен знать

1. Источники происхождения и основные этапы в развитии сердца
2. Структуру эндокарда, миокарда, эпикарда
3. Структурную организацию проводящей системы сердца
4. Иннервацию сердца

Форма текущего контроля: устный опрос.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ



№115 препарат 6_Измайлов

Рисунок 42. Развитие сердца. Препарат эмбриона курицы 55-72 часа развития (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 1. Развитие сердца. Эмбрион курицы 55-72 часа развития (рисунок 42).

Для изучения предлагается микропрепарат эмбриона курицы 55-72 часа развития. С 50-55 часов гладкая внутренняя поверхность закладки желудочка перестает быть гладкой: от внутренней поверхности отрастают неправильной формы мышечные трабекулы, так что стенка желудочка становится как бы пористой за счет межтрабекулярных полостей, которые выстланы эндотелием и связаны с основной полостью желудочка. В течение 4-го дня атриовентрикулярный ствол примыкает к вентральной поверхности предсердия. В дальнейшем образуются перегородки между предсердиями и желудочками.

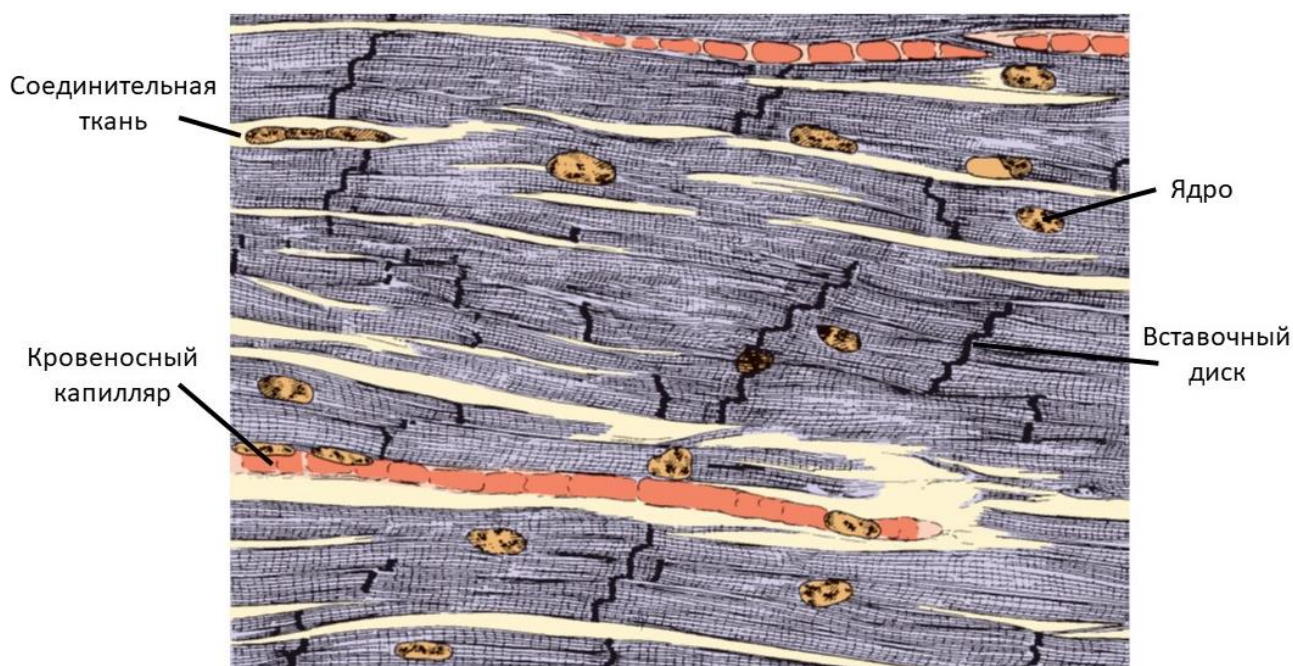


Рисунок 43. Сердечная мышечная ткань (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009)

Препарат 2. Сердечная мышечная ткань (рисунок 43).

Мышечная оболочка стенки сердца (миокард) представлена поперечнополосатой сердечной мышечной тканью. На продольном срезе миокарда хорошо заметна сеть ветвящихся поперечнополосатых мышечных волокон, образованных кардиомиоцитами. Вставочные диски в составе волокон маркируют границы между кардиомиоцитами. Ядра, имеющие овальную форму, ориентированы вдоль продольной оси волокон и занимают центральное положение. На поперечном срезе мышечные волокна имеют округлую форму. Миофибриллы в виде тёмных точек располагаются по периферии вокруг ядра. Между сердечными мышечными волокнами видны прослойки рыхлой соединительной ткани с кровеносными капиллярами.

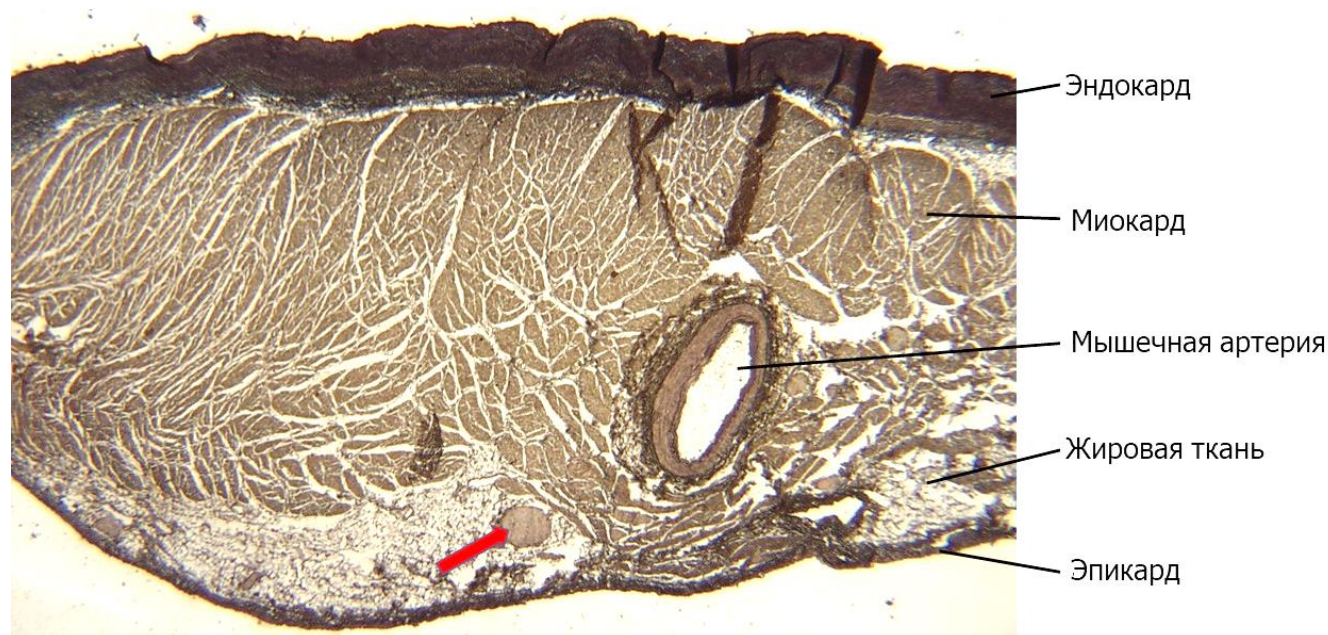
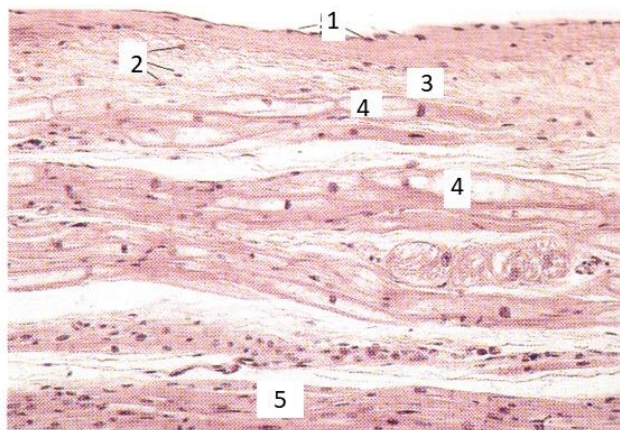


Рисунок 44. Стенка сердца. Стрелка указывает на нервный пучок (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 3. Стенка сердца (рисунок 44)

Эндокард обращён в полость сердца и окрашен значительно темнее других оболочек, содержит эндотелий, внутренний соединительнотканый слой, мышечно-эластический слой, наружный соединительнотканый слой. Миокард, наиболее толстая оболочка, построен из поперечнополосатой мышцы сердечного типа. Между волокнами сердечной мышцы находятся тонкие прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани с многочисленными капиллярами. В более толстых прослойках соединительной ткани видны сосуды большего калибра. Волокна сердечной мышцы ориентированы в различных направлениях. Эпикард с поверхности покрыт однослойным плоским эпителием серозных оболочек — мезотелием (на препарате видны ядра его клеток). Под мезотелием находится волокнистая соединительная ткань с большим количеством жировых клеток, часто образующих значительные скопления. Здесь же проходят кровеносные сосуды и нервные пучки.



- 1 – эндотелий,
2 – ядра,
3 – соединительная
ткань,
4 – волокна Пуркинье,
5 – миокард

- Е - эндокард
N – ядра,
NF – нервные волокна,
М – миокард,
стрелки – вставочные диски

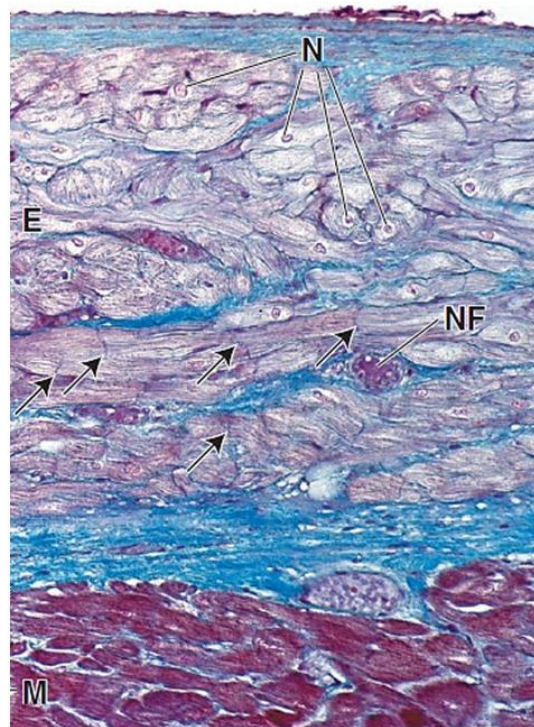


Рисунок 45. Сердце: проводящие волокна Пуркинье (из Ross MN, 2003).

Препарат 4. Волокна Пуркинье (рисунок 45).

Проводящие мышечные волокна под эндокардом образуют субэндокардиальную проводящую сеть и формируют волокна (волокна Пуркинье). Как и рабочие, проводящие кардиомиоциты разделены и в то же время связаны вставочными дисками, имеют поперечную исчерченность, но сократительный аппарат развит слабо, небольшое количество миофибрилл расположено по периферии. Кардиомиоциты волокон Пуркинье крупнее типичных кардиомиоцитов, имеют овальную форму и более светлую цитоплазму, содержат гранулы гликогена. Проводящие волокна Пуркинье проникают на треть толщины стенки желудочков и непосредственно контактируют с рабочими кардиомиоцитами. Найти по эндокардом и зарисовать проводящие волокна Пуркинье.

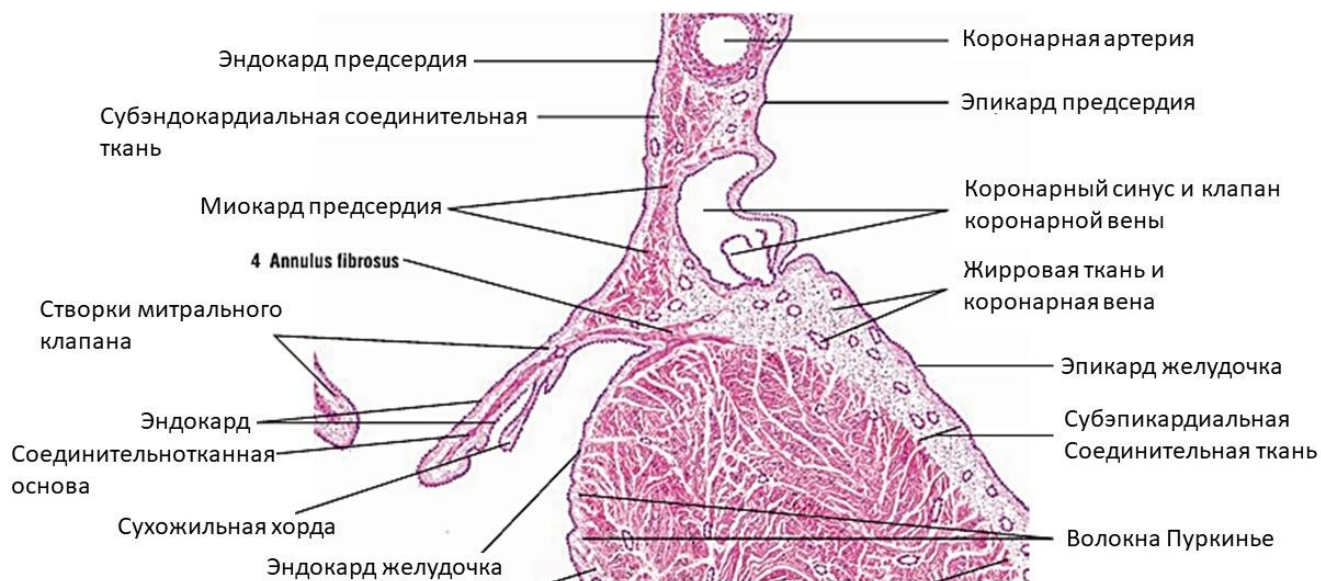


Рисунок 46. Предсердно-желудочковый клапан, общий план (diFiore MSH, 2008)

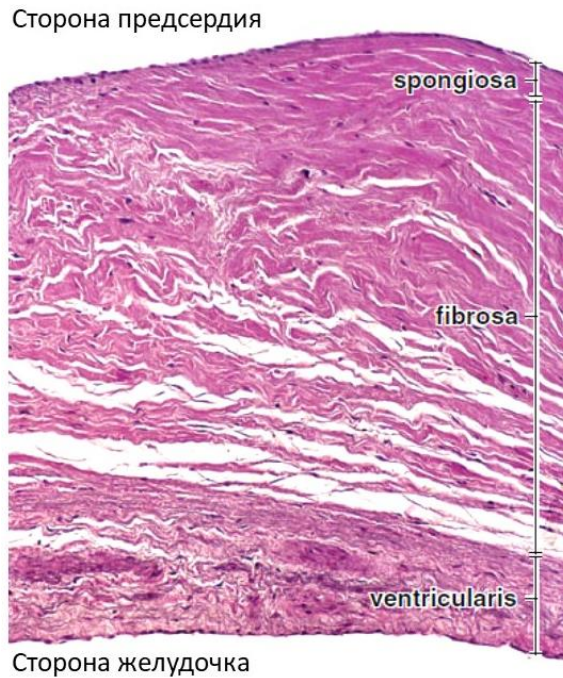


Рисунок 47. Строение створки клапана (под большим увеличением) (Ross МН, 2011)

Препарат 5. Митральный клапан (рисунок 46, рисунок. 47)

Створка клапана (дупликатура эндокарда) покрыта эндотелием. Клапан имеет многослойную структуру. Начиная со стороны предсердий (верхняя часть изображения), первым слоем, лежащим под эндотелием, является губчатая оболочка (spongiosa), которая не очень хорошо развита в этой части створки. Второй слой – это фиброзная ткань (fibrosa), которая образует большую часть плотной соединительной ткани в сердцевине клапана. Третий слой, вентрикулярный (ventricularis), образован плотной соединительной тканью, содержащей слои эластических и коллагеновых волокон. Сухожильные хорды (неэластичные тяжи из волокнистой соединительной ткани) соединяют створку с сосочковыми мышцами желудочка; к каждой створке может прикрепляться несколько десятков хорд. Кровеносные сосуды отсутствуют.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. Эндокард:

- А) выстлан эндотелием
- Б) является продолжением внутренней оболочки магистральных сосудов
- В) содержит наиболее крупные разветвления коронарных артерий
- Г) в мышечно-эластическом слое присутствуют секреторные кардиомиоциты
- Д) наружный слой представлен гладкомышечной тканью

2. Эмбриональный источник развития кардиомиоцитов:

- А) миотом
- Б) энтодерма
- В) висцеральный листок спланхнотома
- Г) мезенхима
- Д) париетальный листок спланхнотома

3. Водитель ритма первого порядка:

- А) атриовентрикулярный узел
- Б) синоатриальный узел
- В) пучок Гиса
- Г) клетки волокон Пуркинье
- Д) ножки пучка Гиса

4. Кардиомиоцит-пейсмейкер передает сигнал рабочим кардиомиоцитам при помощи:

- А) синапсов
- Б) щелевых контактов
- В) десмосом
- Г) промежуточных контактов
- Д) плотных контактов

5. Интрамуральные нейроны в сердце происходят из:

- А) нейрогенных плакод
- Б) нервного гребня
- В) зародышевой мезодермы
- Г) глоточной дуги II
- Д) нервной трубки

6. Рабочий кардиомиоцит:

- А) клетка цилиндрической формы с разветвлёнными концами
- Б) содержит одну или две миофибриллы
- В) входит в состав пучка Гиса
- Г) вставочные диски обуславливают поперечную исчерченность
- Д) вместе с аксоном двигательного нейрона образует нервно-мышечный синапс

7. Кардиомиоциты:

- А) имеют веретеновидную форму
- Б) относятся к обновляющейся клеточной популяции
- В) двигательную иннервацию осуществляют мотонейроны спинного мозга
- Г) соединяются между собой «конец-в-конец» с помощью вставочных дисков
- Д) происходят из эктодермы

8. Кардиомиоциты:

- А) находятся в фазе G_0 клеточного цикла
- Б) формируют симпласты
- В) Т-трубочки и терминальные цистерны саркоплазматической сети образуют триады
- Г) желудочковые кардиомиоциты секретируют натрийуретический фактор
- Д) являются производными миотомов

Ситуационные задачи

1. На микропрепарате стенки сердца под большим увеличением микроскопа в подэндокардиальном слое обнаруживаются крупные вытянутые клетки, имеющие эозинофильную цитоплазму с одно или два центрально расположенными ядрами. Миофибриллы малочисленны и расположены по периферии цитоплазмы. Назовите эти клетки и их функции.

2. В результате действия неблагоприятных факторов на организм матери в процессе эмбриогенеза происходят изменения в миоэпикардиальной пластинке. Какие оболочки сердца не будут образовываться?

3. Как правило, кардиомиоциты имеют одно ядро. Вместе с ростом массы миокарда уменьшается количество диплоидных клеток и возрастает количество полиплоидных кардиомиоцитов. Полиплоидия может достигать $64n$. Какое биологическое значение полиплоидии кардиомиоцитов?

4. Сокращение сердечных мышечных клеток (кардиомиоцитов) происходит в ответ на выход ионов кальция из саркоплазматической сети через активированные рецепторы рианодина ($RyR2$). Какая связь между мутацией рецептора рианодина и внезапной смертью?

5. Сердечную мышцу обработали антигенами к белкам щелевого контакта. К чему это приведет?

6. На микропрепарате под микроскопом обнаруживаются волокнистые структуры, состоящие из ветвящихся клеток с поперечной исчерченностью. Клетки содержат одно или два центрально расположенных ядра, а также ограничены друг от друга темноокрашенными поперечными линейными структурами. Назовите ткань, представленную на микропрепарате.

Темы рефератов и презентаций

1. Врожденные пороки сердца
2. Регенерация сердечной мышцы
3. Натрийуретический фактор кардиомиоцитов и регуляция артериального давления

Основная литература:

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 4, 5) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература:

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Гл 4. 5) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

Рекомендуемая литература:

1. Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.
2. Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.
3. Регенеративная медицина : учебник / под ред. П. В. Глыбочко, Е. В. Загайновой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 456 с. - ISBN 978-5-9704-7535-5, DOI: 10.33029/9704-7535-5-REG-2023-1-456. - Электронная версия доступна на сайте ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970475355.html> - Текст: электронный

ЛЕКЦИЯ 2. ВАСКУЛОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

ВАСКУЛОГЕНЕЗ

Васкулогенез — процесс формирования кровеносных сосудов *de novo*. В течение 3-й недели развития во внезародышевой мезодерме желточного мешка формируются скопления мезенхимных клеток — кровяные островки (рисунок 48).



Рисунок 48. Дифференцировка клеток кровяного островка. Кровяной островок — скопление недифференцированных мезенхимных клеток. Центральные клетки островка дифференцируются в первичные эритробласты. Клетки, расположенные по периферии, дают начало эндотелию первичных кровеносных сосудов. Эндотелиальные клетки пролиферируют и образуют отростки, в результате чего отдельные островки объединяются, и формируются первые мелкие сосуды (Sadler TW, 1990)

Клетки по периферии каждого островка формируют эндотелий первичных кровеносных сосудов. Ангиобласты, предшественники эндотелиальных клеток, размножаются и формируют эндотелиальные капиллярные трубки. Этот процесс поддерживает сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который продуцируется мезенхимными клетками и действует на ангиобласты и эндотелиальные клетки через рецептор VEGF-R1. Во взрослом организме предполагается существование циркулирующей эндотелиальной стволовой клетки костномозгового происхождения. Её ранние коммитированные потомки (ангиобласты) составляют менее 1% в популяции всех CD34⁺-клеток из костного мозга, экспрессируют рецептор 2 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2) и антиген стволовой кроветворной клетки AC133.

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

Кровеносные сосуды присутствуют почти во всех тканях. Их нет лишь в эпителиях, ногтях, хрящах, эмали зубов, в некоторых участках клапанов сердца и в ряде других областей, которые питаются за счёт диффузии необходимых веществ из крови. В зависимости от строения стенки кровеносного сосуда и его калибра, в сосудистой системе различают артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены.

АРТЕРИИ

План строения

Внутренняя оболочка. Поверхность *t. intima* выстлана плоскими эндотелиальными клетками, находящимися на базальной мембране (рисунок 49). Под эндотелием расположен слой рыхлой соединительной ткани (подэндотелиальный слой, или слой Лангханса).

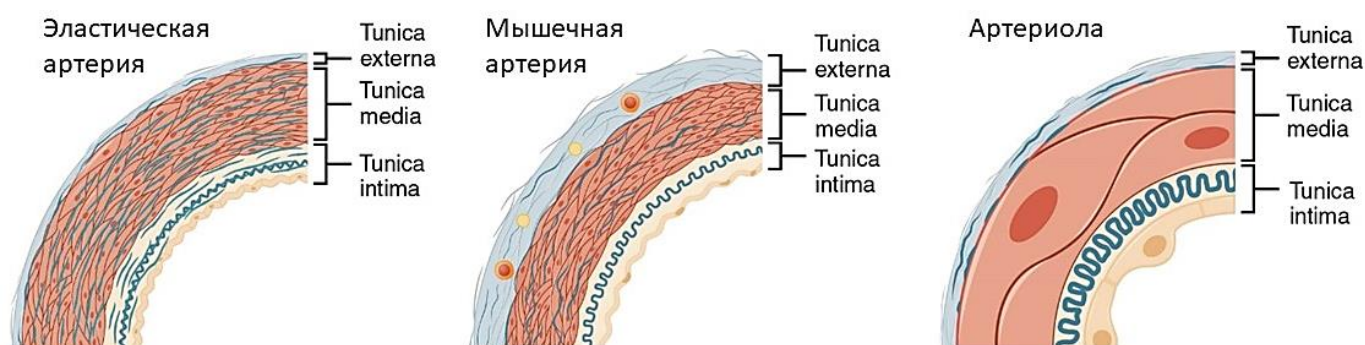


Рисунок 49. Строение стенки артерий (ru.differencevs.com)

Внутренняя эластическая мембрана (*membrana elastica interna*) отделяет внутреннюю оболочку сосуда от средней.

Средняя оболочка. В состав *t. media*, помимо соединительнотканного матрикса с небольшим количеством фибробластов, входят ГМК и эластические структуры (эластические мембраны и эластические волокна). Соотношение этих элементов — главный критерий классификации артерий: в артериях мышечного типа преобладают ГМК, а в артериях эластического типа — эластические элементы.

Наружная оболочка образована волокнистой соединительной тканью с сетью кровеносных сосудов (*vasa vasorum*) и сопровождающими их нервными волокнами (*nervi vasorum*, преимущественно терминальные ветвления постганглионарных аксонов симпатического отдела нервной системы).

Артерии эластического типа

К артериям эластического типа относят аорту, лёгочный ствол, общую сонную и подвздошные артерии. В состав их стенки в большом количестве входят эластические мембраны и эластические волокна. Толщина стенки артерий эластического типа составляет примерно 15% диаметра их просвета.

Внутренняя оболочка представлена эндотелием и подэндотелиальным слоем. Эндотелий отделён от подлежащей соединительной ткани хорошо выраженной базальной мембраной. Подэндотелиальный слой содержит эластические, коллагеновые и ретикулиновые волокна (коллагены типа I и III), фибробласты, продольно ориентированные ГМК, микрофибриллы

(коллаген типа VI). Микрофибриллы находятся в непосредственной близости от клеток и коллагеновых фибрилл, “заякоривая” их в межклеточном матриксе.

Средняя оболочка содержит окончатые эластические мембраны, ГМК, коллагеновые и эластические волокна. Окончатые эластические мембраны имеют толщину 2–3 мкм, их около 50–75. Между эластическими мембранами располагаются спирально ориентированные ГМК. ГМК артерий эластического типа специализированы для синтеза эластина, коллагена и компонентов аморфного межклеточного вещества с высоким содержанием сульфатированных гликозаминогликанов. В средней оболочке аорты и лёгочного ствола присутствуют кардиомиоциты.

Наружная оболочка содержит пучки коллагеновых и эластических волокон, ориентированных продольно или идущих по спирали. Адвентиция содержит мелкие кровеносные и лимфатические сосуды, а также миелиновые и безмиелиновые нервные волокна. *Vasa vasorum* кровоснабжают наружную оболочку и наружную треть средней оболочки. Ткани внутренней оболочки и внутренних двух третей средней оболочки питаются за счёт диффузии веществ из крови, находящейся в просвете сосуда.

Артерии мышечного типа

Их суммарный диаметр (толщина стенки + диаметр просвета) достигает 1 см, диаметр просвета варьирует от 0,3 до 10 мм. Артерии мышечного типа относят к распределительным.

Внутренняя эластическая мембрана не во всех артериях мышечного типа развита одинаково хорошо. Сравнительно слабо она выражена в артериях мозга и его оболочек, в ветвях лёгочной артерии, а в пупочной артерии полностью отсутствует.

Средняя оболочка содержит 10–40 плотно упакованных слоёв ГМК. ГМК ориентированы спирально, что обеспечивает регуляцию просвета сосуда в зависимости от тонуса ГМК. Вазоконстрикция (сужение просвета) происходит при сокращении ГМК средней оболочки. Вазодилатация (расширение просвета) происходит при расслаблении ГМК. Снаружи средняя оболочка ограничена наружной эластической мембраной, выраженной слабее, чем внутренняя. Наружная эластическая мембрана имеется лишь в крупных артериях; в артериях меньшего калибра она отсутствует.

Наружная оболочка в артериях мышечного типа развита хорошо. Внутренний её слой — плотная волокнистая соединительная ткань, а наружный — рыхлая соединительная ткань. Обычно в наружной оболочке присутствуют многочисленные нервные волокна и окончания, сосуды сосудов, жировые клетки. В наружной оболочке коронарных и селезёночной артерий присутствуют ориентированные продольно (по отношению к продольной оси сосуда) ГМК.

Полиморфность артерий. Структура некоторых артерий организована особым образом. Мозговые артерии имеют тонкую стенку и не содержат наружной эластической мембраны. В пупочных артериях мало эластических структур и преобладают ГМК, которые в средней оболочке образуют чётко различимые продольный и циркулярный слои.

Коронарные артерии относят к артериям мышечного типа. В большинстве участков этих сосудов эндотелий максимально приближен к внутренней эластической мембране. В участках ветвления внутренняя оболочка утолщена (особенно в раннем детском возрасте). Здесь присутствуют ГМК, вырабатывающие эластин.

Артериолы

Артерии мышечного типа переходят в артериолы — короткие сосуды, имеющие важное значение для регуляции артериального давления (АД). Стенка артериолы состоит из эндотелия, внутренней эластической мембраны, нескольких слоёв циркулярно ориентированных ГМК и наружной оболочки. Снаружи к артериоле прилегают периваскулярные соединительнотканые клетки, безмиелиновые нервные волокна, пучки коллагеновых волокон. В артериолах наименьшего диаметра внутренняя эластическая мембрана отсутствует, исключение составляют приносящие артериолы в почке; несмотря на свой малый диаметр (10–15 мкм), они имеют прерывистую эластическую мембрану. Отростки эндотелиальных клеток проходят через отверстия во внутренней эластической мембране и образуют с ГМК щелевые контакты.

Терминальная артериола содержит продольно ориентированные эндотелиальные клетки и непрерывный слой циркулярно ориентированных ГМК. Снаружи от ГМК расположены фибробласты.

Метартериола отходит от терминальной и во многих участках, разбросанных примерно вдоль первой половины сосуда, содержит циркулярно ориентированные ГМК.

КАПИЛЛЯРЫ

Разветвлённая капиллярная сеть соединяет артериальное и венозное русла. Капилляры участвуют в обмене веществ между кровью и тканями. Общая обменная поверхность (поверхность капилляров и венул) составляет не менее 1000 м², а в пересчёте на 100 г ткани — 1,5 м². В регуляции капиллярного кровотока принимают непосредственное участие артериолы и венулы. Плотность капилляров в различных органах существенно варьирует. Так, на 1 мм³ миокарда, головного мозга, печени, почек приходится 2500–3000 капилляров; в скелетной мышце — 300–1000 капилляров; в соединительной, жировой и костной тканях их значительно меньше.

Стенка капилляра образована эндотелием, его базальной мембраной и перицитами. Различают три основных типа капилляров (рис. 10-1): с непрерывным эндотелием, с фенестрированным эндотелием и с прерывистым эндотелием.

Капилляры с непрерывным эндотелием — наиболее распространённый тип. Диаметр их просвета менее 10 мкм. Эндотелиальные клетки связаны при помощи плотных контактов, содержат множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями. Капилляры этого типа характерны для мышц, костей, легких.

Капилляры с фенестрированным эндотелием присутствуют в капиллярных клубочках почки, эндокринных железах, ворсинках кишки, в эндокринной части поджелудочной железы. Фенестра — это пора в эндотелиальной клетке диаметром 50–80 нм. Фенестры могут быть перекрыты тончайшей диафрагмой или не содержать её. Фенестры с диафрагмой присутствуют в эндотелии капилляров эндокринных желёз, тонкой кишки и окружающих канальцы почки. Фенестры без диафрагмы найдены в клубочках почки. Предполагают, что фенестры облегчают транспорт веществ через эндотелий. Наиболее чётко фенестры видны на электронограммах капилляров почечных телец.

Капилляр с прерывистым эндотелием называют также капилляром синусоидного типа, или синусоидом. Подобный тип капилляров присутствует в кроветворных органах, состоит из эндотелиальных клеток с щелями между ними и прерывистой базальной мембраны. Частный случай капилляров с непрерывным эндотелием — капилляры, формирующие гематоэнцефалический и гематотимический барьеры. Для эндотелия капилляров барьерного типа характерно умеренное количество пиноцитозных пузырьков и плотные контакты.

Гематоэнцефалический барьер надёжно изолирует мозг от временных изменений состава крови. Непрерывный эндотелий капилляров — основа гематоэнцефалического барьера: эндотелиальные клетки связаны при помощи непрерывных цепочек плотных контактов. Снаружи эндотелиальная трубка покрыта базальной мембраной. Капилляры почти полностью окружены отростками астроцитов. Гематоэнцефалический барьер функционирует как избирательный фильтр.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО

Совокупность артериол, капилляров и венул составляет структурно-функциональную единицу сердечно-сосудистой системы — микроциркуляторное (терминальное) русло. В большинстве тканей от терминальных артериол берут начало анастомозирующие истинные капилляры, образующие сеть. В некоторых тканях от терминальных артериол отходят метартериолы, пересекающие всё капиллярное русло и открывающиеся в венулу. Метартериола может подавать кровь непосредственно в капилляры или в посткапиллярную венулу в обход капиллярной сети. Венозная часть капилляров открывается в посткапиллярные венулы. В месте отделения капилляра от артериол имеется прекапиллярный сфинктер — скопление циркулярно ориентированных ГМК. Сфинктеры контролируют локальный объём крови, проходящей через истинные капилляры; объём же крови, проходящей через терминальное сосудистое русло в целом, определяется тонусом ГМК артериол. В микроциркуляторном русле присутствуют артериовенозные анастомозы, связывающие артериолы непосредственно с венулами или мелкие артерии с мелкими венами. Стенка сосудов анастомоза содержит много ГМК. Артериовенозные анастомозы в большом количестве присутствуют в некоторых участках кожи, где они играют важную роль в терморегуляции (мочка уха, пальцы).

Портальные системы. Капиллярная сеть может быть организована особым образом в виде портальных систем. В отличие от типичной картины, когда кровь из артериол поступает в капилляры и далее в венулы, в случае артериальной портальной системы, например в клубочках почки, кровь из приносящей артериолы поступает в капиллярную сеть, а из неё в выносящую артериолу, которая далее переходит в капиллярную сеть *vasa recta* (венозная кровь) и затем поступает в венулу. В случае венозной портальной системы, которая функционирует в печени и гипофизе, кровь последовательно проходит по следующей цепочке сосудов: артериола → капиллярная сеть → вена → капилляры или синусоиды (венозная кровь) → вена.

ВЕНЫ

Кровь из капилляров терминальной сети последовательно поступает в посткапиллярные, собирательные, мышечные венулы и попадает в вены.

Венулы

Посткапиллярная венула (диаметр от 8 до 30 мкм) служит обычным местом выхода лейкоцитов из циркуляции. По мере увеличения диаметра посткапиллярной венулы увеличивается количество перитцитов, ГМК отсутствуют. Гистамин (через гистаминовые рецепторы) вызывает резкое увеличение проницаемости эндотелия посткапиллярных венул, что приводит к отёку окружающих тканей. Собирательная венула (диаметр 30–50 мкм) имеет наружную оболочку из фибробластов и коллагеновых волокон. Мышечная венула (диаметр 50–100 мкм) содержит 1–2 слоя ГМК, причём, в отличие от артериол, ГМК не полностью охватывают сосуд. В эндотелиальных клетках присутствует большое количество актиновых микрофиламентов, играющих важную роль для изменения формы клеток. Наружная оболочка сосуда содержит пучки коллагеновых волокон, ориентированных в различных направлениях, фибробласты. Мышечная венула переходит в мышечную вену, содержащую несколько слоёв ГМК.

Вены

Вены — сосуды, по которым кровь оттекает от органов и тканей к сердцу. Около 70% объёма циркулирующей крови находится в венах. В стенке вен, как и в стенке артерий, различают те же три оболочки: внутреннюю (интиму), среднюю и наружную (адвентициальную). Вены, как правило, имеют больший диаметр, чем одноимённые артерии. Их просвет, в отличие от артерий, не сужается. Стенка вены тоньше; средняя оболочка менее выражена, а наружная оболочка, напротив, более толстая, чем у одноимённых артерий. Некоторые вены имеют клапаны. Большие вены, как и артерии крупного калибра, имеют *vasa vasorum*.

Внутренняя оболочка состоит из эндотелия, снаружи от которого расположен подэндотелиальный слой (рыхлая соединительная ткань и ГМК). Внутренняя эластическая мембрана выражена слабо и часто отсутствует.

Средняя оболочка вен мышечного типа содержит циркулярно ориентированные ГМК. Между ними располагаются преимущественно коллагеновые и в меньшем количестве эластические волокна. Количество ГМК в средней оболочке вен существенно меньше, чем в средней оболочке сопровождающей артерии. В этом отношении отдельно стоят вены нижних конечностей. Здесь (преимущественно в подкожных венах) средняя оболочка содержит значительное количество ГМК, во внутренней части средней оболочки они ориентированы продольно, а в наружной — циркулярно.

Полиморфность вен

Структура стенки различных вен характеризуется многообразием. Не во всех венах имеются все три оболочки. Средняя оболочка хорошо развита в венах конечностей, особенно нижних, и отсутствует во всех безмышечных венах — головного мозга, мозговых оболочек, сетчатки глаза, трабекул селезёнки, костей, в мелких венах внутренних органов. Верхняя полая вена, плечеголовые и яремные вены содержат безмышечные участки (нет средней оболочки). Средняя и наружная оболочки отсутствуют в синусах твёрдой мозговой оболочки, а также в её венах. Средняя оболочка значительно развита в подкожных венах нижних конечностей. Во внутренней её части ГМК ориентированы продольно, а в толстой наружной части — циркулярно. В крупных венах выражен подэндотелиальный слой, в средней оболочке сравнительно мало ГМК, наружная оболочка значительно превосходит толщину остальных и в своей внутренней части содержит многочисленные продольно ориентированные пучки ГМК.

Клапаны вен

Клапаны вен пропускают кровь только к сердцу; представляют собой складки интимы. Соединительная ткань образует структурную основу створок клапанов, а вблизи их фиксированного края располагаются ГМК. Клапаны отсутствуют в венах брюшной полости, грудной клетки, мозга, сетчатки и костей.

Венозные синусы

Это пространства в соединительной ткани, выстланные эндотелием. Заполняющая их венозная кровь не выполняет метаболическую функцию, а придаёт ткани особые механические свойства (упругость, эластичность и др.). Подобным образом организованы коронарные синусы, синусы твёрдой мозговой оболочки и кавернозных тел.

СОСУДИСТЫЕ АФФЕРЕНТЫ

Изменения pO_2 , pCO_2 крови, концентрация H^+ , молочной кислоты, пирувата и ряда других метаболитов оказывают как локальные эффекты на стенку сосудов, так и регистрируются вмонтированными в стенку сосудов хеморецепторами, а также барорецепторами, реагирующими на давление в просвете сосудов. Эти сигналы достигают центров регуляции кровообращения и дыхания. Ответы ЦНС реализует двигательная вегетативная иннервация ГМК стенки сосудов и миокарда. Кроме того, существует мощная система гуморальных регуляторов ГМК стенки сосудов (вазоконстрикторы и вазодилататоры) и проницаемости эндотелия. В рефлекторной регуляции кровообращения участвуют каротидный синус и каротидное тельце, а также подобные им образования дуги аорты, лёгочного ствола, правой подключичной артерии.

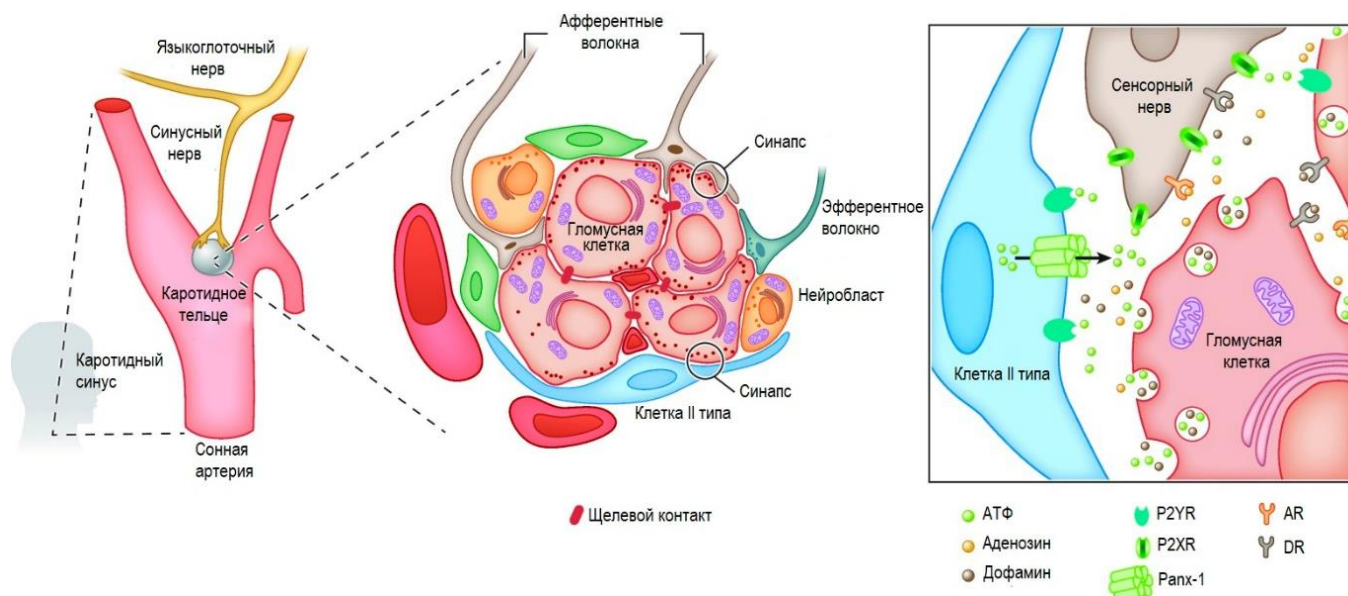


Рисунок 50. Каротидный синус и каротидное тельце. Взаимодействие клеток в каротидном тельце. А – бифуркация сонной артерии и расположение каротидного тельца; Б – фрагмент клубочка каротидного тельца, показаны синапсы; В – трёхкомпонентный синапс (гломусная клетка, клетка II типа и терминаль афферентного нервного волокна). AR, адренорецептор; DR, рецептор дофамина; Panx-1, каналообразующий белок паннексин-1; P2XR, ионотропный пуринергический рецептор P2X; P2YR, метаботропный пуринергический рецептор P2Y (Ortega-Sáenz, Lopez-Barneo, 2020)

Каротидный синус

Каротидный синус расположен вблизи бифуркации общей сонной артерии (рисунок 50), это расширение просвета внутренней сонной артерии тотчас у места её ответвления от общей сонной артерии. В области расширения средняя оболочка сосуда истончена, а наружная, напротив, утолщена. Здесь, в наружной оболочке, присутствуют многочисленные барорецепторы. Если учесть, что средняя оболочка сосуда в пределах каротидного синуса относительно тонка, то легко представить, что нервные окончания в наружной оболочке высокочувствительны к любым изменениям АД. Отсюда информация поступает в центры, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы.

Каротидное тельце

Каротидное тельце реагирует на изменения химического состава крови. Тельце расположено в стенке внутренней сонной артерии и состоит из клеточных скоплений, погружённых в густую сеть широких капилляров синусоидоподобного типа (рисунок 51). Каждый клубочек каротидного тельца (гломус) содержит 2–3 гломусных клетки, или клетки I типа, а на периферии клубочка расположены 1–3 клетки II типа. Аfferентные волокна для каротидного тельца содержат вещество Р и относящиеся к кальцитониновому гену пептиды.

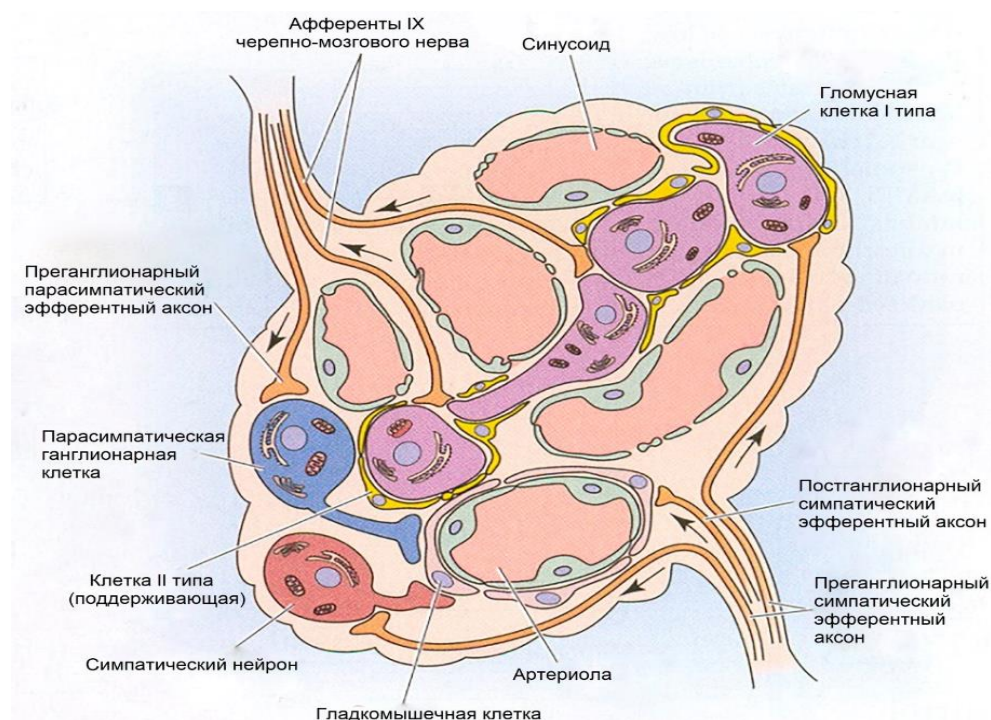


Рисунок 51. Иннервация каротидного тельца. Аfferентные волокна языкоглоточного нерва (IX) передают информацию от гломусных клеток и выносят ее из тельца. Парасимпатические преганглионарные волокна образуют синаптические контакты с парасимпатическими нейронами внутри тельца. Здесь же располагаются адренергические нейроны. Нейроны обоих типов, а также симпатические преганглионарные эfferенты контролируют тонус гладкомышечных клеток артериол в тельце (Boron, Boulpaep, 2009)

Клетки I типа образуют синаптические контакты с терминалями аfferентных волокон (рисунок 51). Для клеток I типа характерно обилие митохондрий, светлых и электроноплотных синаптических пузырьков. Клетки I типа синтезируют ацетилхолин, содержат фермент синтеза этого нейромедиатора (холинацетилтрансфераза), а также эффективно работающую систему захвата холина. Физиологическая роль ацетилхолина остаётся неясной. Клетки I типа имеют н- и м-холинорецепторы. Активация любого из этих типов холинорецепторов вызывает или облегчает освобождение из клеток I типа другого нейромедиатора — дофамина. При снижении pO_2 секреция дофамина из клеток I типа возрастает. Клетки I типа могут формировать между собой контакты, похожие на синапсы.

Эfferентная иннервация. На гломусных клетках заканчиваются волокна, проходящие в составе синусного нерва (Херинга), и постганглионарные волокна из верхнего шейного симпатического ганглия. Терминали этих волокон содержат светлые (ацетилхолин) или гранулярные (катехоламины) синаптические пузырьки.

Функция. Каротидное тельце регистрирует изменения pCO_2 и pO_2 , а также сдвиги pH крови. Возбуждение передаётся через синапсы на аfferентные нервные волокна, по которым импульсы поступают в центры, регулирующие деятельность сердца и сосудов. Аfferентные волокна от каротидного тельца проходят в составе блуждающего и синусного нервов (Херинга).

ГЛАВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ТИПЫ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

ГЛАДКОМЫШЕЧНАЯ КЛЕТКА

ГМК сосудов имеют отростки, образующие с соседними ГМК многочисленные щелевые контакты. Такие клетки электрически сопряжены, через щелевые контакты возбуждение (ионный ток) передаётся от клетки к клетке. Это обстоятельство важно, т.к. в контакте с двигательными терминалями находятся только ГМК, расположенные в наружных слоях t.media. ГМК стенки сосудов (в особенности артериол) имеют рецепторы к разным гуморальным факторам.

Сократительный аппарат

Плотные тельца. В саркоплазме и на внутренней стороне плазмолеммы находятся плотные тельца — аналог Z-линий поперечнополосатой мышечной ткани. В саркоплазме они связаны сетью промежуточных филаментов, в местах их прикрепления к плазматической мембране присутствует винкулин. Плотные тельца содержат α -актинин и служат для прикрепления тонких (актиновых) нитей.

Миофиламенты. В ГМК актиновые и миозиновые нити не формируют миофибрилл, характерных для поперечнополосатой мышечной ткани (рисунок 52). Молекулы гладкомышечного актина образуют актиновые нити, прикреплённые к плотным тельцам, фиксированных промежуточными десминовыми филаментами в цитоплазме и к плазмолемме ГМК. Стабильные актиновые нити ориентированные преимущественно вдоль продольной оси ГМК. Миозиновые нити формируются из молекул миозина и смитина между актиновыми миофиламентами при возбуждении ГМК. Фибриллярный белок смитин (аналог титина в скелетных мышечных волокнах) находится на периферии толстых нитей и стабилизирует их структуру.

Миозиновые нити. Полимеризацию миозина и взаимодействие актиновых и миозиновых нитей инициирует киназа лёгких цепей миозина, активность которой модулирует Ca^{2+} -связывающий белок кальмодулин. Формирующиеся при сокращении ГМК миозиновые нити укладываются между пучками актиновых нитей, образуя сократительную единицу ГМК.



Рисунок 52. Сократительный аппарат гладкомышечной клетки. Плотные тельца — аналоги Z-линий поперечнополосатой мышцы. Актиновые нити прикреплены к плотным тельцам, миозиновые миофиламенты формируются при сокращении (West JB, 1990).

Сокращение. В ГМК, как и в других мышечных тканях, работает актомиозиновый хемомеханический преобразователь. При поступлении сигнала к ГМК сокращение клетки инициируют ионы кальция, поступающие из кальциевых депо. Открытие Ca^{2+} -каналов в депо запускается изменением мембранного потенциала и/или связыванием рецепторов плазмолеммы с их лигандами. Изменения мембранного потенциала ГМК происходят при передаче возбуждения от клетки к клетке через щелевые контакты, а также при взаимодействии агонистов (нейромедиаторы, гормоны) с их рецепторами.

Просвет кровеносных сосудов уменьшается при сокращении гладкомышечных клеток средней оболочки или увеличивается при их расслаблении, что изменяет кровоснабжение органов и величину АД.

Эффект вазоконстрикции реализуется при взаимодействии **Ошибка! Закладка не определена.** агонистов с α -адренорецепторами, рецепторами серотонина, ангиотензина II, вазопрессина, тромбоксана. Стимуляция α -адренорецепторов приводит к сокращению ГМК сосудов. Норадреналин — по преимуществу агонист α -адренорецепторов. Адреналин — агонист α - и β -

адренорецепторов. Если сосуд имеет ГМК с преобладанием α -адренорецепторов, то адреналин вызывает сужение просвета таких сосудов.

Вазодилататоры. Если в ГМК преобладают β -адренорецепторы, то адреналин вызывает расширение просвета сосуда. Агонисты, вызывающие в большинстве случаев расслабление ГМК: атриопептин, брадикинин, VIP, гистамин, относящиеся к кальцитониновому гену пептиды, простагландины, оксид азота — NO.

Двигательная вегетативная иннервация. Вегетативная нервная система регулирует величину просвета сосудов.

Адренергическая иннервация расценивается как преимущественно сосудосуживающая. Сосудосуживающие симпатические волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, скелетных мышц, почек и чревной области. Плотность иннервации одноимённых вен значительно меньше. Сосудосуживающий эффект реализуется при помощи норадреналина — агониста α -адренорецепторов.

Холинергическая иннервация. Парасимпатические холинергические волокна иннервируют сосуды наружных половых органов. При половом возбуждении вследствие активации парасимпатической холинергической иннервации происходит выраженное расширение сосудов половых органов и увеличение в них кровотока. Холинергический сосудорасширяющий эффект прослежен также в отношении мелких артерий мягкой мозговой оболочки.

Пролиферация. Численность популяции ГМК сосудистой стенки контролируют факторы роста и цитокины. Так, цитокины макрофагов и Т-лимфоцитов (трансформирующий фактор роста β , ИЛ-1, ϵ -ИФН) сдерживают пролиферацию ГМК. Эта проблема имеет важное значение при атеросклерозе, когда пролиферация ГМК усиливается под действием факторов роста, вырабатываемых в сосудистой стенке (тромбоцитарный фактор роста [PDGF], фактор роста фибробластов [bFGF], инсулиноподобный фактор роста 1 [IGF-1] и фактор некроза опухоли α [TNF α]).

Фенотипы ГМК

Сократительный фенотип. ГМК, экспрессирующие сократительный фенотип, имеют многочисленные миофиламенты и отвечают на воздействие вазоконстрикторов и вазодилататоров. Гранулярная эндоплазматическая сеть в них выражена умеренно. Подобные ГМК не способны к миграции и не вступают в митозы, т.к. нечувствительны к эффектам факторов роста.

Синтетический фенотип. ГМК, экспрессирующие синтетический фенотип, имеют хорошо развитые гранулярную эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи; клетки синтезируют компоненты межклеточного вещества (коллаген, эластин, протеогликан), цитокины и факторы роста. ГМК в области атеросклеротического поражения сосудистой стенки перепрограммируются с сократительного на синтетический фенотип. При атеросклерозе ГМК вырабатывают факторы роста (например, тромбоцитарный фактор роста PDGF, щелочной фактор роста фибробластов bFGF), усиливающие пролиферацию соседних ГМК.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ КЛЕТКА

Стенка кровеносного сосуда очень тонко реагирует на изменения гемодинамики и химического состава крови. Своеобразным чувствительным элементом, улавливающим эти изменения, является эндотелиальная клетка, которая с одной стороны омывается кровью, а другой обращена к структурам сосудистой стенки. Эндотелий — тонкий слой плоских клеток, образует внутреннюю выстилку всех кровеносных сосудов и камер сердца. Стенка мелких кровеносных сосудов и капилляров представлена только этим клеточным типом.

Функции

Регуляция фенотипа ГМК. Эндотелий вырабатывает и секретирует гепариноподобные вещества, поддерживающие сократительный фенотип ГМК. Факторы паракринной регуляции, продуцируемые эндотелиальными клетками, контролируют тонус сосудов. Среди них — производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и тромбоксаны), эндотелин-1, NO и др. Одни из них вызывают вазодилатацию (например, простаглицлин, NO), а другие — вазоконстрикцию (например, эндотелин-1, ангиотензин II). Недостаточность NO вызывает повышение АД, образование атеросклеротических бляшек; избыток NO может привести к коллапсу.

Свёртывание крови. Эндотелиальная клетка — важный компонент процесса гемокоагуляции. В нормальных условиях эндотелий слабо взаимодействует с форменными элементами крови, как и с факторами свёртывания крови. Эндотелиальная клетка вырабатывает простациклин, тормозящий агрегацию тромбоцитов. На поверхности эндотелиальных клеток может происходить активация протромбина факторами свёртывания. Остоит в секреции Эндотелиальные клетки секретируют плазменные факторы свёртывания (например, фактор фон Виллебранда). Эндотелиальные клетки выделяют тканевый фактор, который связывается с фактором VIIa с последующей конверсией фактора X в фактор Xa и запуском процесса свертывания крови.

Факторы роста и цитокины. Эндотелиальные клетки синтезируют и секретируют факторы роста и цитокины, влияющие на поведение других клеток сосудистой стенки. Этот аспект имеет важное значение в механизме развития атеросклероза, когда в ответ на патологическое воздействие со стороны тромбоцитов, макрофагов и ГМК эндотелиальные клетки вырабатывают тромбоцитарный фактор роста (PDGF), щелочной фактор роста фибробластов (bFGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ИЛ-1, трансформирующий фактор роста β (TGF β). С другой стороны, эндотелиальные клетки являются мишенями факторов роста и цитокинов. Например, митозы эндотелиальных клеток вызывает щелочной фактор роста фибробластов (bFGF), а пролиферацию только эндотелиальных клеток стимулирует фактор роста эндотелиальных клеток, вырабатываемый тромбоцитами. Цитокины из макрофагов и Т-лимфоцитов — трансформирующий фактор роста β (TGF β), ИЛ-1 и γ -ИФН — угнетают пролиферацию эндотелиальных клеток.

Метаболическая функция. Эндотелий участвует в модификации циркулирующих в крови гормонов и других биологически активных веществ. Так, в эндотелии сосудов лёгких происходит конверсия ангиотензина I в ангиотензин II. Эндотелиальные клетки метаболизируют норадреналин, серотонин, брадикинин, простагландины. В эндотелиальных клетках происходит расщепление липопротеинов с образованием триглицеридов и холестерина.

Хоминг лимфоцитов. Слизистая оболочка ЖКТ и ряда других трубчатых органов содержит скопления лимфоцитов. Вены в этих областях, а также в лимфатических узлах имеют высокий эндотелий, экспрессирующий на своей поверхности сосудистый адрессин, узнаваемый молекулой CD44 циркулирующих в крови лимфоцитов. В результате лимфоциты фиксируются в этих областях (хоминг).

Выход лейкоцитов при воспалении. Эндотелиальные клетки обеспечивают переход лейкоцитов через стенку сосуда из крови в ткань. Активированные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин-1 (IL-1), которые стимулируют появление на поверхности эндотелиальной клетки молекулы адгезии E-селектина и усиление миграции лейкоцитов из крови в ткань.

Барьерная функция. Эндотелий контролирует проницаемость сосудистой стенки, являясь главной структурной частью ряда барьеров (например, гематоэнцефалическом и гематотимического).

Поддержание гемопоэза. Эндотелий синусоидов костного мозга и сосудов пуповины поддерживает пролиферацию и дифференцировку стволовых кроветворных клеток. Эндотелиальные клетки из этих сосудов с участием тромбопоэтина, эритропоэтина, GM-CSF и некоторых других активных молекул (c-kit, flt3/flk-2) стимулируют гемопоэз и рассматриваются как перспективный инструмент для активации стволовых клеток при их использовании с целью коррекции дефектов кроветворения.

Ангиогенез. Эндотелиальные клетки вырабатывают ангиогенные факторы, которые стимулируют пролиферацию и миграцию клеток других типов для формирования стенки сосуда.

АНГИОГЕНЕЗ

Ангиогенез — процесс роста и ветвления уже существующих кровеносных сосудов и перестройки уже сформированной сосудистой сети. Ангиогенез протекает как в нормальных условиях (например, в области фолликула яичника после овуляции), так и в патологических (при заживлении ран, росте опухоли, в ходе иммунных реакций, при ревматоидном артрите и т.д.). Ангиогенез вызывают низкое рО₂, снижение pH или гипогликемия, механическое напряжение в ткани вследствие пролиферации клеток, инфильтрация ткани иммунокомпетентными или поддерживающими воспалением клетками, мутации. В ходе ангиогенеза вначале наблюдается деградация базальной мембраны материнского сосуда, который даёт начало новым кровеносным

сосудам (рисунок 53). Эндотелиальные клетки начинают мигрировать и пролиферировать в ответ на действие VEGF и ангиогенина-1. Далее эндотелиальные клетки по мере дифференцировки формируют капиллярные эндотелиальные трубки, которые окружаются базальной мембраной и привлечёнными сюда периваскулярными (ГМК) клетками.

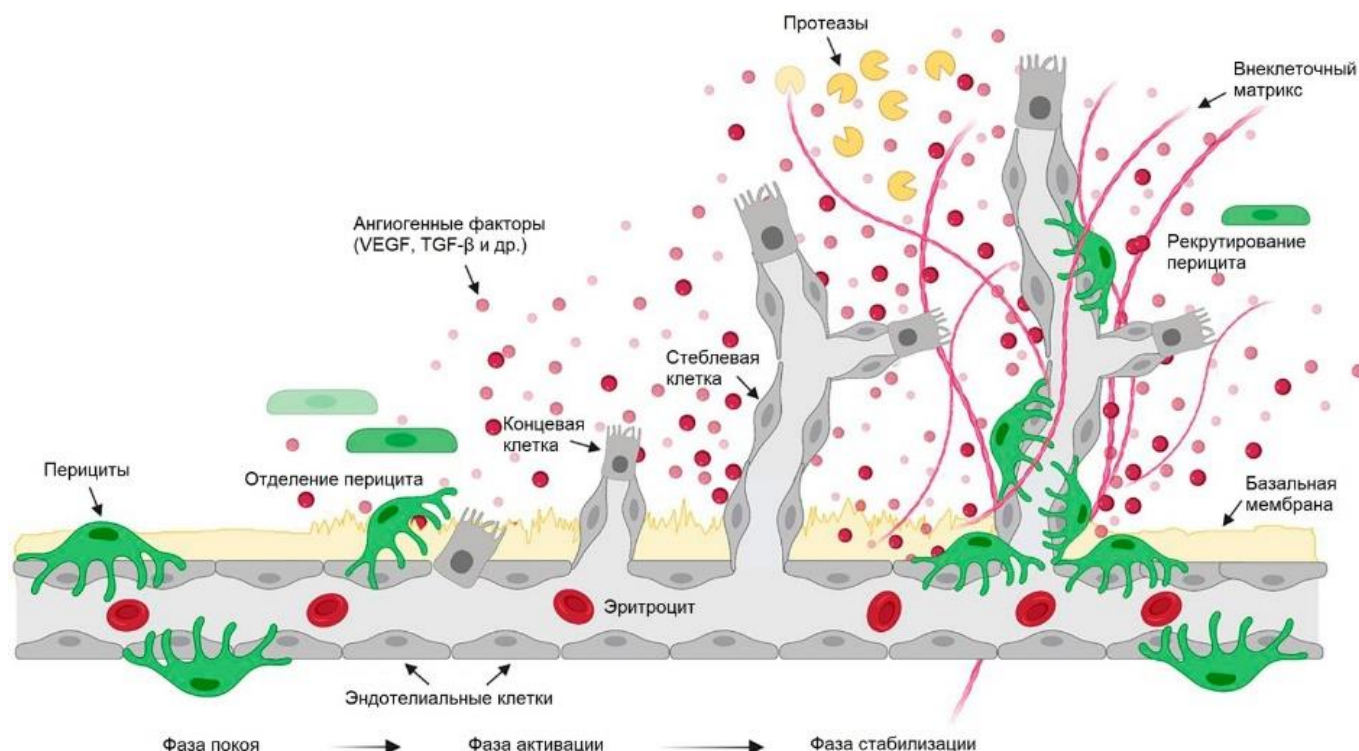


Рисунок 53. Ангиогенез — рост новых кровеносных сосудов из существующей сосудистой сети. Ангиогенные факторы, действуя через рецепторы эндотелиальных клеток, активируют их миграцию и пролиферацию. Активация протеаз приводит к деградации базальной мембраны и мобилизации перицитов. Специализированные эндотелиальные клетки, или концевые клетки (клетки-лидеры), мигрируют в ткани по градиенту распределения ангиогенного фактора ангиопоэтина 1 и его рецептора Tie2. Концевые клетки направляют рост сосуда. Их лидирующий отросток содержит филоподии, которые «исследуют» потенциальное пространство роста нового сосуда. Специализированные эндотелиальные клетки другого типа, «стеблевые» клетки, пролиферируют, чтобы сформировать основную часть нового сосуда. Разрушая внеклеточный матрикс, протеазы способствуют ремоделированию вновь образованной сосудистой сети. На следующем этапе новообразованные кровеносные сосуды стабилизируются, и в этом процессе активную роль играют перициты (Laredo et al., 2019)

Ангиогенные факторы. Факторы, стимулирующие образование кровеносных сосудов, называют ангиогенными. К ним относят факторы роста фибробластов (aFGF — кислый и bFGF — основной), ангиогенин, трансформирующий фактор роста α (TGF α). Все ангиогенные факторы можно подразделить на две группы: первая — прямо действующие на эндотелиальные клетки и стимулирующие их митозы и подвижность, и вторая — факторы непрямого влияния, воздействующие на макрофаги, которые, в свою очередь, выделяют факторы роста и цитокины. К факторам второй группы относят, в частности, ангиогенин.

Торможение ангиогенеза имеет важное значение, его можно рассматривать как потенциально эффективный метод борьбы с развитием опухолей на ранних стадиях, а также других заболеваний, связанных с ростом кровеносных сосудов (*например*, неоваскулярная глаукома, ревматоидный артрит). Ингибиторы ангиогенеза — факторы, тормозящие пролиферацию главных клеточных типов сосудистой стенки, — секретируемые макрофагами и Т-лимфоцитами цитокины: трансформирующий фактор роста β (TGF β), ИЛ-1 и γ -ИФН.

Вопросы для самоконтроля

1. Артерии, классификация, план строения

2. Вены, классификация, план строения
3. Артерии мышечного типа, локализация, строение стенки
4. Артерии эластического типа, локализация, строение стенки
5. Капилляры, классификация, основные клеточные типы
6. Эндотелиальная клетка капилляров, структура и функция
7. Взаимоотношения эндотелиальных и гладкомышечных клеток
8. Микроциркуляторное русло
9. Артерии малого калибра и артериолы, особенности строения
10. Гладкомышечные клетки в стенке кровеносных сосудов, участие в регуляции АД
11. Нервная и гуморальная регуляция тонуса гладкомышечных клеток стенки сосуда

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 2. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Цель занятия

Знакомство со структурой сердечно-сосудистой системы. Понятие о структурных основах кровообращения.

Задачи занятия

1. Изучить классификацию и структуру артерий, вен и капилляров
2. Получить сведения по организации микроциркуляторного русла
3. Уяснить строение и функции клеток эндотелия и гладкомышечных клеток

Студент должен знать:

1. структуру и функцию стенки артерий, вен и капилляров
2. структуру стенки сердца
3. микроструктуру проводящей системы сердца
4. структуру и функцию микроциркуляторного русла
5. особенности иннервации стенки сосудов и сердца

Форма текущего контроля: устный опрос.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

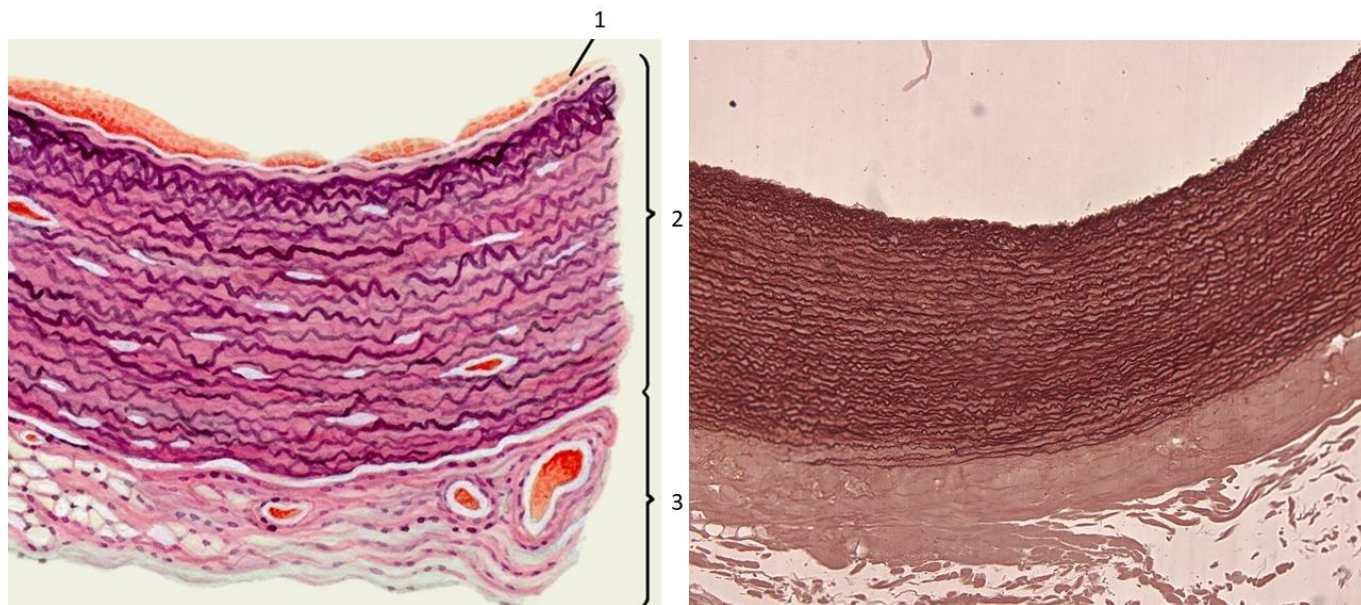


Рисунок 54. Аорта – артерия эластического типа. 1 — эндотелий и внутренняя оболочка; 2 — средняя оболочка, содержащая окончатые эластические мембраны; 3 — наружная оболочка (Алмазов И.В., Сутулов Л.С., 1978; препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 1. Стенка артерии эластического типа (аорты) (рисунок 54)

Стенка аорты построена из 3-х оболочек. Поверхность внутренней оболочки выстлана эндотелиальными клетками (видны их ядра). Подэндотелиальный слой представлен рыхлой

волокнистой соединительной тканью, содержит коллагеновые и эластические волокна. Здесь присутствуют фибробласты и гладкомышечные клетки (ГМК). На границе внутренней и средней оболочек располагается мощный слой эластических волокон, ориентированных циркулярно и продольно. Толстая средняя оболочка состоит из нескольких десятков располагающихся циркулярно окончатых эластических мембран, между которыми находятся многочисленные войлокообразно переплетающиеся эластические волокна и ГМК. В наружной оболочке среди пучков коллагеновых и эластических волокон видны скопления жировых клеток и кровеносные сосуды (*vasa vasorum*). Часть *vasa vasorum* проникает в наружные отделы средней оболочки. В соединительной ткани наружной оболочки проходят нервные волокна.

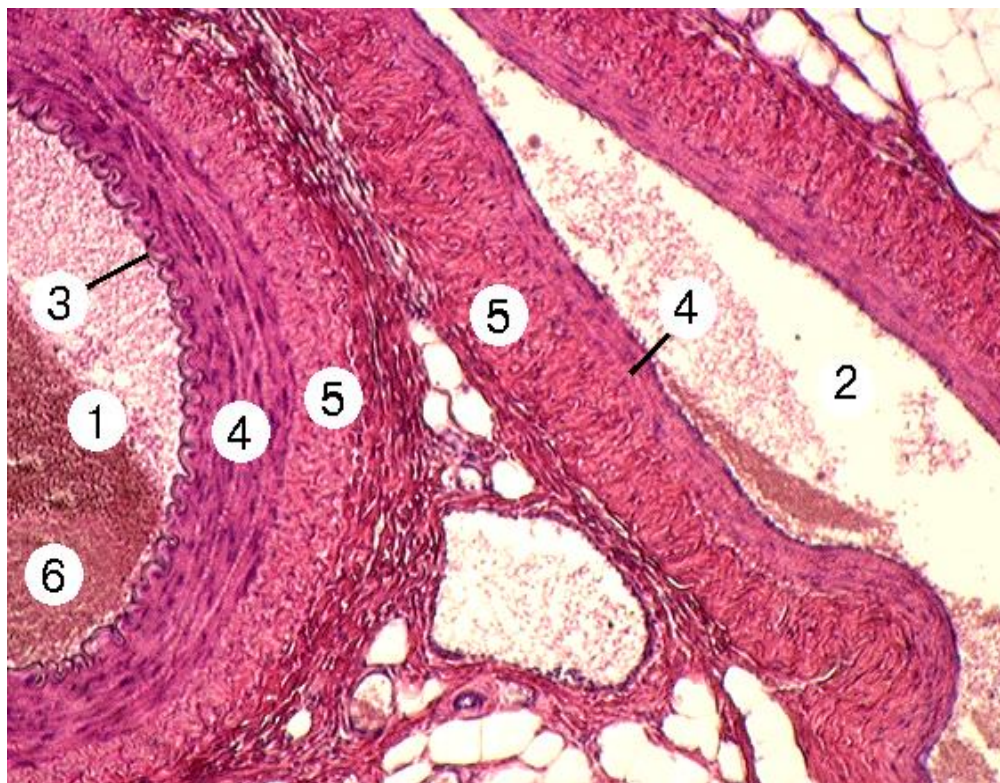


Рисунок 55. Сосудисто-нервный пучок. Артерия мышечного типа и сопровождающая ее одноименная вена. Слева: 1 – *vasa vasorum*, 2 – эластические волокна, 3 – *t. intima*, 4 – *t. media*, 5 – гладкомышечная ткань, 6 – *t. adventitia*, 7 – коллагеновые волокна, 8 – внутренняя эластическая мембрана. Справа: 1 — просвет артерии; 2 — просвет вены; 3 — внутренняя эластическая мембрана; 4 — внутренние оболочки артерии и вены; 5 — средние оболочки артерии и вены (Гистология, 2001)

Препарат 2. Артерия и вена среднего калибра (рисунок 55)

Артерия имеет зияющий круглый или овальный просвет, в её стенке легко различимы все три оболочки: внутренняя — *t. intima*, средняя — *t. media*, наружная — *t. adventitia*. Просвет вен спавшийся, имеет щелевидную неправильную форму. Вены, в отличие от артерий, имеют более тонкую стенку, относительно тонкую среднюю оболочку и более толстую адвентициальную оболочку, а также содержат меньше эластических волокон.

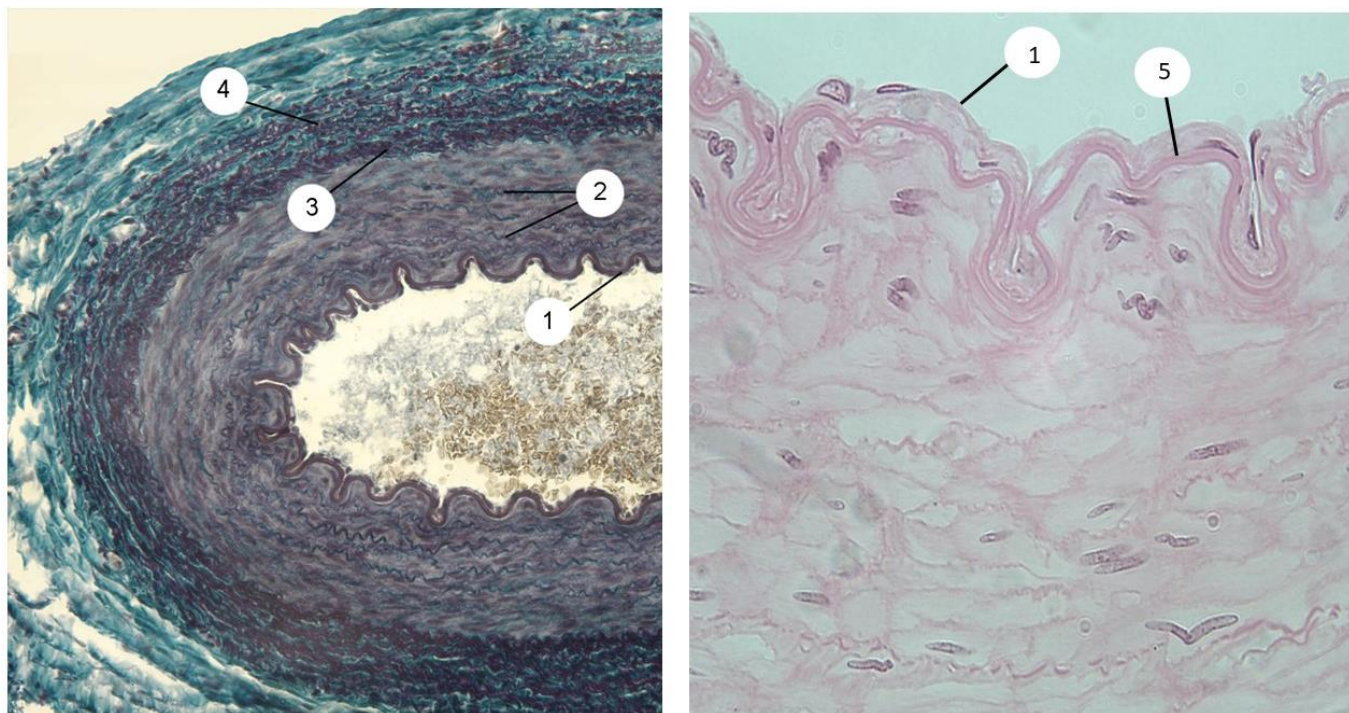


Рисунок 56. Артерия мышечного типа. 1 — внутренняя оболочка; 5 — внутренняя эластическая мембрана; 2 — средняя оболочка; 3 — наружная эластическая мембрана; 4 — адвентициальная оболочка (препараты кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 3. Артерия мышечного типа (рисунок 56)

Во внутренней оболочке (*tunica intima*) тонкий эндотелий (видны ядра клеток) находится на слабо выраженном подэндотелиальном слое, состоящем из рыхлой волокнистой соединительной ткани. На границе внутренней и средней оболочек видна толстая волнистая линия — внутренняя эластическая мембрана. Средняя оболочка (*tunica media*) толстая, состоит из прилегающих гладкомышечных клеток, ориентированных циркулярно; хорошо видны их удлинённые ядра. Между гладкомышечными клетками находятся эластические волокна. Они волнообразно изогнуты и имеют циркулярную ориентацию. Наружная оболочка (*tunica adventitia*) представлена волокнистой соединительной тканью.

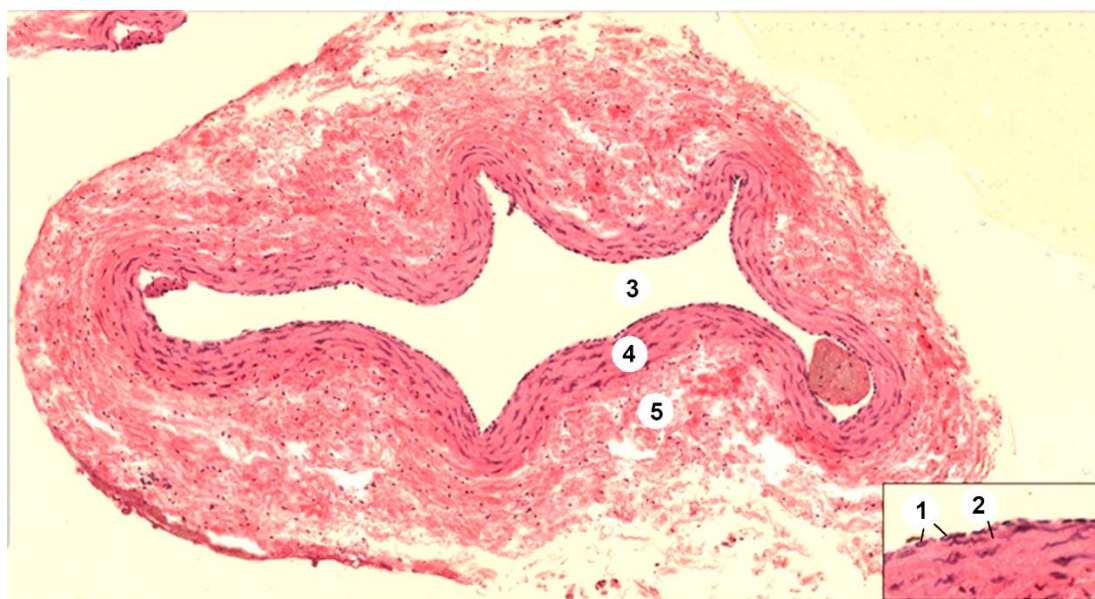


Рисунок 57. Вена среднего калибра. 1 — ядра клеток эндотелия; 2 — подэндотелиальный слой; 3 — просвет вены; 4 — внутренняя оболочка; 5 — наружная оболочка (Aperio ImageScope)

Препарат 4. Вена среднего калибра (рисунок 57)

На границе с просветом вены видны ядра эндотелиальных клеток. Средняя оболочка тонкая. В ней видны циркулярно ориентированные гладкомышечные клетки (ГМК), разделённые прослойками соединительной ткани. Наружная оболочка содержит пучки коллагеновых волокон, эластические волокна и ГМК, преимущественно продольно ориентированные.

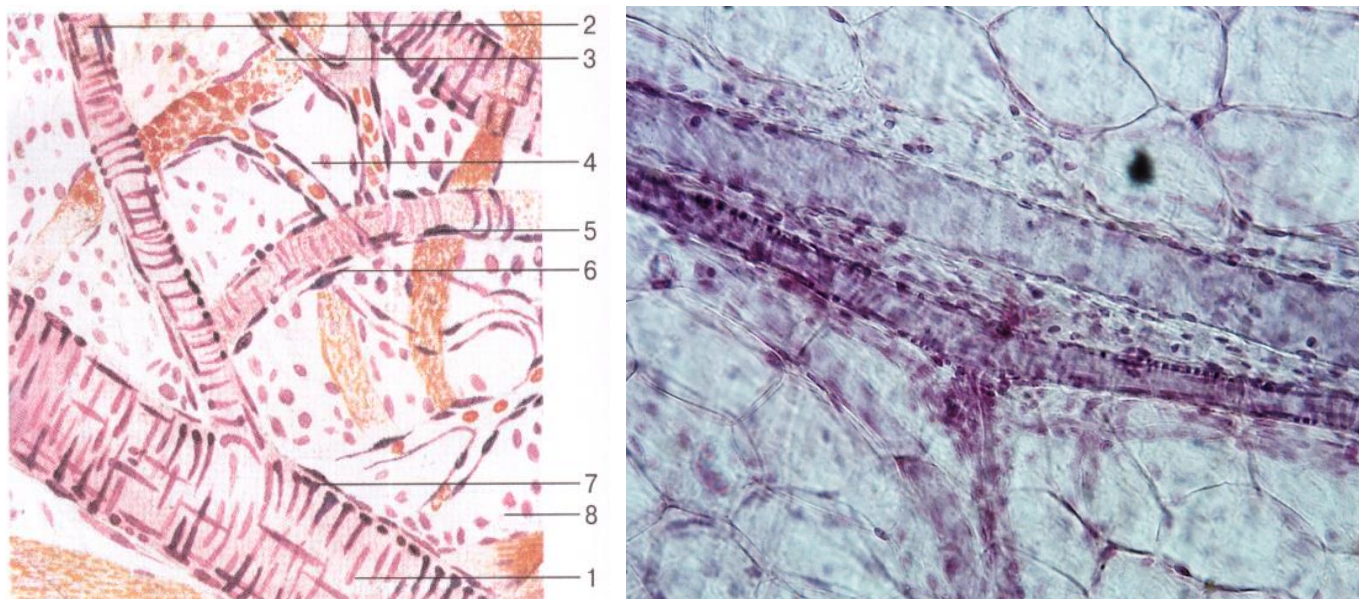


Рисунок 58. Микроциркуляторное русло. 1, 2 – артериолы, 3 – эритроциты в просвете сосуда, 4 – рыхлая соединительная ткань, 5 – ядро эндотелиальной клетки, 6 – перицит, 7 – гладкомышечная клетка, 8 – рыхлая соединительная ткань (Елисеев В.Г. и др, 2004; препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии КГМУ)

Препарат 5. Микроциркуляторное русло (рисунок 58)

Микроциркуляторное русло содержит тонкостенные сосуды небольшого диаметра, окружённые рыхлой соединительной тканью, в петлях которой располагаются кровеносные капилляры. Видны удлинённые ядра эндотелиальных клеток. Слой эндотелия находится на плохо различимой базальной мембране. Снаружи к стенке капилляра примыкают перициты (адвентициальные клетки). В просвете сосудов присутствуют эритроциты. Артериола содержит 1–2 слоя ориентированных по спирали гладкомышечных клеток в средней оболочке (видны их удлинённые ядра, расположенные поперёк сосуда). В просвете присутствуют клетки крови.

Тестовые задания

Выберите одно правильное утверждение:

1. Наружная оболочка аорты представлена:

- А) волокнистой соединительной тканью
- Б) гладкомышечной тканью
- В) эластическими окончатými мембранами
- Г) мышечно-эластическим слоем
- Д) однослойным плоским эпителием (мезотелием)

2. Стенка артерии эластического типа выдерживает перепады давления крови за счет:

- А) эластических окончатых мембран
- Б) субэндотелиального слоя
- В) адвентициальной оболочки
- Г) гладкомышечных клеток
- Д) непрерывного эндотелия

3. Капилляры с фенестрированным эндотелием присутствуют в:

- А) эндокринных железах
- Б) экзокринных железах
- В) селезенке
- Г) головном мозге
- Д) миокарде

4. Капилляры:

- А) место выхода (диапедез) лейкоцитов из циркуляции
- Б) присутствуют во всех тканях и органах
- В) обеспечивают обмен газами и метаболитами
- Г) капилляры фенестрированного типа расположены в кроветворных органах
- Д) входящие в их состав гладкомышечные клетки регулируют артериальное давление

5 Промежуточные филаменты эндотелиальных клеток представлены:

- А) цитокератинами
- Б) виментином
- В) десмином
- Г) коллагеном
- Д) периферином

6 Эффект оксида азота (NO), вырабатываемого эндотелиальными клетками:

- А) расслабление гладкомышечных клеток
- Б) усиление агрегации кровяных пластинок
- В) повышение адгезии лейкоцитов к эндотелию
- Г) сокращение гладкомышечных клеток
- Д) усиление атеросклеротического процесса

7. Выход лейкоцитов из циркуляции в окружающую ткань происходит в:

- А) венах
- Б) артериолах
- В) аорте
- Г) посткапиллярных венулах
- Д) артериях мышечного типа

8. Снижение парциального давления кислорода в крови увеличивает секрецию из гломерульных клеток:

- А) дофамина
- Б) ацетилхолина
- В) аденозина
- Г) ангиотензина II
- Д) гипоксия-индуцируемого фактора (HIF)

Ситуационные задачи

1. Для снижения системного артериального давления (АД) применяют селективные блокаторы рецепторов гладкомышечных клеток (ГМК), локализованных в стенке сосудов. Какие рецепторы нужно заблокировать, чтобы вызывать эффект расслабления ГМК, вазодилатацию и снизить повышенное АД у пациента?
- 2 При ультрамикроскопическом исследовании печени определяются кровеносные сосуды, в которых эндотелиальные клетки имеют мелкие поры, формирующие ситовидные участки. Базальная мембрана в них по большей части отсутствует. Для каких сосудов печени характерно такое строение?
3. Серповидной формы выросты в просвет вен. Назовите эти структуры, какая оболочка вен их формирует, какую функцию они выполняют и при каких заболеваниях их структура и функция нарушается?

4. Синдром Ehlers-Danlos включает гетерогенную группу редких моногенных состояний, характеризующихся гипермобильностью суставов, хрупкостью кожи и сосудов, а также генерализованной рыхлостью соединительной ткани. Вследствие ломкости сосудов у пациентов выявляют легкие синяки и различную склонность к кровотечениям. Структура каких белков тканевого матрикса нарушена у пациентов с сосудистым подтипом данного синдрома?

Темы докладов и презентаций

1. Васкулогенез и ангиогенез
2. Биология эндотелиальной клетки
3. Трансплантация сосудов
4. Мальформации сосудов
5. Иннервация сосудов
6. Атеросклероз сосудов
7. Аневризма сосудов

Основная литература:

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 4, 5) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература:

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Гл 4. 5) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

Рекомендуемая литература:

1. Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.
2. Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.
3. Регенеративная медицина : учебник / под ред. П. В. Глыбочко, Е. В. Загайновой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 456 с. - ISBN 978-5-9704-7535-5, DOI: 10.33029/9704-7535-5-REG-2023-1-456. - Электронная версия доступна на сайте ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970475355.html> - Текст: электронный

ТЕМА 1.2. РАЗВИТИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ЛЕКЦИЯ 1. РАЗВИТИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ

РАЗВИТИЕ

На 22–26-й день внутриутробного развития на вентральной стенке передней кишки образуется выпячивание (респираторный дивертикул). По обе стороны от выпячивания формируются вдающиеся в просвет первичной кишки продольные валики – эзофаготрахеальные гребни, которые затем сближаются и смыкаются. Так образуется перегородка, отделяющая первичную кишку (будущий пищевод) от респираторного дивертикула. Последний даёт начало трахее, заканчивающейся на каудальном конце двумя мешковидными образованиями – легочными почками (рисунок 59). Таким образом, эпителий, выстилающий зачаток трахеи и лёгочные почки, имеет энтодермальное происхождение. Слизистые железы воздухоносных путей, являющиеся

производными эпителия, также развиваются из энтодермы. Хрящевые клетки, фибробласты и ГМК (гладкомышечные клетки) происходят из спланхической мезодермы, окружающей переднюю кишку. Под индуктивным воздействием окружающей мезодермы ветвление продолжается; в итоге формируется бронхиальное дерево лёгких. К концу 6-го месяца насчитывают 17 ветвлений. Позднее происходит ещё 6 дополнительных ветвлений, процесс ветвления заканчивается после рождения. К рождению лёгкие содержат около 60 млн первичных альвеол, их количество интенсивно увеличивается в первые два года жизни. Затем скорость роста замедляется, и к 8–12 годам количество альвеол достигает приблизительно 375 млн, что соответствует количеству альвеол у взрослых.

РАЗВИТИЕ ЛЕГКИХ

Дифференцировка лёгких проходит следующие стадии: железистую, канальцевую и стадию терминальных мешочков (альвеолярную) (рисунок 59).

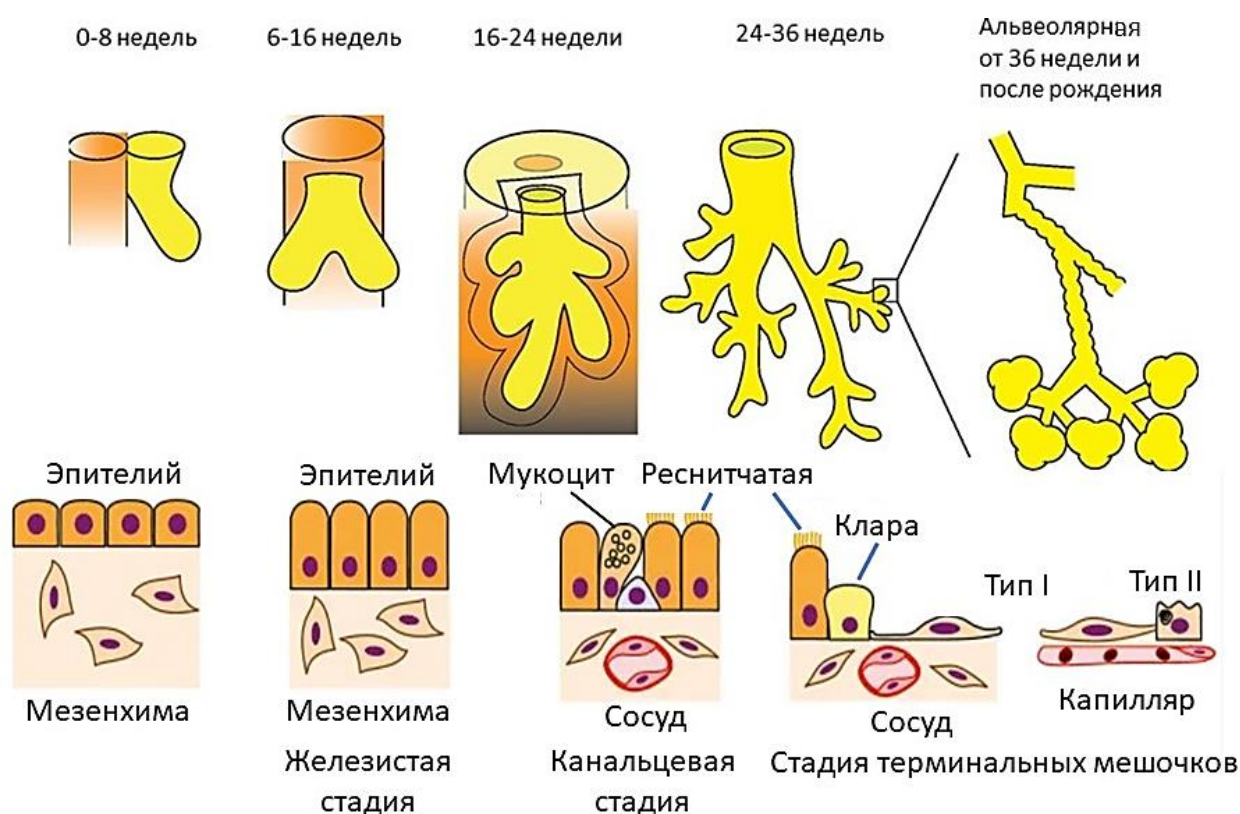


Рисунок 59. Развитие легких (Leibel S., Post M., 2016)

Железистая стадия (6–16 недель). По мере формирования бронхиального дерева лёгкие приобретают сходство с разветвлённой железой. Эпителий, выстилающий респираторный зачаток, состоит из цилиндрических клеток. На 10-й неделе среди клеток цилиндрического эпителия воздухоносных путей появляются бокаловидные клетки. Окружающие мезенхимные клетки экспрессируют VEGF, который запускает формирование и ветвление кровеносных сосудов. К 15-й неделе формируются первые капилляры будущего респираторного отдела.

Канальцевая стадия (16–24 недели). К концу 6-го месяца бронхиолы формируют каналцы. В составе кубического эпителия, выстилающего формирующиеся респираторные и терминальные бронхиолы, присутствуют бокаловидные, реснитчатые и вставочные (базальные) клетки. В дистальных каналцах начинается дифференцировка пневмоцитов типов I и II. На этой стадии эпителиальные клетки секретируют VEGF, что способствует дифференцировке пневмоцитов и началу формирования аэрогематического барьера.

Стадия терминальных мешочков (24–40 недель) характеризуется преобразованием дистальных каналцев в мешочки (первичные альвеолы), дальнейшей дифференцировкой пневмоцитов типов I и II и появлением сурфактанта. К концу 7-го месяца становится возможным газообмен. Остальные клетки сохраняют кубическую форму (пневмоциты типа II) и начинают вырабатывать сурфактант.

Ангиогенные факторы, такие как фактор роста гепатоцитов HGF и NO, стимулируют созревание и дифференцировку пневмоцитов.

Альвеолярная стадия. Примерно 95% зрелых альвеол развиваются постнатально. Развитие альвеол в основном завершается к 3 годам, но новые альвеолы добавляются примерно до 8 лет. В отличие от зрелых альвеол, незрелые альвеолы обладают потенциалом для формирования дополнительных зачатков альвеол.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Просвет воздухоносных путей и альвеол лёгкого – внешняя среда. Эпителий воздухоносных путей осуществляет барьерную функцию, выполняемую самим фактом присутствия пласта эпителия. Поверхность эпителия покрыта слоем слизи. Её продуцируют присутствующие в составе эпителия бокаловидные клетки и железы подслизистой оболочки.

Воздухоносные пути функционируют как установка для кондиционирования воздуха. Очистка воздуха. Посторонние частицы осаждаются в находящейся на поверхности эпителия слизистой плёнке. Далее загрязнённая слизь удаляется из воздухоносных путей за счёт колебаний ресничек эпителиальных клеток. Поддержание температуры и влажности осуществляется при помощи крови, находящейся в сосудистом русле носовых ходов.

Слизистая оболочка воздухоносных путей участвует в защитных реакциях. В составе слизистой оболочки присутствуют разнообразные иммунокомпетентные клетки: внутриэпителиальные дендрциты (клетки Лангерганса), Т- и В-лимфоциты; плазматические клетки, макрофаги, дендритные клетки. Тучные клетки весьма многочисленны в собственном слое слизистой оболочки. Гистамин тучных клеток вызывает бронхоспазм, вазодилатацию, гиперсекрецию слизи из желёз и отёк слизистой оболочки (как результат вазодилатации и увеличения проницаемости стенки посткапиллярных венул).

Воздухоносные пути не спадаются. Спадение просвета предотвращает присутствие костных и хрящевых структур. Изменение величины просвета дистальных воздухоносных путей обеспечивают складки слизистой оболочки, активность ГМК и эластические структуры стенки.

Регуляция тонуса ГМК. Тонус ГМК воздухоносных путей регулируют нейромедиаторы, гормоны, метаболиты арахидоновой кислоты. Эффекты зависят от присутствия соответствующих рецепторов в ГМК. ГМК стенки воздухоносных путей имеют м-холинорецепторы, рецепторы гистамина, α - и β -адренорецепторы и др. Нейромедиаторы секретируются из терминалей нервных окончаний вегетативного отдела нервной системы (для блуждающего нерва – ацетилхолин; для нейронов симпатического ствола – норадреналин).

ГМК бронхов. Бронхоконстрикцию вызывают ацетилхолин, вещество Р, нейрокинин А, гистамин, простагландин PGD₂, тромбоксан TXA₂, лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄. Бронходилатацию вызывают VIP, адреналин, брадикинин, простагландин PGE₂.

ГМК сосудов. Сокращение ГМК сосудов (вазоконстрикцию) вызывают: адреналин, лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTE₄, ангиотензин II. Расслабляющий эффект на ГМК сосудов бронхов (вазодилатация) оказывают гистамин, брадикинин, VIP, простагландин PGD₂, тромбоксан TXA₂.

Поступающий в дыхательные пути воздух подвергается химической экспертизе. Её осуществляют обонятельный эпителий и хеморецепторы в стенке воздухоносных путей: чувствительные нервные окончания и хемочувствительные клетки в составе эпителия.

ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ

Воздухоносные пути – носовые ходы с обонятельным эпителием, носоглотка, гортань, трахея, бронхи разных калибров, бронхиолы. Функция воздухоносных путей – проведение воздуха к респираторному отделу; они же выполняют функцию голосообразования и обоняния. Стенка воздухоносных путей в типичном случае состоит из четырёх оболочек: слизистой, подслизистой, фиброзно-хрящевой и адвентициальной.

СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА

Слизистую оболочку образуют однослойный многорядный мерцательный эпителий (рисунок 60), собственный слой и мышечный слой. Мышечный слой отсутствует в верхних отделах, но появляется в бронхиальном дереве. Собственный слой представлен рыхлой соединительной тканью

со значительным количеством ретикулиновых и эластических волокон. Здесь присутствуют тучные клетки, фибробласты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки. Эпителий содержит реснитчатые, бокаловидные, стволовые, нейросекреторные, эндокринные, щёточные (каёмчатые), хемочувствительные клетки, дендритные клетки, бронхиальные экзокриноциты (в терминальном отделе).

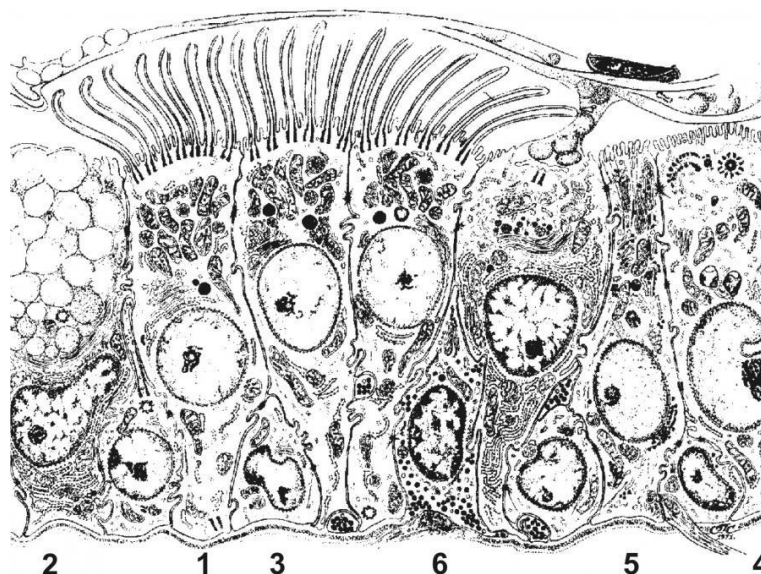


Рисунок 60. Многорядный мерцательный эпителий воздухоносных путей. Эпителий содержит реснитчатые клетки (1); -бокаловидные клетки (2); базальные (вставочные) клетки (3); клетки с микроворсинками (это освободившиеся от секрета бокаловидные клетки) (4); хеморецепторные клетки, содержащие мелкую зернистость и образующие контакты с афферентными терминалями (5); нейроэндокринные клетки (6) (Johnson K.E., 1991)

Эпителий воздухоносных путей

Реснитчатые клетки. Основную массу эпителия воздухоносных путей составляют реснитчатые клетки, содержащие до 250 ресничек на апикальной поверхности. За счёт направленных к выходу из воздухоносных путей синхронных и волнообразных колебаний ресничек осуществляется очистка воздуха. Реснитчатые клетки имеют рецепторы для многих веществ, регулирующих биение ресничек и ток ионов через клетку. Реснитчатые клетки синтезируют и секретируют эндотелин-1 (бронхо- и вазоконстриктор), ИЛ1, ИЛ6, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), факторы роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), простагландин E₂, нейтральную эндопептидазу (разрушающую тахикинины), брадикинин.

Бокаловидные клетки. Бокаловидные клетки (бокаловидные экзокриноциты, мукоциты) составляют до 30% клеток эпителия воздухоносных путей. Выделение слизи из клеток, происходящее циклически, стимулируют внешние факторы (температура, влажность). Секреторные или связанные с мембраной муцины в составе слизи — часть мукоцилиарного защитного механизма воздухоносных путей. Различные медиаторы воспаления активируют гены MUC и стимулируют гиперсекрецию слизи, а также гиперплазию бокаловидных клеток.

Нейроэндокринные клетки составляют 0,1% общей популяции эпителия воздухоносных путей и располагаются поодиночке или в виде небольших кластеров — нейроэпителиальных телец. Эти клетки способны синтезировать и накапливать бомбезин, кальцитонин, относящийся к кальцитониновому гену пептид, серотонин, холецистокининоподобный пептид.

Хеморецепторные клетки — гранулосодержащие клетки с микроворсинками, связаны с афферентными нервными терминалями.

Базальные (вставочные) клетки. Базальные (вставочные) клетки (10% общей популяции клеток эпителия) имеют небольшие размеры, апикальная часть клетки не достигает поверхности эпителия. Эти малодифференцированные клетки способны делиться и составляют стволовую популяцию для эпителия.

Бронхиоларные экзокриноциты (клетки Клара) расположены в терминальных бронхиолах между реснитчатыми клетками и формируют дистальные (безреснитчатые) участки бронхиального эпителия. Для этих кубических клеток характерны куполообразная форма, отсутствие ресничек, наличие в апикальной части электроноплотных гранул, содержащих белок СС10. Белок СС10 опосредует участие клеток в воспалительных реакциях. Клетки секретируют гликозаминогликаны, липопроотеины сурфактанта терминальных бронхиол. Бронхиальные экзокриноциты содержат неспецифические эстеразы, участвуя в работе детоксикационной системы лёгких. Клетки участвуют в инактивации поступающих с вдыхаемым воздухом токсинов при помощи холестерол монооксигеназы (цитохром Р-450).

Подслизистая оболочка содержит слизистые и белково-слизистые железы, обособлена в отдельный слой не везде. По мере уменьшения калибра бронхов количество желёз уменьшается.

Фиброзно-хрящевая оболочка представлена гиалиновым хрящом, образующим хрящевые кольца в трахее и главных бронхах, хрящевые пластинки и островки вплоть до бронхов малого калибра. В бронхах малого калибра и бронхиолах фиброзно-хрящевая оболочка отсутствует.

Наружная оболочка образована волокнистой соединительной тканью, которая связана с междолевой, междольковой и внутридольковой соединительной тканью. В стенке воздухоносных путей также присутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, нейроны собственного нервного аппарата, чувствительные нервные окончания, нервные окончания вегетативной нервной системы.

НОСОВАЯ ПОЛОСТЬ

Носовая полость делится на несколько функционально и анатомически разных частей.

Преддверие полости носа. Преддверие выстлано тонкой кожей, содержащей многослойный ороговевающий эпителий, сальные, потовые железы и волосные фолликулы.

Собственно полость носа — основная часть, выстланная слизистой оболочкой. Здесь выделяют дыхательную и обонятельную области.

Дыхательная область — занимает большую часть полости. Выстлана многорядным (мерцательным) эпителием с содержащий бокаловидные, а также в некотором количестве базальные клетки и клетки с микроворсинками. Собственный слой слизистой оболочки содержит слизистые и белковые железы, вырабатывающие большое количество слизи. В собственном слое в значительном количестве присутствуют тонкостенные полости, выстланные эндотелием и окружённые циркулярно и продольно направленными ГМК.

Обонятельная область содержит обонятельный эпителий (с нейросенсорными клетками, поддерживающими и базальными клетками). Бокаловидные клетки отсутствуют. В собственном слое под эпителием находятся обонятельные железы.

ГОРТАНЬ

Гортань — верхний отдел воздухоносных путей; основная функция, помимо проведения воздуха, — голосообразование. Отделена от глотки надгортанником, а в нижней части ограничена первым хрящевым полукольцом трахеи. Имеет слизистую, фиброзно-хрящевую и адвентициальную оболочки. В состав фиброзно-хрящевой оболочки гортани входят 4 хряща — надгортанный, щитовидный, черпаловидный, перстневидный. Эпителий слизистой оболочки (за исключением голосовых связок) — многорядный мерцательный. Собственный слой передней поверхности гортани содержит смешанные белково-слизистые железы, скопления лимфатических фолликулов.

Голосовые связки

Голосовые связки — верхние и нижние складки слизистой оболочки в средней части органа, образующие соответственно ложные и истинные голосовые связки (рисунок 66). Пространство между истинными голосовыми связками — голосовая щель. Область расширения просвета гортани между двумя рядами связок — желудочек гортани. Основу ложных голосовых связок составляет рыхлая соединительная ткань, содержащая белково-слизистые железы. Такие железы имеются также выше и ниже истинных голосовых связок. Истинные голосовые связки содержат пучки поперечнополосатых мышечных волокон; железы отсутствуют. Оба типа голосовых связок, как и передняя поверхность надгортанника, покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием.

ТРАХЕЯ

Стенка трахеи образована слизистой, подслизистой, фиброзно-хрящевой и адвентициальной оболочками (рисунок 61).

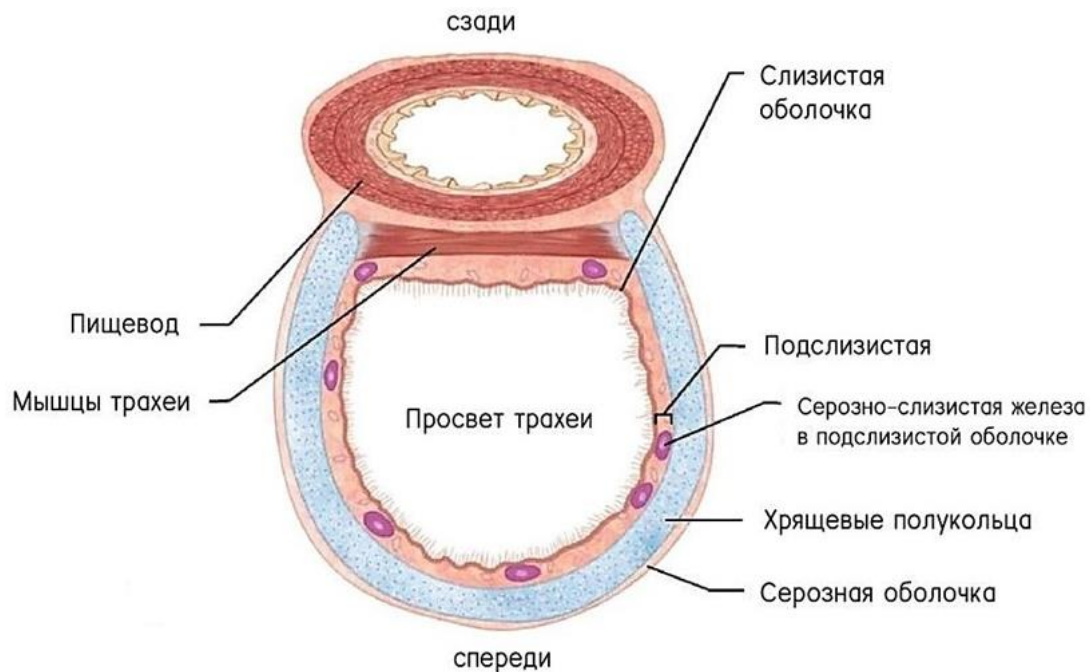


Рисунок 61. Трахея. Задняя часть трахеи не содержит хряща — вместо него в этой области в стенке трахеи тонкая соединительнотканная и гладкомышечная пластинка. Между трахеей и пищеводом лежит рыхлая волокнистая соединительная ткань. (quizlet.com; Pearson Education Inc, 2013)

Слизистая оболочка состоит из однослойного многорядного мерцательного эпителия и тонкого собственного слоя. Мышечный слой отсутствует. Собственный слой слизистой оболочки содержит многочисленные эластические волокна и немного слизистых желёз. Здесь встречаются отдельные лимфоциты и лимфатические фолликулы. Эпителий трахеи содержит 5 типов клеток (рисунок 60). Реснитчатые клетки составляют основную часть эпителия. Среди реснитчатых рассеяны бокаловидные, базальные, нейроэндокринные, хеморецепторные клетки.

Подслизистая оболочка. Границей между слизистой и подслизистой оболочками служит уплотнённая пластинка переплетённых эластических волокон. В подслизистой оболочке расположено множество кровеносных сосудов и секреторных отделов слизистых и белково-слизистых желёз.

Фиброзно-хрящевая оболочка представлена пластинками в виде незамкнутых колец гиалинового хряща, окружённого тонкой фиброзной оболочкой — надхрящницей. Концы колец соединены пучками соединительнотканых волокон и ГМК. Соседние кольца соединяет между собой плотная соединительная ткань (переплетённые коллагеновые и отдельные эластические волокна), переходящая в надхрящницу колец.

БРОНХИАЛЬНОЕ ДЕРЕВО

Трахея делится, образуя главные бронхи, которые входят в легкие. Проникая в легкие, главные бронхи ветвятся, давая начало бронхам разного калибра и бронхиолам. Каждая бронхиола входит в легочную дольку, где ветвится, образуя терминальные бронхиолы — дистальный отдел воздухоносных путей. Общий план структурной организации бронхов такой же, как и в трахее. В стенке бронхов также различают четыре оболочки: слизистая, подслизистая, фиброзно-хрящевая, адвентициальная, но имеются и определенные различия.

Главные бронхи

По своему строению главные бронхи несколько отличаются от трахеи.

Слизистая оболочка. В слизистой оболочке появляется мышечный слой, образованный циркулярно и продольно ориентированными пучками ГМК, сокращение и расслабление которых позволяет несколько изменять просвет бронха. Благодаря наличию мышечного слоя слизистая оболочка в главных бронхах образует продольные складки.

Подслизистая оболочка в области бифуркации трахеи содержит больше белково-слизистых желез.

Фиброзно-хрящевая оболочка. В главных бронхах гиалиновый хрящ представлен в виде дуг и часто – в виде крупных пластин.

Вопросы для самоконтроля

1. Развитие органов дыхания. Стадии дифференцировки легких
2. Функции дыхательной системы
3. Воздухоносные пути. Функции, отделы
4. План строения стенки воздухоносных путей
5. Эпителий слизистой оболочки воздухоносных путей: строение, функции, клеточный состав
6. Реснитчатые клетки воздухоносных путей: локализация, строение, функционирование, регенерация
7. Бронхиоларные экзокриноциты: локализация, строение, функционирование
8. Слизистая оболочка носовой полости. Обонятельный эпителий
9. Строение стенки трахеи
10. Строение гортани. Строение истинных и ложных голосовых связок
11. Регуляция сокращения ГМК воздухоносных путей. Эффекты ацетилхолина, адреналина, гистамина

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 1. РАЗВИТИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ

Цель занятия – сформировать представление и знание о эмбриональной закладке и развитии дыхательной системы, строении верхних дыхательных путей.

Задачи занятия:

1. Получить представление о развитии дыхательной системы
2. Усвоить общие принципы организации органов дыхания
3. Рассмотреть строение дыхательной и обонятельной области носовой полости
4. Изучить гистологическое строение гортани и голосовых связок
5. Рассмотреть строение оболочек трахеи
6. Уяснить строение и клеточный состав эпителия воздухоносных путей

Студент должен знать:

1. Эмбриональное развитие дыхательной системы
2. Гистологическое строение носовой полости
3. Общий план строения стенки воздухоносных путей
4. Клеточный состав эпителия воздухоносных путей
5. Морфофункциональное строение голосовых связок
6. Структурную организацию трахеи
7. Отличать и находить под микроскопом ткани, образующие структуру
8. Составлять описание и зарисовать микроскопическое изображение изучаемого органа.

Форма текущего контроля: устный опрос, тестирование.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

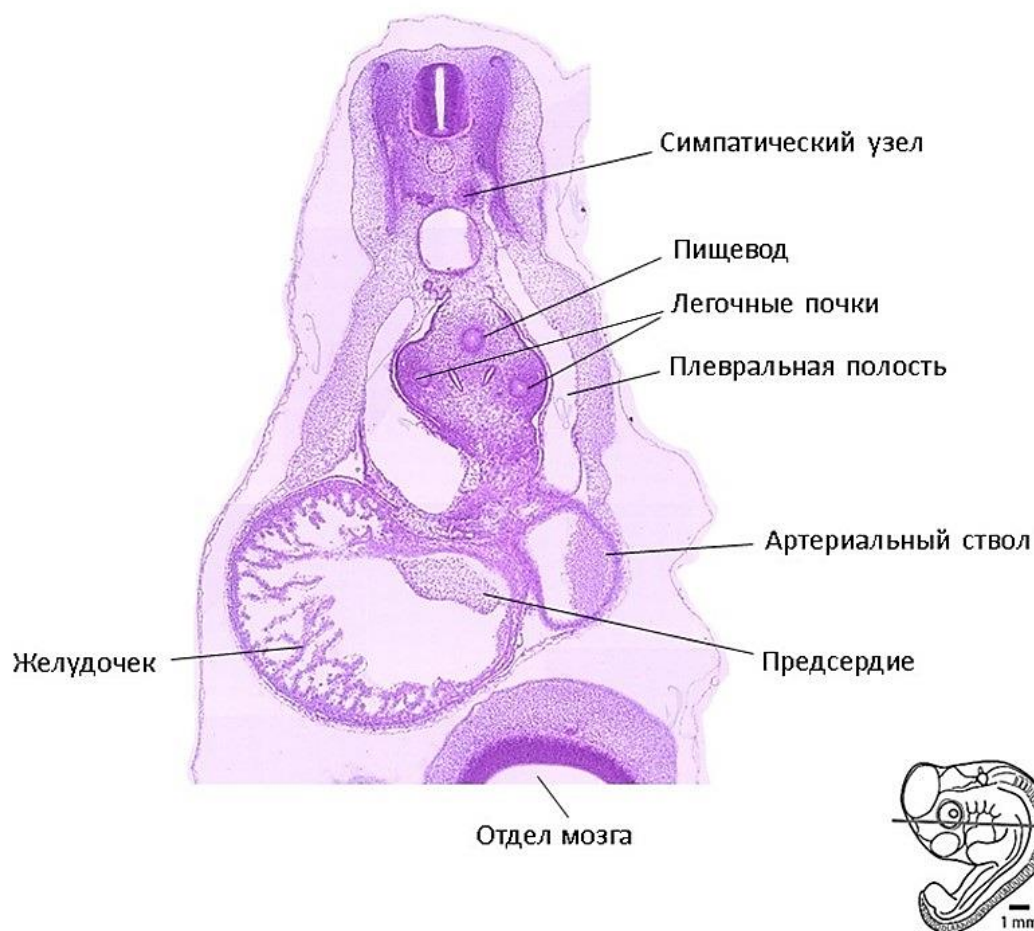


Рисунок 62. Эмбрион курицы 55-72 часа развития (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

Препарат 1. Развитие органов дыхания (эмбрион курицы 55-72 часа развития) (рисунок 62)

Развитие трахеи начинается у 3-дневного зародыша как появление в глотке среднеventральной борозды. В ventральной стенке передней кишки образуется выпячивание (респираторный дивертикул). По обе стороны от выпячивания формируются вдающиеся в просвет первичной кишки продольные валики – эзофаготрахеальные гребни, которые затем сближаются и смыкаются. Так образуется перегородка, отделяющая первичную кишку (будущий пищевод) от зачатка трахеи. Трахея обособляется в виде трубки, которая разделяется на 2 легочные почки в виде двух мешковидных образований. На препарате видны просветы формирующегося пищевода и легочных почек.

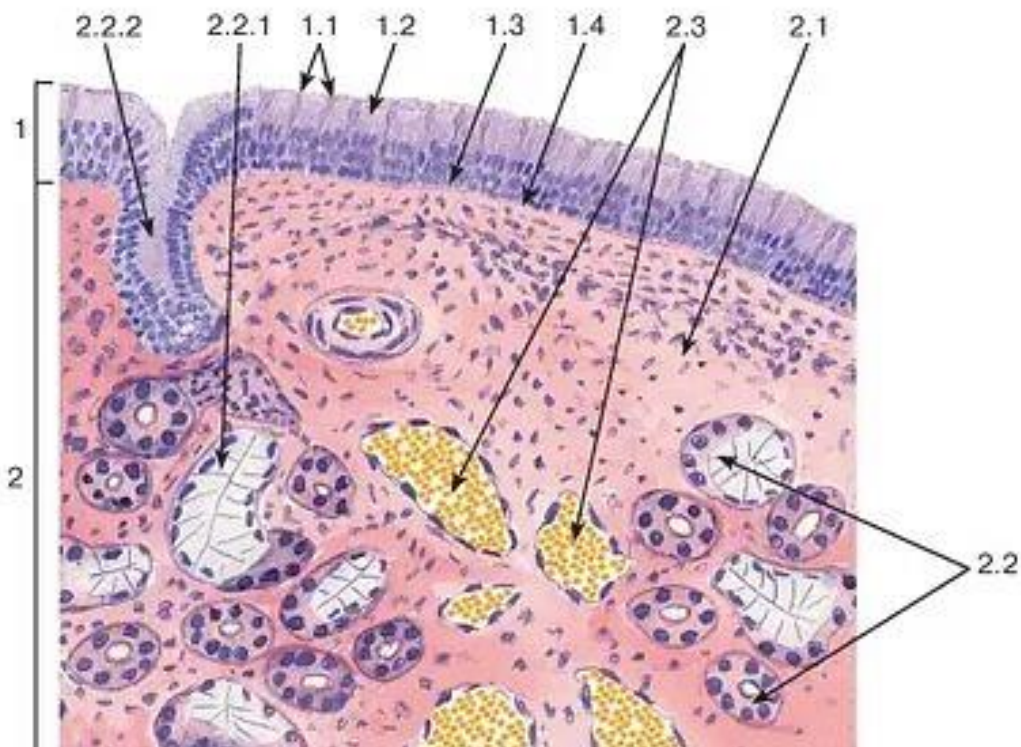


Рисунок 63. Обонятельная область носовых полостей. 1 - обонятельный эпителий: 1.1 - обонятельные нейросенсорные клетки, 1.2 - поддерживающие клетки, 1.3 - базальные клетки, 1.4 - базальная мембрана; 2 – собственный слой: 2.1 - рыхлая волокнистая соединительная ткань, 2.2 - смешанные обонятельные (боуменовы) железы, 2.2.1 - концевые отделы желез, 2.2.2 - выводной проток, 2.3 - венозные лакуны (Юшканцева С.И., Быков В.Л., 2006).

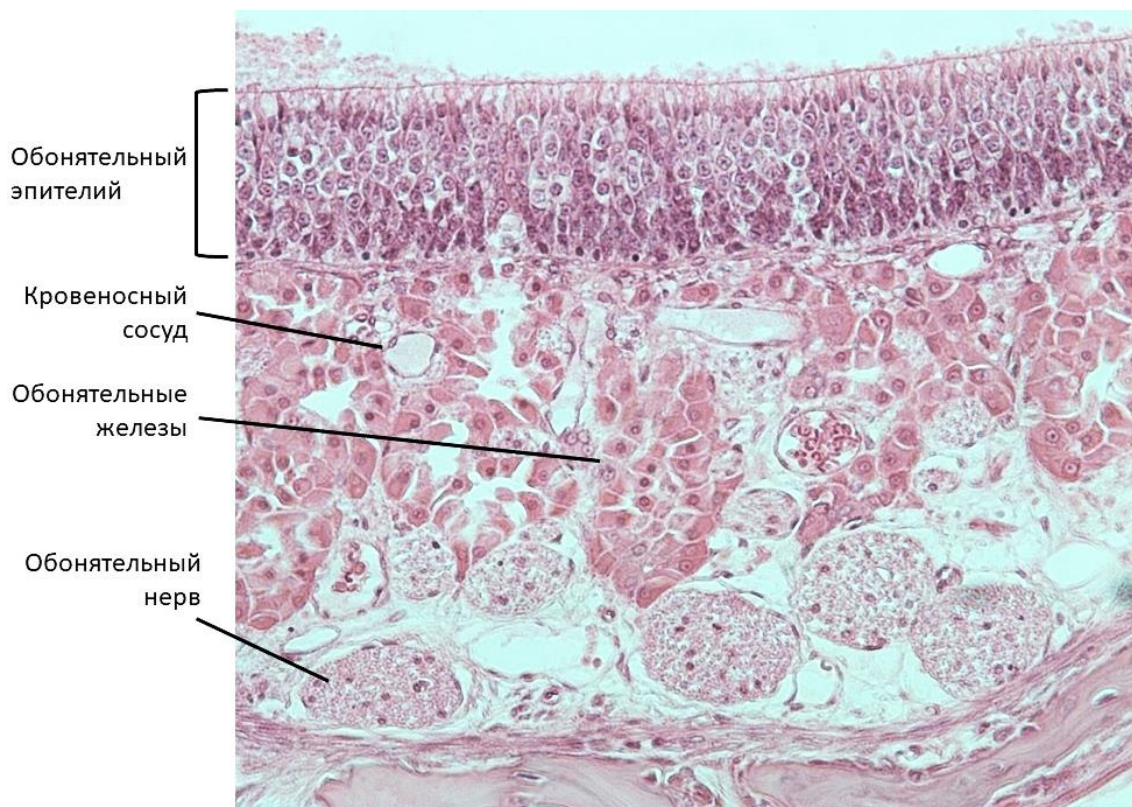


Рисунок 64. Слизистая оболочка обонятельной области носовых полостей. Собственный слой слизистой оболочки непосредственно прилегает к надкостнице подлежащей кости, содержит многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, немиелинизированные и миелинизированные нервные волокна и обонятельные железы. Обонятельный эпителий, как и

эпителий дыхательной области, также многорядный, но содержит другие типы клеток. Кроме того, в нем отсутствуют бокаловидные клетки (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

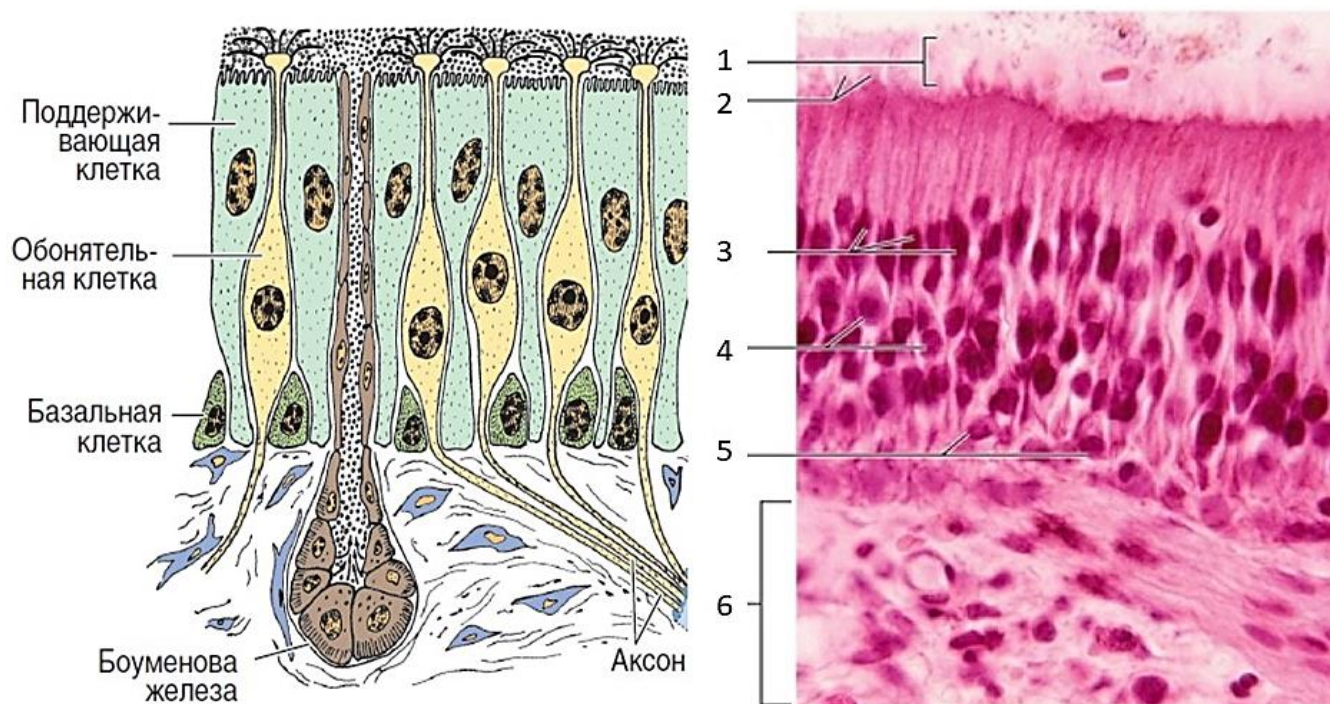


Рисунок 65. Обонятельный эпителий. 1 – слизь, 2 – реснички обонятельных клеток, 3 – поддерживающие клетки, 4 – ядра рецепторных нейронов, 5 – ядра базальных клеток, 6 – собственный слой слизистой оболочки (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009; basicmedicalkey.com)

Препарат 2. Обонятельная область носовых полостей. Обонятельный эпителий (рисунок 63, рисунок 64, рисунок 65).

Обонятельный эпителий находится на крыше полости носа. Слизистая обонятельной области носовой раковины выстлана обонятельным эпителием. Обонятельный эпителий содержит: 1) обонятельные сенсорные клетки – биполярные рецепторные нейроны, на конце дендрита 6-12 ресничек, взаимодействующих с молекулами химических веществ (одорантов); 2) поддерживающие (опорные) клетки, удаляющие мертвые нейроны, токсические вещества, поддерживающие водно-солевой баланс слизи; 3) базальные клетки, способствующие регенерации эпителия. Собственная пластинка слизистой образована рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, содержит простые альвеолярно-трубчатые обонятельные железы, секрет которых покрывает эпителий слизью слоем 60 мкм.

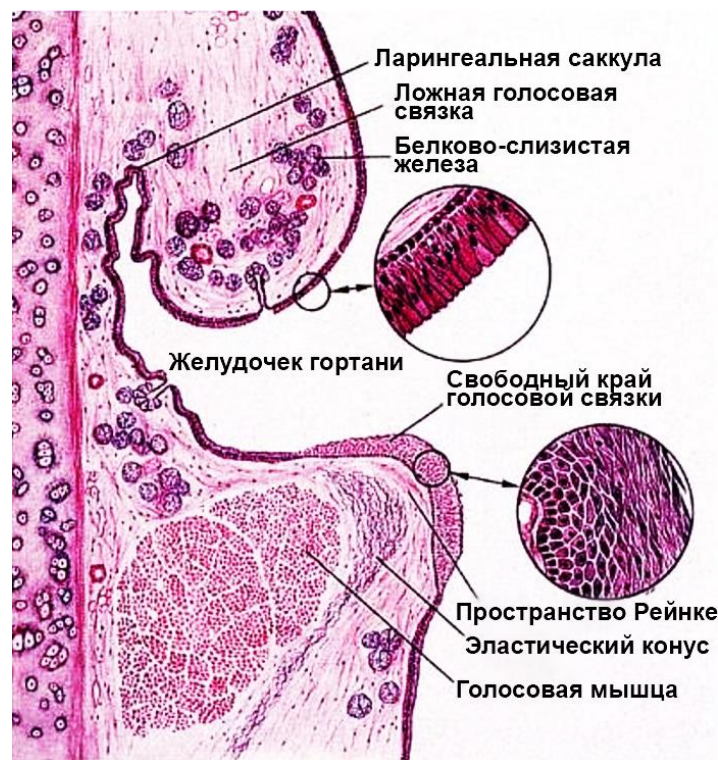


Рисунок 66. Фронтальный срез гортани (показана одна сторона). Истинные и ложные голосовые связки (Елисеев В.Г., Афанасьев Ю.И., Котовский Е.Ф., 1961).

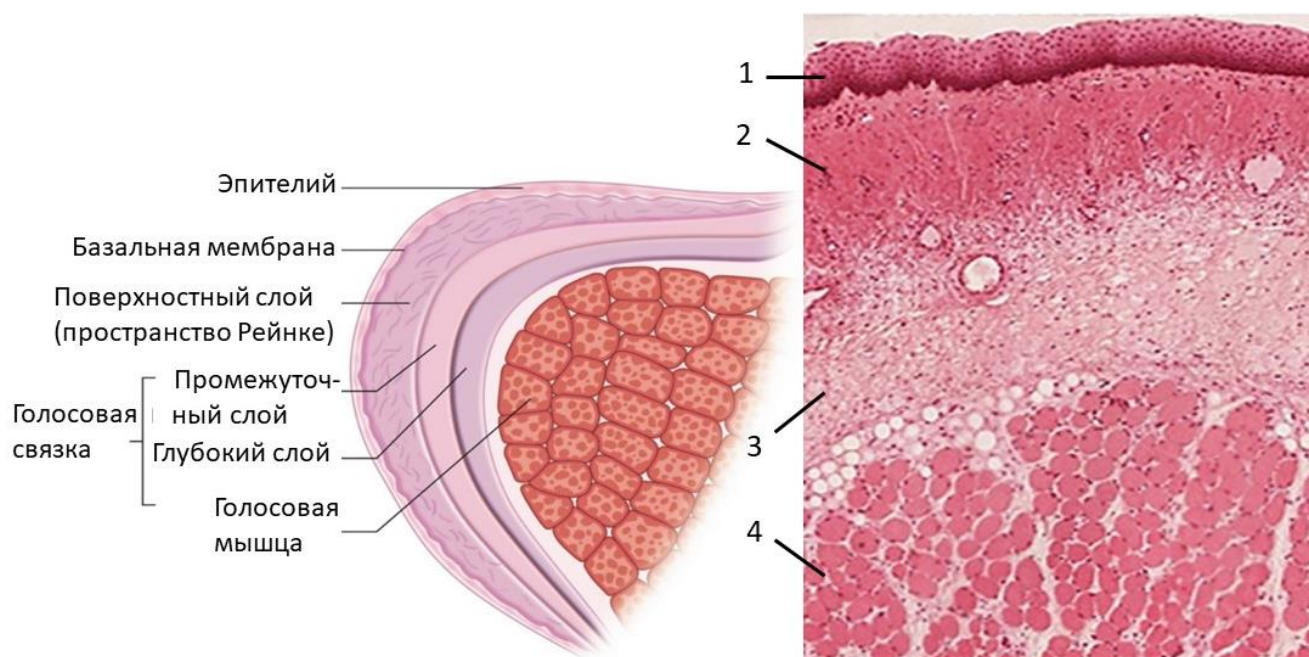


Рисунок 67. Истинные голосовые связки. 1 – многослойный плоский неороговевающий эпителий слизистой оболочки; 2 – область локализации эластических волокон голосовой связки; 3 – рыхлая волокнистая соединительная ткань собственного слоя слизистой; 4 – поперечные срезы мышечных волокон голосовой мышцы (<https://i0.wp.com/entokey.com>; <https://vmicro.iusm.iu.edu>)

Препарат 3. Голосовые связки (фронтальный срез гортани) (рисунок 66, рисунок 67).

Вестибулярные складки (ложные голосовые связки) содержат серозно-слизистые железы. Собственный слой слизистой вестибулярных складок содержит лимфоциты и лимфатические узелки. Вестибулярные складки покрыты многорядным реснитчатым эпителием, а вблизи надгортанника – многослойным плоским неороговевающим эпителием. Под большой вестибулярной складкой находится узкое пространство – желудочек, под желудочками

расположена пара боковых складок – истинные голосовые связки. Истинные голосовые связки покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием и более резко выступают в просвет, очерчивая край просвета гортани. Каждая из них содержит большую поперечнополосатую голосовую мышцу, а ближе к поверхности – небольшую связку. Ниже располагается фиброзно-хрящевая оболочка гортани, представленная щитовидным хрящом из гиалинового хряща и надгортанником из эластического хряща. Хрящи соединяются друг с другом связками из плотной оформленной соединительной ткани.

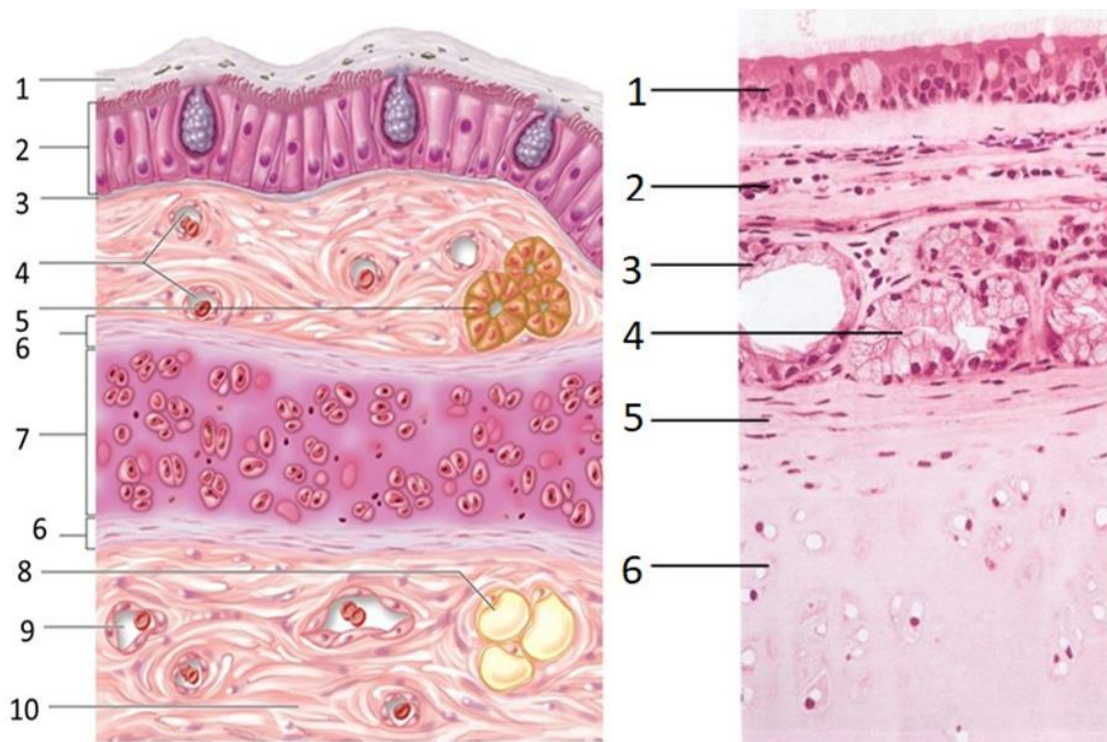


Рисунок 68. Стенка трахеи. 1 – слизь на поверхности эпителия; 2 – многорядный мерцательный эпителий; 3 – собственный слой; 4 – кровеносные сосуды подслизистой оболочки; 5 – слизистые и белково-слизистые железы подслизистой оболочки; 6 – надхрящница; 7 – гиалиновый хрящ; 8 – адипоциты адвентициальной оболочки; 9 – кровеносные сосуды; 10 – коллагеновые волокна адвентициальной оболочки (Brelje T.C., Sorenson R.L., 2005; GartnerLP, Hiatt JL, 2000)

Препарат 4. Трахея (поперечный срез) (рисунок 68).

Стенка трахеи включает слизистую, подслизистую, фиброзно-хрящевую и адвентициальную оболочки. Слизистая оболочка включает многорядный призматический реснитчатый (мерцательный) эпителий с реснитчатыми, бокаловидными, базальными, нейроэндокринными, хеморецепторными клетками. Собственный слой слизистой представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью; мышечный слой отсутствует. Границей между слизистой и подслизистой оболочками может служить уплотненная пластинка переплетенных эластических волокон. Волокна идут вдоль трахеи, поэтому на препарате имеют вид многочисленных блестящих точек. В подслизистой оболочке расположены множество кровеносных сосудов и секреторных отделов слизистых и белково-слизистых желез, количество которых уменьшается в нижнем отделе трахеи. Протоки желез открываются на поверхность эпителия. Подслизистая оболочка переходит в надхрящницу фиброзно-хрящевой оболочки, которая представлена в виде незамкнутых колец (полуколец) гиалинового хряща. Концы полуколец соединены пучками соединительнотканых волокон и гладких мышечных клеток. В этой же области расположено много секреторных отделов слизисто-белковых желез. Снаружи от фиброзно-хрящевой оболочки располагается адвентициальная оболочка - слой из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Содержит крупные сосуды, нервы и жировые клетки.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. Респираторный дивертикул обособляется от:

- А) передней кишки
- Б) нервной трубки
- В) пищевода
- Г) глоточного аппарата
- Д) ротовой бухты

2. Истинные голосовые складки покрыты:

- А). Многослойным плоским ороговевающим эпителием
- Б). Многослойным плоским неороговевающим эпителием
- В). Респираторным эпителием
- Г). Однослойным многорядным эпителием
- Д). Каемчатым эпителием

3. Базальные (вставочные) клетки:

- А) имеют реснички
- Б) содержат везикулы с муцином
- В) образуют контакт с нервной терминалью
- Г) мигрируют из нервного гребня
- Д) митотически делятся

4. Для стенки трахеи характерен:

- А). однослойный кубический эпителий
- Б). однослойный однорядный призматический эпителий
- В) однослойный призматический железистый эпителий
- Г) однослойный многорядный реснитчатый эпителий
- Д) однослойный плоский эпителий

5. В составе многорядного призматического эпителия трахеи имеются:

- А) эндотелиальные клетки
- Б) реснитчатые клетки
- В) гладкомышечные клетки
- Г) шиповатые клетки
- Д) апикальнозернистые клетки

Ситуационные задачи

1. У ребенка 1,5 года после приёма пищи возникают несильные приступы кашля, нарушается дыхание. Ребёнок часто болеет пневмонией. При проведении эзофагоскопии осмотр выявил выделяющиеся из пищевода в такт дыхания мелкие пузырьки воздуха. Трахеобронхоскопия показала наличие щелевидного дефекта выше бифуркации трахеи на заднеправой её поверхности. Был поставлен диагноз – трахеопищеводный свищ. Вопрос: В чём причина его появления свища?

2. При приступах бронхиальной астмы используются дозированные аэрозоли для ингаляций, например, фенотерол, который действует преимущественно на β_2 -адренорецепторы. Назовите отделы, функционирование которых нарушается при приступах бронхиальной астмы. На какую ткань направлено действие препарата?

Темы докладов и презентаций

- 1) Региональные стволовые клетки в дыхательной системе. Локализация и направления дифференцировки
- 2) Иммунологические аспекты воспаления дыхательных путей
- 3) Морфо-функциональная характеристика нейроэндокринных клеток эпителия бронхов
- 4) Искусственная трахея

Основная литература

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 1) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Глава 1, 4) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Рекомендуемая литература

Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.

Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

Тема 15.2. РЕСПИРАТОРНЫЙ ОТДЕЛ

ЛЕКЦИЯ 2. ВНУТРИЛЕГОЧНЫЕ ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ. РЕСПИРАТОРНЫЙ ОТДЕЛ

БРОНХИ

Строение бронхов разного калибра сходно, но имеются и определённые различия (рисунок 69).

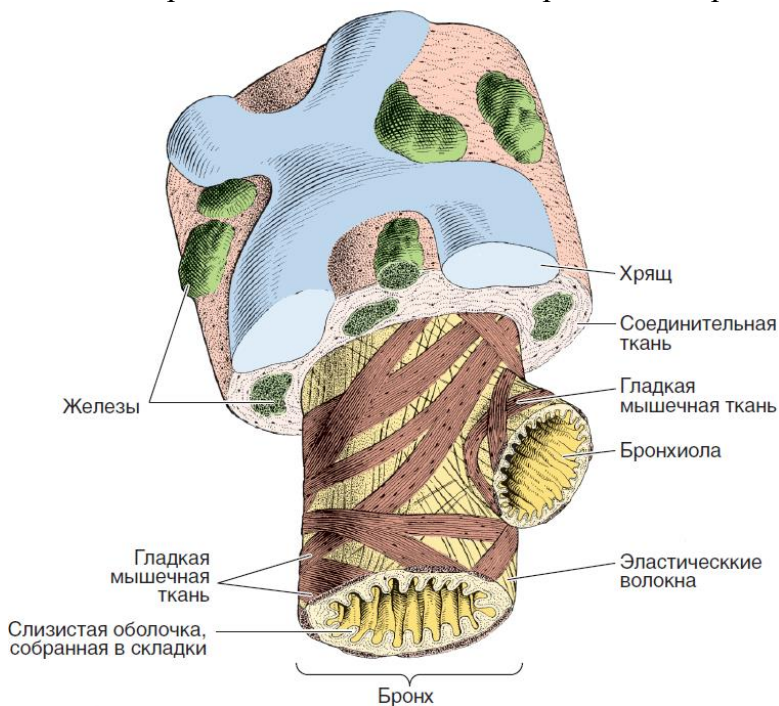


Рисунок 69. Организация стенки бронхов (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009).

Слизистая оболочка

Слизистая оболочка бронхов, в отличие от трахеи, содержит мышечный слой. Этот слой состоит из ГМК, расположенных в виде двух противоположно направленных (по часовой и против часовой стрелки) спиралей. Сокращение ГМК приводит к образованию продольных складок слизистой

оболочки бронха. Собственный слой слизистой оболочки содержит множество эластических волокон, организованных в виде нескольких длинных лент, идущих параллельно. Ленты переходят в эластические компоненты терминальных бронхиол. Эпителий слизистой оболочки бронхов – однослойный многорядный цилиндрический мерцательный, в нём имеются реснитчатые, бокаловидные, каёмчатые, гранулосодержащие (нейросекреторные и эндокринные) и базальные клетки.

Подслизистая оболочка

Подслизистая оболочка содержит слизистые и белково-слизистые железы. Образование слизи секреторными клетками регулируется трансмембранным белком CFTR, транспортирующим ионы Cl^- и Na^+ . Железы располагаются группами, особенно в тех участках, где отсутствует хрящ. В бронхах малого калибра железы отсутствуют.

Фиброзно-хрящевая оболочка

Хрящи в крупных внутрилёгочных бронхах представлены хрящевыми пластинками неправильной формы, а затем островками хрящевой ткани (бронхи среднего калибра). Пространства между хрящами заполнены соединительной тканью, переходящей в надхрящницу. В бронхах малого калибра хрящевой ткани нет.

Наружная оболочка

Адвентициальная оболочка – соединительная ткань, переходящая в междолевую и междольковую соединительную ткань паренхимы легкого.

БРОНХИОЛЫ

Бронхиолы отличаются от бронхов по ряду признаков: их диаметр значительно меньше и составляет от 0,5 до 1 мм. Эпителий слизистой оболочки – однорядный цилиндрический мерцательный; его высота меньше, чем в бронхах. В эпителии более крупных бронхиол преобладают реснитчатые клетки, между которыми расположены бронхиальные экзокриноциты. В стенке бронхиол отсутствуют хрящи и железы. Таким образом, стенка бронхиол состоит из следующих элементов: однорядного цилиндрического (кубического) эпителия, тонкого и эластичного собственного слоя, мышечного слоя слизистой оболочки и наружной соединительной ткани. Всего образуется 20 генераций бронхиол, мельчайшими из которых являются терминальные бронхиолы.

ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ БРОНХОВ ПО МЕРЕ УМЕНЬШЕНИЯ ИХ КАЛИБРА

- ✓ Снижение высоты эпителиального пласта слизистой (от многорядного цилиндрического до двухрядного, а затем – однорядного в бронхах малого калибра и однорядного кубического в терминальных бронхиолах) с постепенным снижением количества, а затем и исчезновением бокаловидных клеток. В дистальных участках терминальных бронхиол реснитчатые клетки отсутствуют, но имеются бронхиальные экзокриноциты.
- ✓ Уменьшение толщины слизистой оболочки.
- ✓ Возрастание количества эластических волокон.
- ✓ Появление довольно большого количества ГМК, причём с уменьшением калибра бронхов мышечный слой слизистой оболочки становится более выраженным.
- ✓ Уменьшение размеров пластинок и островков хрящевой ткани с последующим её исчезновением.
- ✓ Уменьшение количества слизистых желёз с их исчезновением в бронхах малого калибра и в бронхиолах.

РЕСПИРАТОРНЫЙ ОТДЕЛ

Респираторный отдел лёгкого осуществляет функцию внешнего дыхания – газообмен между двумя средами – внешней и внутренней. С понятием респираторный отдел связаны представления об ацинусе и лёгочной дольке.

ЛЁГОЧНАЯ ДОЛКА

Лёгочная долька — это структурная единица лёгкого; её диаметр 1–2 см. Основные компоненты дольки – дольковый бронх (диаметр около 1 мм) входит в дольку и ветвится внутри неё. Терминальные бронхиолы — конечные ветви бронхиального дерева в пределах дольки; они не

участвуют в газообмене. От одной терминальной бронхиолы в дольке отходит несколько респираторных структур. Лёгочная долька состоит из 12–18 ацинусов, разделенных тонкими прослойками соединительной ткани. Неполные фиброзные междольковые перегородки отделяют друг от друга соседние дольки.

АЦИНУС

Респираторный отдел представляет собой совокупность ацинусов (рисунок 70). Ацинус начинается респираторной бронхиолой первого порядка, которая дихотомически делится на респираторные бронхиолы второго, а затем третьего порядков. Каждая респираторная бронхиола третьего порядка, в свою очередь, подразделяется на альвеолярные ходы, переходящие в преддверие и далее – в альвеолярные мешочки. В просвет респираторной бронхиолы и альвеолярных ходов открываются альвеолы. Преддверие и альвеолярные мешочки фактически являются пустотами, образованными альвеолами.

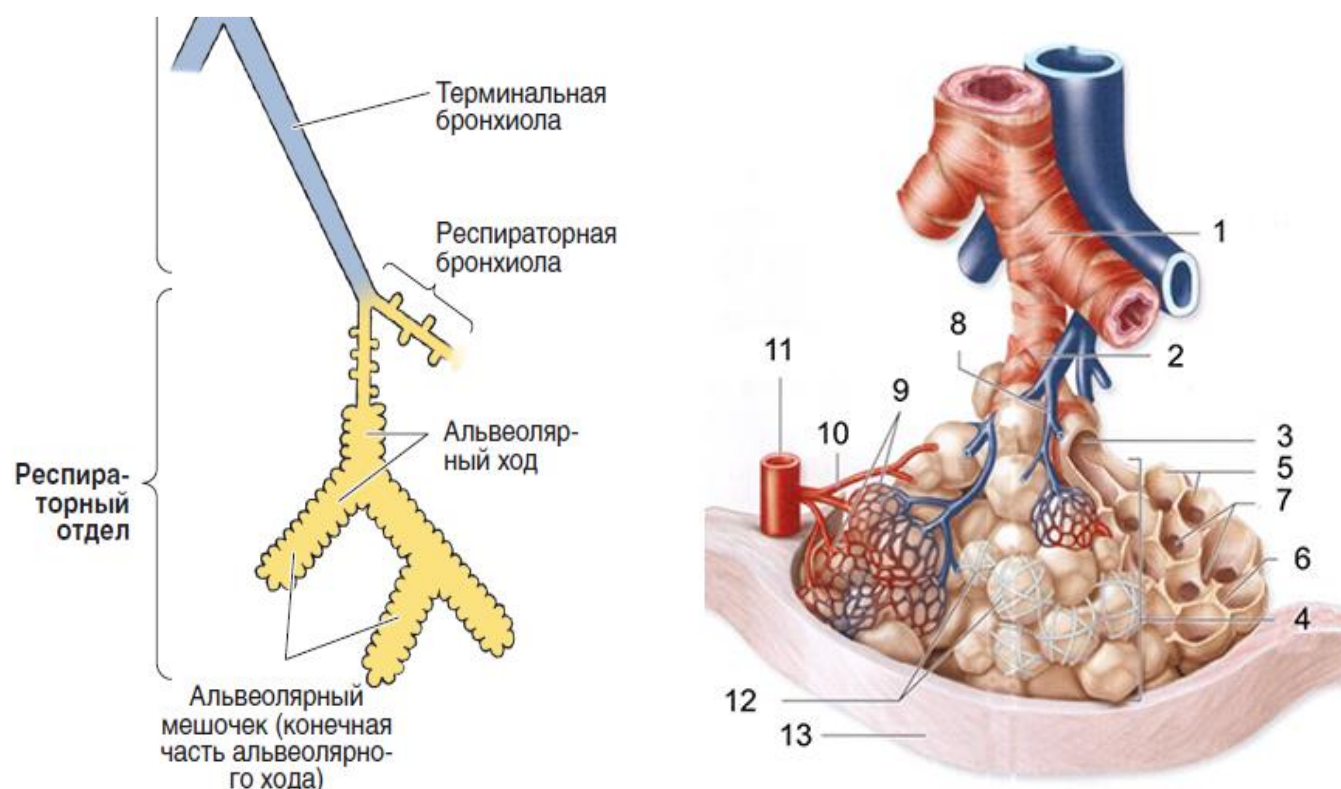


Рисунок 70. Легочный ацинус начинается респираторной бронхиолой. Терминальная бронхиола (1); респираторные бронхиолы первого порядка (2); альвеолярные мешочки (4); альвеолы (5); бмежалвеолярная перегородка (6); альвеолярные поры (7); легочная артериола (8); альвеолярные капилляры (9); легочная венула (10); легочная вена (11); эластические волокна (12); соединительная ткань (13); гладкомышечные клетки (14) (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009).

АЛЬВЕОЛЫ

Альвеолы выстланы однослойным эпителием, расположенным на базальной мембране. Клеточный состав эпителия – пневмоциты (альвеолоциты) типов I и II (рисунок 71).

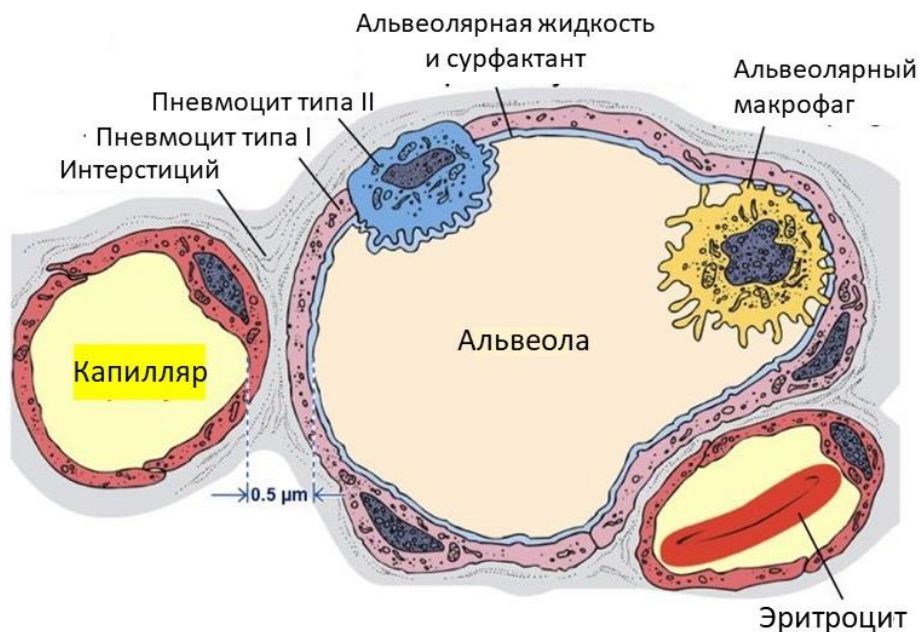


Рисунок 71. Схема строения альвеолы (ru.pinterest.com)

Пневмоциты типа I покрывают почти 95% альвеолярной поверхности. Это плоские клетки с уплощёнными выростами; выросты соседних клеток перекрывают друг друга, смещаясь при вдохе и выдохе. По периферии цитоплазмы имеется много пиноцитозных пузырьков. Клетки не способны делиться.

Пневмоциты типа II имеют кубическую форму. Они встроены между пневмоцитами типа I, возвышаясь над последними; изредка образуют группы из 2–3 клеток. На апикальной поверхности пневмоциты типа II имеют микроворсинки. Особенностью этих клеток является присутствие в цитоплазме пластинчатых телец диаметром 0,2–2 мкм. Вещества, содержащиеся в пластинчатых тельцах, секретируются клеткой в альвеолярное пространство.

Межальвеолярная перегородка содержит капилляры, заключённые в сеть эластических волокон, окружающих альвеолы (рис. 2-3.). Эндотелий альвеолярного капилляра – уплощённые клетки, содержащие в цитоплазме пиноцитозные пузырьки. В межальвеолярных перегородках имеются небольшие отверстия – альвеолярные поры. Эти поры создают возможность для проникновения воздуха из одной альвеолы в другую, что облегчает воздухообмен. Через поры в межальвеолярных перегородках происходит также миграция альвеолярных макрофагов.

Интерстициальное пространство. Утолщённый участок стенки альвеолы, где не происходит слияния базальных мембран эндотелия капилляра и альвеолярного эпителия (так называемая "толстая сторона" альвеолярного капилляра) состоит из соединительной ткани и содержит коллагеновые и эластические волокна, создающие структурный каркас альвеолярной стенки, лимфатические капилляры, протеогликаны, фибробласты, липофибробласты и миофибробласты, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты. Такие участки называют интерстициальным пространством (интерстицием).

АЭРОГЕМАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Между полостью альвеолы и просветом капилляра происходит газообмен путём простой диффузии газов в соответствии с их концентрациями в капиллярах и альвеолах. Аэрогематический барьер (рисунок 72) образуют: уплощенные пневмоциты I (0,2 мкм), общая базальная мембрана (0,1 мкм), уплощенная часть эндотелиальной клетки капилляра (0,2 мкм). В сумме это составляет 0,5 мкм. В состав барьера входит ещё один компонент – выстилающая альвеолярную поверхность плёнка сурфактанта.

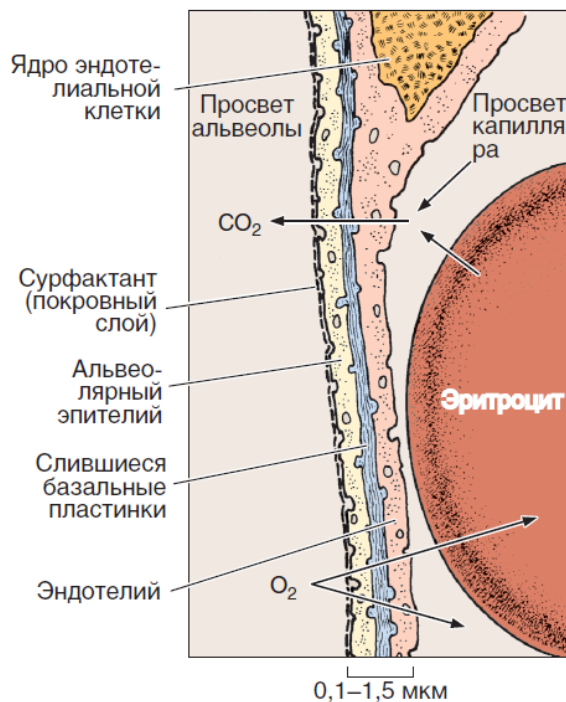


Рисунок 72. Аэрогематический барьер – совокупность структур, через которые диффундируют газы в лёгких (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009).

Респираторный обмен CO_2 . В капиллярах лёгкого HCO_3^- выходит из эритроцитов в обмен на Cl^- плазмы при помощи специального анионообменника.

СУРФАКТАНТ

Общее количество сурфактанта в лёгких крайне невелико. На 1 м^2 альвеолярной поверхности приходится около 50 мм^3 сурфактанта. Толщина его плёнки составляет 3% общей толщины аэрогематического барьера. Компоненты сурфактанта поступают в пневмоциты типа II из крови. Возможен также их синтез и хранение в пластинчатых тельцах этих клеток. 85% компонентов сурфактанта используется повторно, и только небольшое количество синтезируется *de novo*. Удаление сурфактанта из альвеол происходит через бронхиальную систему, через лимфатическую систему и при помощи альвеолярных макрофагов. Основное количество сурфактанта вырабатывается после 32-й недели беременности, достигая максимального количества к 35-й неделе. До рождения образуется избыток сурфактанта. После рождения этот избыток удаляется альвеолярными макрофагами.

Состав. Лёгочный сурфактант – эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов; 80% составляют глицерофосфолипиды, 10% – холестерол и 10% – белки. Эмульсия образует на поверхности альвеол мономолекулярный слой. Главный поверхностно-активный компонент – дипальмитоилфосфатидилхолин, ненасыщенный фосфолипид, составляющий более 50% фосфолипидов сурфактанта. Сурфактант содержит ряд уникальных белков, способствующих адсорбции дипальмитоилфосфатидилхолина на границе двух фаз. Среди белков сурфактанта выделяют SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственны за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух–жидкость. Белки SP-A и SP-D участвуют в местных иммунных реакциях, опосредуя фагоцитоз. Рецепторы SP-A имеются в пневмоцитах типа II и в макрофагах.

Функции. Сурфактант – компонент защитной системы лёгких. Сурфактант предотвращает непосредственный контакт пневмоцитов с вредными частицами и инфекционными агентами, попадающими в альвеолы с вдыхаемым воздухом. Циклические изменения поверхностного натяжения, происходящие при вдохе и выдохе, обеспечивают зависимый от дыхания механизм очистки. Обволакиваемые сурфактантом пылевые частицы транспортируются из альвеол в бронхиальную систему, из которой они удаляются со слизью. Сурфактант регулирует количество макрофагов, мигрирующих в альвеолы из межальвеолярных перегородок, стимулируя активность

этих клеток. Бактерии, проникающие в альвеолы с воздухом, опсонизируются сурфактантом, что облегчает их фагоцитоз альвеолярными макрофагами.

Сурфактант в бронхиолах. Сурфактант присутствует в бронхиальном секрете, покрывая бронхиальные экзокриноциты и реснитчатые клетки, и имеет тот же химический состав, что и альвеолярный сурфактант. Очевидно, сурфактант необходим для стабилизации дистальных воздухоносных путей.

ИММУННАЯ ЗАЩИТА

Альвеолярные макрофаги составляют 10–15% всех клеток в альвеолярных перегородках. Клетки формируют длинные цитоплазматические отростки, с помощью которых макрофаги мигрируют через межальвеолярные поры. Альвеолярные макрофаги секретируют α_1 -антитрипсин – гликопротеин из семейства сериновых протеаз, защищающий эластин альвеол от расщепления эластазой лейкоцитов. Мутация гена α_1 -антитрипсина – причина врождённой эмфиземы лёгких (поражение эластического каркаса альвеол). Макрофаги фагоцитируют микроорганизмы и пылевые частицы, попадающие с вдыхаемым воздухом, обладают антимикробной и противоопухолевой активностью, опосредованной кислородными радикалами, протеазами и цитокинами. Аг-представляющая функция выражена слабо.

Дендритные клетки (клетки Лангерганса) происходят из клеток-предшественников миелоидного ряда, относятся к системе мононуклеарных фагоцитов; именно они являются главными Аг-представляющими клетками лёгкого. Дендритные клетки имеют удлинённую форму и многочисленные длинные отростки, неправильной формы ядро и в изобилии – типичные клеточные органеллы. Дендритные клетки подвижны и могут мигрировать в межклеточном матриксе. В лёгких они появляются перед рождением. Дендритные клетки находятся в эпителии воздухоносных путей, в плевре, межальвеолярных перегородках, перибронхиальной соединительной ткани, в лимфоидной ткани бронхов; наиболее многочисленны в верхних дыхательных путях и трахее. Соединяясь цитоплазматическими отростками, проникающими между эпителиоцитами, образуют внутриэпителиальную сеть. Дендритные клетки экспрессируют молекулы МНС I и МНС II. Эти клетки имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG, фрагмента C3bi комплемента, ИЛ2; синтезируют ряд цитокинов, включая ИЛ1, ИЛ6, фактор некроза опухоли α (TNF α); стимулируют пролиферацию и активность Т-лимфоцитов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ

В лёгких метаболизирует ряд биологически активных веществ.

Ангиотензины. Ангиотензин I (обладает слабой сосудосуживающей активностью) конвертируется в мощный вазоконстриктор – ангиотензин II. Конверсию катализирует ангиотензин-конвертирующий фермент, локализованный в эндотелиальных клетках капилляров альвеол.

Инактивация. Многие биологически активные вещества частично или полностью инактивируются в лёгких. Так, брадикинин инактивируется на 80% (при помощи ангиотензин-конвертирующего фермента). В лёгких инактивируется серотонин, но не с участием ферментов, а путём выведения из крови; часть серотонина поступает в тромбоциты. С помощью соответствующих ферментов в лёгких инактивируются простагландины PGE₁, PGE₂, PGE_{2a} и норадреналин.

Вопросы для самоконтроля

- 1) Воздухоносные пути. Принцип строения. Общая характеристика
- 2) Респираторный отдел. Принцип строения. Общая характеристика
- 3) Клеточный состав эпителия слизистой оболочки бронхов
- 4) Слизистая оболочка воздухоносных путей. Особенности строения в разных отделах
- 5) Строение стенки бронхов. Изменения строения стенки бронхов по мере уменьшения их калибра
- 6) Бронхиолы, типы, строение стенки
- 7) Ацинус лёгкого, его структура и функции
- 8) Строение стенки альвеолы лёгкого. Пневмоциты: типы, строение, функции
- 9) Аэрогематический барьер. Строение, механизм газообмена
- 10) Альвеолярный макрофаг. Происхождение, локализация, строение, функции

- 11) Сурфактант. Образование, химический состав, функции Иммунная защита в дыхательной системе: виды, локализация, строение, функции иммунокомпетентных клеток

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 2. ВНУТРИЛЕГОЧНЫЕ ВОЗДУХОНОСНЫЕ ПУТИ. РЕСПИРАТОРНЫЙ ОТДЕЛ

Цель занятия – знать структурную организацию и морфо-функциональные особенности воздухоносных путей и респираторного отдела.

Задачи занятия:

- 1) Рассмотреть морфо-функциональные характеристики оболочек воздухоносных путей
- 2) Изучить изменения в стенке воздухоносных путей по мере уменьшения их калибра
- 3) Рассмотреть структуру легочного ацинуса, аэро-гематического барьера, пояснить строение и значение сурфактанта.

Студент должен знать:

- 1) Идентифицировать по микропрепаратам бронхи разного калибра
- 2) Отличать и находить под микроскопом реснитчатые и бокаловидные клетки в мерцательном эпителии
- 3) Отличать и находить под микроскопом структуры бронхов, части легочных ацинусов в паренхиме легкого

Форма текущего контроля: устный опрос, тестирование.

ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ

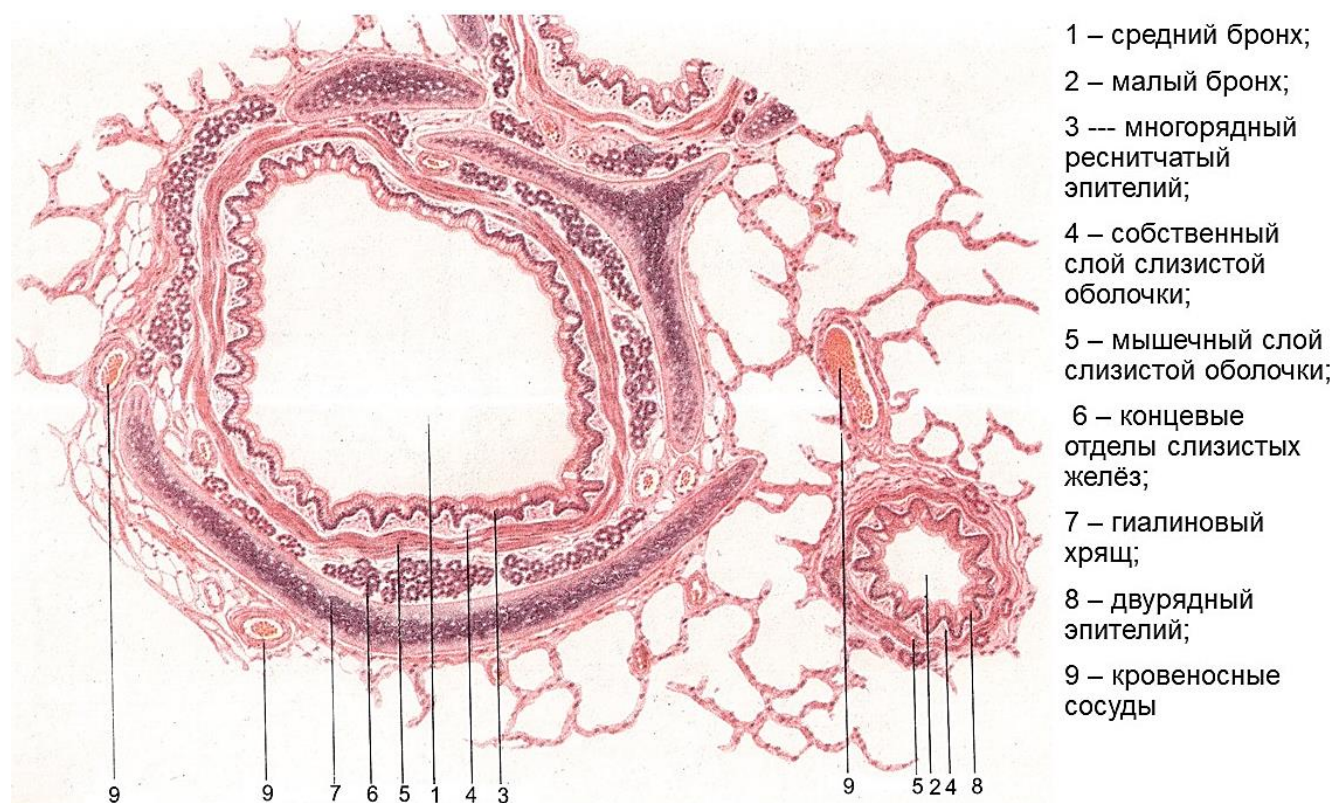


Рисунок 73. Строение стенки бронхов разного калибра (Алмазов И.В., Сутулов Л.С., 1978)

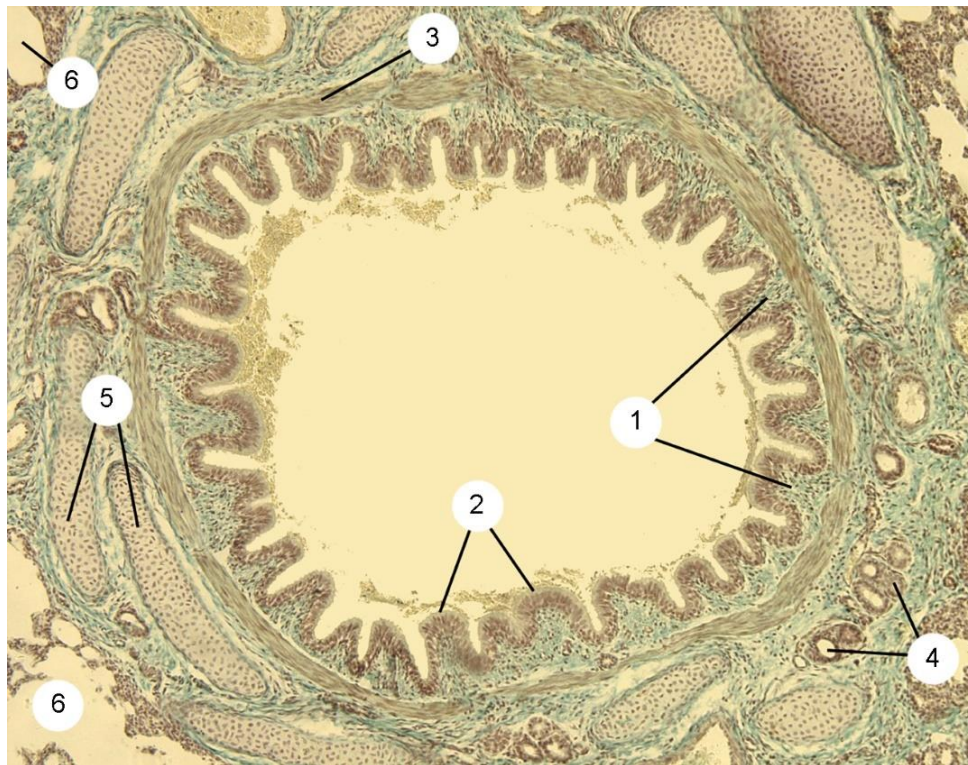


Рисунок 74. Бронх крупного калибра. Слизистая оболочка образует продольные складки (1), покрытые многорядным мерцательным эпителием (2). Мышечный слой (3) отделяет слизистую оболочку от тонкой подслизистой, содержащей секреторные отделы (4) слизистых желёз. Секреторные отделы также часто локализуются между крупными пластинами гиалинового хряща (5) фиброзно-хрящевой оболочки. Вокруг бронхов видны альвеолы (6). (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ)

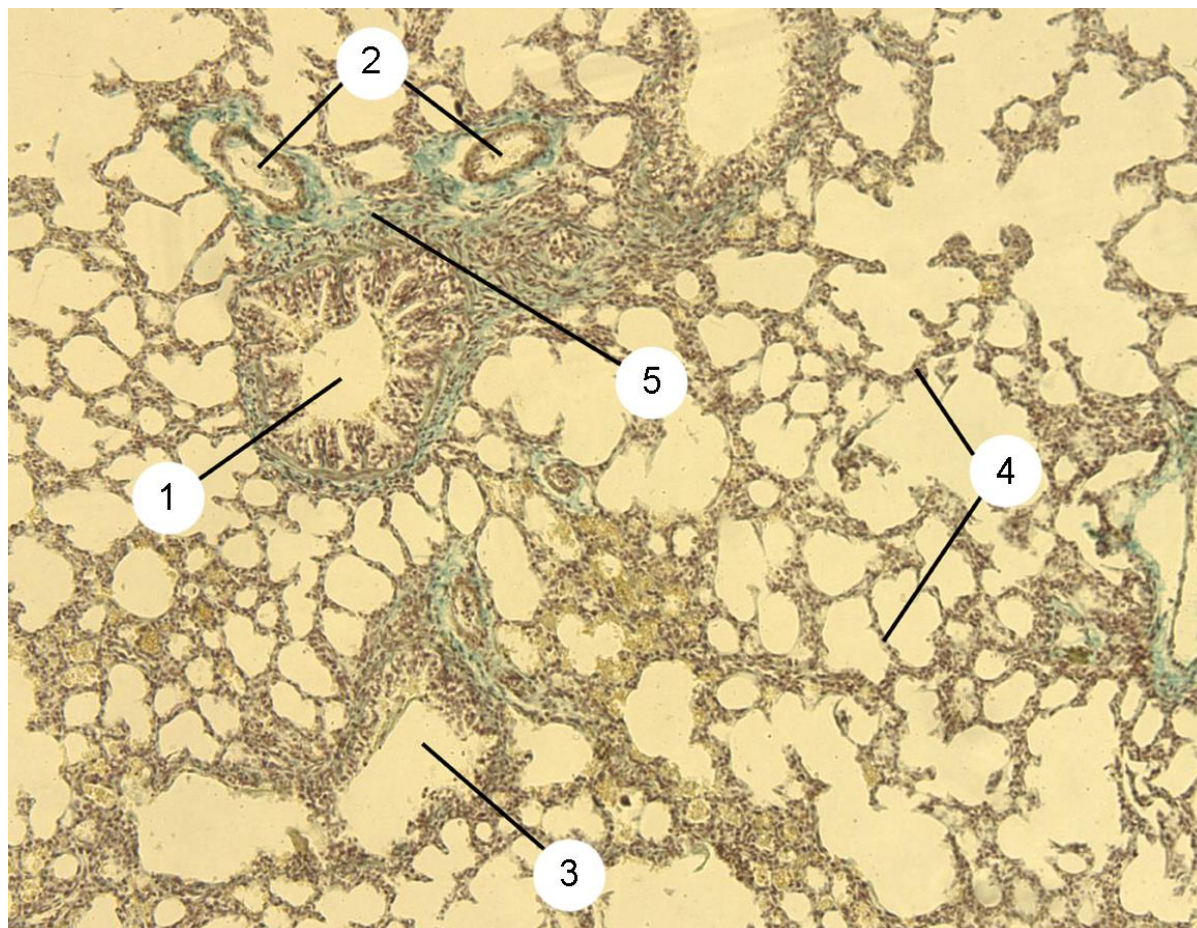


Рисунок 75. Паренхима лёгкого представлена множеством альвеол, разделённых тонкостенными перегородками. Среди альвеол видны срезы внутрилёгочных бронхов и бронхиол. Слизистая оболочка бронхиолы (1) образует высокие продольные складки, покрыта цилиндрическим эпителием, имеет выраженный мышечный слой. Вблизи бронхиолы проходят кровеносные сосуды (2), окружённые соединительной тканью (5). Ветви лёгочной артерии проходят в непосредственной близости от бронхов и бронхиол, вплоть до респираторных бронхиол. Небольшие ветви лёгочной вены отстоят от мелких бронхов на некотором расстоянии; более крупные вены проходят, как и артерии, рядом с бронхами. Респираторные бронхиолы (3) и альвеолы, разделённые межалвеолярными перегородками (4), составляют часть лёгочного ацинуса (препарат кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Казанского ГМУ).

Препарат 1. Паренхима легкого. Бронхи и бронхиолы (рисунок 73, рисунок 74, рисунок 75).

Строение бронхов сходно со строением трахеи, но имеются некоторые различия. В бронхах крупного и среднего калибров различают 4 оболочки: слизистая, подслизистая, фиброзно-хрящевая и адвентициальная. Слизистая оболочка бронхов покрыта однослойным многорядным эпителием, собственная пластинка слизистой представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с продольно идущими эластическими волокнами, содержит выводные протоки слизистых желез, в отличие от трахеи у бронхов появляется мышечная пластинка слизистой из ГМК, расположенных в виде двух противоположно направленных спиралей. Сокращение ГМК приводит к образованию продольных складок слизистой оболочки бронха; эти складки, имеющие форму зубцов, хорошо видны на поперечных срезах. Снаружи от мышечного слоя слизистой, в основном между хрящевыми пластинками фиброзно-хрящевой оболочки, располагается подслизистая, содержащая секреторные отделы слизистых желёз. Фиброзно-хрящевая оболочка в бронхах на препарате видна в форме островков гиалинового хряща, с уменьшением калибра бронхов размер хрящевых островков также уменьшается.

В бронхах малого калибра и бронхиолах слизистая оболочка представлена двурядным, затем однорядным цилиндрическим мерцательным, а далее кубическим эпителием; тонким эластичным собственным слоем, мышечной пластинкой (рис.2-7). Отсутствуют хрящевые островки и постепенно исчезают железы.

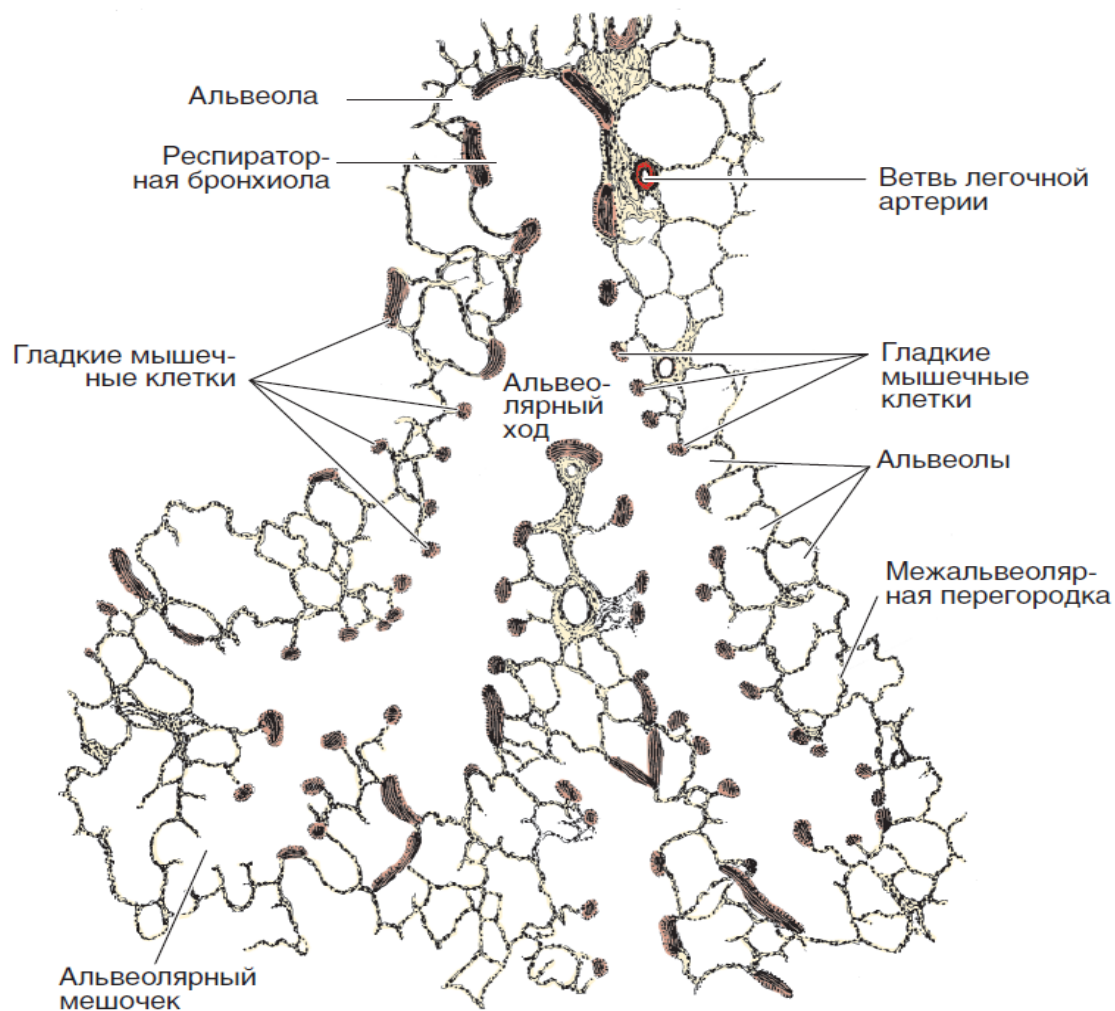


Рисунок 76. Лёгочный ацинус. (Жункейра Л.К., Карнейро Ж., 2009).

Препарат 1. Паренхима легкого. Респираторный отдел: ацинус (рисунок 76).

Респираторный отдел лёгких составляют лёгочные ацинусы. От терминальных бронхиол отходят респираторные бронхиолы первого порядка, которые дают начало ацинусам. Бронхиолы делятся на респираторные бронхиолы второго и третьего порядка. Каждая из последних разделяется на два альвеолярных хода. Каждый альвеолярный ход через преддверие переходит в два альвеолярных мешочка. В стенках респираторных бронхиол и альвеолярных ходов имеются мешковидные выпячивания — альвеолы. Альвеолы образуют преддверия и альвеолярные мешочки. Между ацинусами имеются тонкие прослойки соединительной ткани.

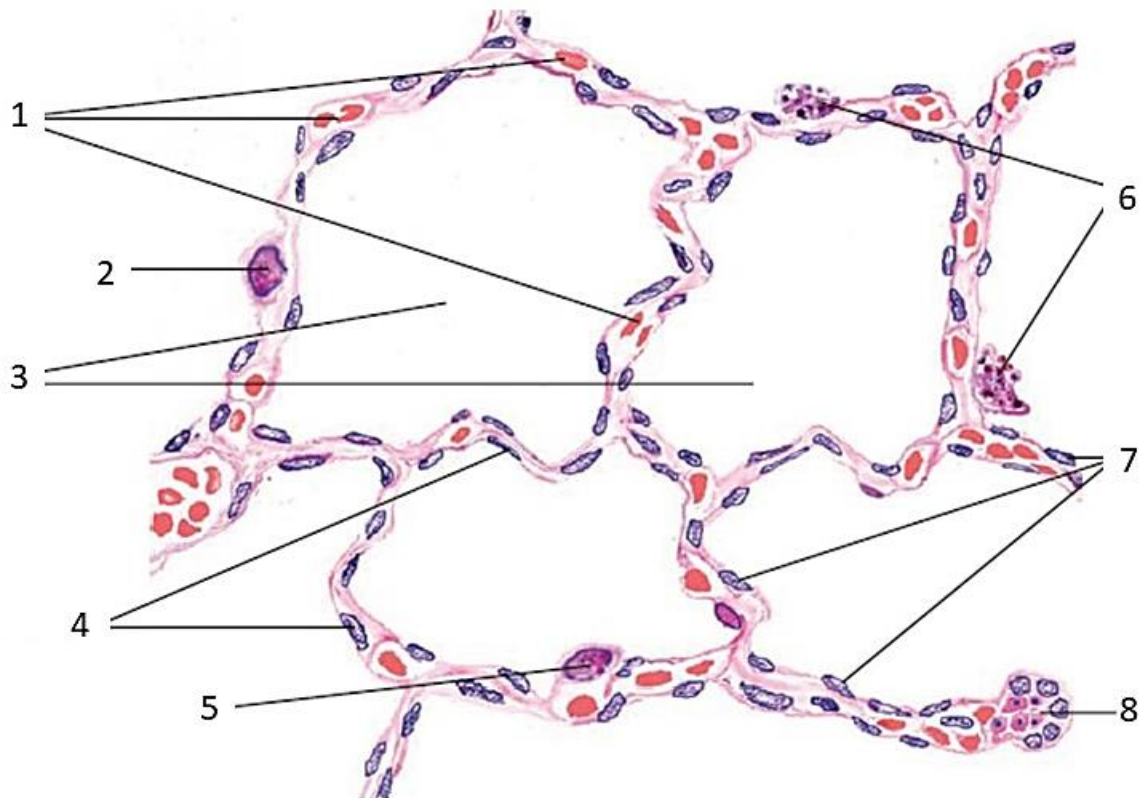


Рисунок 77. Респираторный отдел: альвеолярные перегородки. 1 – капилляры, 2, 5 – пневмоциты типа II, 3 – альвеолы, 4 – альвеолярная перегородка, 6 – альвеолярный макрофаг, 7 – пневмоцит типа I, 8 – гладкомышечные клетки (DiFiore MSH, 2008).



Рисунок 78. Альвеолярные перегородки. А – просвет альвеолы; С – капилляр; I – пневмоцит I типа; II – пневмоцит II типа; М – макрофаг (Mescher AL, 2013).

Препарат 1. Паренхима легкого. Респираторный отдел: альвеолярные перегородки (рисунок 77, рисунок 78)

Респираторный отдел легкого имеет губчатый вид из-за присутствия здесь множества тонкостенных альвеол. Соседние альвеолы отделены друг от друга очень тонкими перегородками. В составе альвеолярных перегородок присутствуют пневмоциты I типа и II типа, базальная мембрана, альвеолярные капилляры, могут присутствовать макрофаги.

Тестовые задания

Выберите один правильный ответ:

1. Слизисто-белковые железы находятся в:

- А) альвеолах
- Б) эпителии терминальных бронхов
- В) эпителии трахеи
- Г) слизистой оболочке бронхов
- Д) подслизистой основе бронхов

2. С уменьшением калибра бронхов:

- А) гиалиновый хрящ сменяется эластическим
- Б) уменьшается высота эпителия
- В) уменьшается выраженность мышечного слоя
- Г) увеличивается количество слизистых желёз
- Д) уменьшается количество бронхиальных экзокриноцитов

3. Компоненты сурфактанта вырабатывают:

- А) пневмоциты I типа
- Б) альвеолярные макрофаги
- В) пневмоциты II типа
- Г) бокаловидные клетки
- Д) базальные клетки

4. Укажите неделящиеся клетки в дыхательной системе, которые связаны плотными контактами, находятся на базальной мембране, содержат уплощенную цитоплазму и мало органелл:

- А) реснитчатые
- Б) пневмоциты I типа
- В) нейроэндокринные
- Г) хеморецепторные
- Д) бронхиолярные экзокриноциты

5. Интерстициальное пространство альвеолы легкого:

- А) базальная мембрана эндотелия и альвеолярного эпителия общая
- Б) содержит соединительную ткань
- В) место локализации пневмоцитов II
- Г) регулирует выработку сурфактанта
- Д) все перечисленное верно

6. Укажите клетки, секретирующие 1 α -антитрипсин, защищающий эластин альвеол от расщепления эластазой лейкоцитов:

- А) дендритные
- Б) пневмоциты I
- В) альвеолярные макрофаги
- Г) щеточные клетки
- Д) пневмоциты II типа

7. Бронхоконстрикцию вызывает:

- А) Гистамин
- Б) Брадикинин
- В) VIP
- Г) Адреналин
- Д) Норадреналин

Ситуационные задачи

- 1 У рожденного на 32 неделе беременности ребенка отмечены синюшная окраска кожи и губ, затрудненное и учащенное дыхание с низким уровнем кислорода в крови, которые усугублялись в течении нескольких часов наблюдения. С чем может быть связано развитие данного состояния, какие клетки в этом участвуют?
2. У пациента после перенесённого гриппа развилась пневмония с повторным кровохарканьем и дыхательной недостаточностью, а позднее – поражение почек (гломерулонефрит) и почечная недостаточность. Лабораторные исследование выявили наличие антител к α -3-цепи коллагена типа IV. Был поставлен диагноз – синдром Гудпасчера. Что явилось причиной развития дыхательной и почечной недостаточности?
3. В результате мутации гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (хлорный канал) хлор задерживается в клетке и притягивает к себе положительно заряженные ионы натрия. Заболевание характеризуется поражением желёз внешней секреции и тяжёлыми нарушениями со стороны дыхательной системы. Какие нарушения возникают в органах дыхательной системы, с чем они связаны и почему заболевание входит в перечень обязательного скрининга всех беременных женщин?

Темы докладов, презентаций, рефератов

- 1) Респираторный дистресс-синдром новорожденных
- 2) α -1-Антитрипсин и его роль в развитии врожденной эмфиземы
- 3) Трансмембранный регулятор муковисцидоза CFTR в норме и при патологии

Основная литература

Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. (Гл. 1) - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html>

Дополнительная литература

Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. (Глава 1, 4) - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный.

Рекомендуемая литература

Гистология, эмбриология, цитология; учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 3-е изд., перераб. и доп., с компакт-диском - Москва : ГЭОТАР-Мед, 2007. – 405 с.

Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие / А.Г. Гунин. – М.: Практическая медицина, 2017. – 288 с.

Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Чельшев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

7. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО ОСВОЕНИЮ ГИСТОЛОГИИ, ЭМБРИОЛОГИИ И ЦИТОЛОГИИ В СОСТАВЕ МОДУЛЯ

При изучении дисциплины рекомендуется:

- основное внимание уделять усвоению определений базовых понятий и категорий, а также содержания основных проблем;
- не просто заучивать и запоминать информацию, но понимать ее – понимание существенно экономит время и усилия, и позволяет продуктивно использовать полученные знания;
- использовать профессиональную терминологию в устных ответах, докладах, рефератах и письменных работах – это развивает необходимый навык обращения с понятиями и категориями, способствует их усвоению и позволяет продемонстрировать глубину знаний по дисциплине;
- при подготовке к практическим занятиям, в устных ответах, докладах и письменных работах выделять необходимую и достаточную информацию – изложить подробно и объёмно не означает изложить по существу;
- соотносить полученные знания с имеющимися знаниями из других областей науки, в первую очередь – из областей, связанных с будущей профессиональной деятельностью.

Рекомендации по работе с лекционным материалом

Лекция является ведущим звеном учебного процесса, от которого зависит направление последующей деятельности студентов. В лекции с использованием мультимедийных презентаций (или других технических средств) раскрываются наиболее сложные теоретические и практические вопросы учебного материала. При этом следует иметь в виду, что лекция, как и учебник, выполняет функцию введения студента в тему: она дает понимание проблемы, ориентирует в основных понятиях и концепциях, а также в литературе по данной теме. Однако глубокое понимание темы невозможно без ее дальнейшей самостоятельной проработки. Важнейшее правило конспектирования лекции – каждая информация (текст) имеет три составляющих: основную, комментирующую, дополняющую (иллюстративную). Для успешного выполнения заданий текущего и итогового контроля рекомендуется вести конспект лекционного материала, но при этом не нужно стремиться записать лекцию «слово в слово», т.к. это снижает эффективность восприятия. Необходимо учиться определять уровень важности материала, излагаемого в лекции, что позволит уменьшить текст на 50–75 %. При этом следует иметь в виду, что лекция, как и учебник, выполняет функцию введения студента в тему: она дает понимание проблемы, ориентирует в основных понятиях и концепциях, а также в литературе по данной теме. Однако глубокое понимание темы невозможно без ее дальнейшей самостоятельной проработки. Поэтому изучение любой темы предполагает, что студент, готовясь к семинарскому занятию, не только перечитывает лекцию, но также внимательно читает и конспектирует рекомендованную литературу

Рекомендации по подготовке к практическим занятиям

Начинать надо с изучения рекомендованной литературы. Необходимо помнить, что на лекции обычно рассматривается не весь материал, а только его часть. Недостающие знания студент получает в процессе самостоятельной работы отвечая на контрольные вопросы к занятию. К каждому вопросу сформирована рекомендуемая литература с указанием конкретных источников и страниц в них, где можно найти ответы на вопросы. Особое внимание при этом необходимо обратить на содержание основных понятий, положений и выводов, объяснение явлений и фактов, подумать над примерами практического приложения рассматриваемых теоретических вопросов. В процессе этой работы студент должен стремиться понять и запомнить основные положения рассматриваемого материала. Для лучшего понимания и усвоения материала отдельные занятия на образовательном портале содержат дополнительные презентации, ссылки на ресурсы интернета, прикрепленные документы, фото-и видеоматериалы. При необходимости следует обращаться за консультацией к преподавателю. Идя на консультацию, необходимо хорошо продумать вопросы, которые требуют разъяснения. В начале практического занятия студенты под руководством преподавателя более глубоко осмысливают теоретические положения по теме занятия, раскрывают и объясняют основные явления и факты.

Практическое занятие по гистологии складывается из следующих этапов: а) предварительное самостоятельное изучение студентом соответствующего раздела по учебнику и лекциям в

соответствии с тематическим планом; б) проверка усвоения материала преподавателем (с помощью устного опроса, беседы, дискуссии, теста и т.д.); в) изучение гистологических микропрепаратов с использованием таблиц, схем, методических пособий, учебников при консультативной помощи преподавателя; г) детальная зарисовка микропрепаратов в цвете и с обозначением всех структур. Требования к созданию зарисовок гистологического препарата. Зарисовка гистологического препарата – важный элемент усвоения практического материала дисциплины. В ходе зарисовки студент последовательно фиксирует на бумаге сначала основные, затем более мелкие структуры, подписывает их, вникая, таким образом, в гистологическое строение изучаемого объекта

Требования к диагностике гистологического препарата

С помощью микроскопа студент должен рассмотреть препарат, идентифицировать видимые структурные элементы и назвать препарат. Затем студент должен обосновать своё заключение и описать гистологическое строение представленного на препарате объекта. Студент должен научиться распознавать одни и те же структуры при разной окраске препарата и на препаратах разных тканей и органов.

Требования к созданию зарисовок гистологического препарата

Зарисовка гистологического препарата – важный элемент усвоения практического материала дисциплины. В ходе зарисовки студент последовательно фиксирует на бумаге сначала основные, затем более мелкие структуры, подписывает их, вникая, таким образом, в гистологическое строение изучаемого объекта. Последовательная и детальная зарисовка позволяет не только разобраться в структурной организации, но и лучше её запомнить (за счёт вклада механической и зрительной памяти). Качественные и правильные рисунки служат дополнительным «конспектом» при подготовке к контролям.

Для создания правильного рисунка студент рассматривает препарат сначала под малым увеличением микроскопа, делает схематический набросок (общий план строения) в альбоме, затем при необходимости изучает препарат под большим увеличением и дополняет набросок уточняющими деталями. Для ориентировки и правильного распознавания элементов строения студент пользуется атласами и методическими пособиями, содержащими схемы и микрофотографии препаратов. Законченный рисунок не должен быть копией микроскопического изображения, а представляет собой стилизованное отражение препарата, позволяющее понять строение изучаемого объекта.

Рисунки делаются цветными карандашами в альбоме. На одной странице формата А4 размещается 2 рисунка, формата А5 – один рисунок. Надписи на рисунке (без сокращений) делаются шариковой ручкой.

Рекомендации по самостоятельной работе

Следует не ограничиваться использованием только лекций или учебника и использовать дополнительную литературу из рекомендованного списка (особенно научно-популярные издания, в которых многие вопросы рассматриваются в более удобной для понимания форме) основное внимание уделять усвоению определений базовых понятий и категорий, а также содержания основных проблем не просто заучивать и запоминать информацию, но понимать ее – понимание существенно экономит время и усилия, и позволяет продуктивно использовать полученные знания при подготовке к практическим занятиям, в устных ответах, докладах и письменных работах выделять необходимую и достаточную информацию – изложить подробно и объемно не означает изложить по существу для лучшего освоения материала по дисциплине, необходимо постоянно разбирать материалы лекций по конспектам и учебным пособиям. В случае необходимости обращаться к преподавателю за консультацией.

Рекомендации по работе в Дистанционном курсе на Образовательном портале

Войдя в Дистанционный курс, студент прежде всего должен ознакомиться с рекомендуемым информационным обеспечением модуля, чтобы понять, какие учебно-методические материалы и web-ресурсы могут быть полезны при освоении модуля. Материал модуля рубрицирован согласно рабочей программе. По каждой теме студент имеет возможность изучить лекционные материалы и

материалы практических занятий, выполнить тесты, решить ситуационные задачи, ответить на контрольные вопросы, выполнить задание от преподавателя, увидеть свои оценки. Через чат или форум студент может пообщаться с одногруппниками, задать вопросы преподавателю, участвовать в совместных дискуссиях.

Рекомендации к выполнению сообщения (доклада)

Доклад, сообщение – продукт самостоятельной работы студента, представляющий собой публичное выступление по представлению полученных результатов решения определенной учебно-практической, учебно-исследовательской или научной темы. Задача сообщения (устного доклада) – представить дополнительную или уточняющую информацию, новые научные данные по тому или иному вопросу темы дисциплины. Преподаватель назначает тему заранее, указывает цель сообщения и оказывает консультативную помощь. При подготовке сообщения студент должен: правильно подобрать литературу, web-ресурсы по теме, отобрать, изучить и проанализировать материал, составить план сообщения; выделить основные и второстепенные моменты, обозначить актуальность и новизну представляемой информации, сделать выводы. Сообщение может быть проиллюстрировано схемами, диаграммами, микрофотографиями и т.п. Сообщение докладывается на занятии (5 мин) в установленные сроки, оформляется в письменном виде и сдаётся преподавателю. Критерии оценки доклада: соблюдение регламента (5–7 мин.) раскрытие темы доклада; свободное владение содержанием; полнота собранного теоретического материала; презентация доклада (использование доски, схем, таблиц и др.); умение соблюдать заданную форму изложения, речь; краткий вывод по рассмотренному вопросу; ответы на вопросы слушателей; качественное содержание и подбор демонстрационного материала; оформление доклада в виде тезисов.

Требования к подготовке презентации

Презентация разрабатывается студентом самостоятельно и/или с консультацией преподавателя по заранее выбранной теме и сопровождается устным докладом. Во время доклада студент имеет возможность произвольно регулировать темп изложения материала, частоту смены слайдов, а также комментировать и дополнять в устной и/или письменной форме сведения, представленные на слайдах. Последовательность выполнения презентации: сформулировать цель презентации, довести до слушателя актуальность темы; подобрать источники и проанализировать информацию, выявить основные позиции и составить план изложения материала; определить главные моменты в теме для их представления и иллюстрирования в презентации, выстроить логическую последовательность слайдов соответственно плану; подобрать дизайн и форматировать слайды (количество рисунков и текста, их расположение, цвет и размер); подготовить устный сопровождающий доклад для представления презентации на практическом занятии.

Требования к подготовке реферата

Реферат – продукт самостоятельной работы студента, представляющий собой краткое изложение в письменном виде полученных результатов теоретического анализа определённой учебно-исследовательской темы в рамках дисциплины, где автор раскрывает суть исследуемого вопроса, приводит различные точки зрения, а также излагает собственное понимание проблемы.

По усмотрению преподавателя реферат может быть представлен на практическом занятии, а также может быть использован при индивидуальном собеседовании преподавателя со студентом по пропущенной теме.

При оценивании учитывается:

- актуальность темы и новизна в постановке проблемы; умение работать с исследованиями, первоисточниками, умение работать в Интернете; умение систематизировать и структурировать собранный материал; проявление авторской позиции, самостоятельность оценок и суждений
- степень раскрытия вопроса: соответствие плана теме реферата; соответствие содержания теме и плану реферата; полнота и глубина раскрытия темы и представленных сведений по теме; умение обобщать, делать выводы, сопоставлять различные точки зрения по одному вопросу (проблеме)

- оценка использованной литературы: степень привлечённости современных сведений по теме реферата
- правильность оформления и написания реферата: оформление ссылок и списка литературы; грамотность и ясность изложения; владение терминологией; стилевое единство текста, соблюдение требований к оформлению реферата.

Требования к письменной (аудиторной контрольной) работе

Аудиторная контрольная работа – часть обучающего процесса, которая является формой проверки знаний обучающегося. Может содержать варианты заданий: решение задач; ответ на вопросы; тест; составление таблиц; выполнение упражнений; рисование графиков и схем и т.п. Контрольная работа может включать в себя как одно задание, так и комбинацию из нескольких вариантов. Работа выполняется в аудитории и чётко ограничена во времени. Студентам запрещено пользоваться любыми материалами (конспектами, книгами, подсказками, альбомами, электронными устройствами). Аудиторная контрольная работа выполняется обучающимся от руки.

ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНОЙ И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ УЧЕБНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ, НЕОБХОДИМОЙ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ МОДУЛЯ

Основная учебная литература

№ п/п	Наименование согласно библиографическим требованиям
1.	Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Н. В. Бойчук [и др.] ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 928 с. - ISBN 978-5-9704-3782-7. - Текст : электронный // ЭБС «Консультант студента» : - URL : https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437827.html

Дополнительная учебная литература

№ п/п	Наименование согласно библиографическим требованиям
1.	Гистология (введение в патологию) : учебник для студентов высших медицинских учебных заведений / Н. В. Бойчук, Р. Б. Исламов, Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Чельшев ; под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. - Москва : ГЭОТАР, 1997. - 947 с. - ISBN 5-88816-008-3. - Текст : непосредственный

Учебно-методическое обеспечение

1. Бойчук, Н. В., Сафиуллин З.З., Телина Э.Н., Гиматдинов Р.С., Пахалина И.А., Федюнина И.В., Мустафин И.Г. Рабочая программа модуля «Кровь, кровообращение, дыхание». – Казань, КГМУ, 2026.
2. Гистология, эмбриология и цитология : учебно-методическое пособие по практическим занятиям для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело / Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии ; составители: Бойчук Н. В. [и др.]. - Казань : Казанский ГМУ, 2025. - 119 с. <https://lib-kazangmu.ru/learning-resources/kafedra-gistologii-tsitologii-i-embriologii/3813-bojchuk-n-v-i-dr-gistologiya-embriologiya-i-tsitologiya-uchebno-metodicheskoe-posobie-po-prakticheskim-zanyatiyam-dlya-obuchayushchikhsya-po-spetsialnosti-31-05-01-lechebnoe-delo-2025>
3. Сборник ситуационных задач по гистологии, эмбриологии, цитологии для студентов 1-2 курсов. – Красноярск, 2007.
4. Сборник ситуационных задач по дисциплине «Гистология, эмбриология, цитология». – Изд-во Саратовского государственного медицинского университета, 2017.
5. Бойчук, Наталья Валентиновна. Гистология, эмбриология, цитология : учебно-методическое пособие по дисциплине для студентов лечебного факультета / Н. В. Бойчук ; Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Казань : Казанский ГМУ, 2022. - 127 с. <https://lib-kazangmu.ru/learning->

Периодическая печать

№ п/п	Наименование
1.	Бюллетень экспериментальной биологии и медицины = Bulletin of experimental biology and medicine : ежемесячный международный научно-теоретический журнал. - Москва : Изд-во РАМН, 1936. Выходит ежемесячно. - ISSN 0365-9615. - Текст : непосредственный
2.	Неврологический вестник = Неврология хэбэрлэре = Neurological bulletin : журнал им. В. М. Бехтерева. - Казань : Медицина ; Санкт-Петербург : ЭКО-вектор, 1893. Выходит ежеквартально. - ISSN 1027-4898. - URL: https://journals.eco-vector.com/1027-489
3.	Гены и Клетки = Genes & Cells : научно-практический журнал. - Москва : Ин-т стволовых клеток человека, 2005. - Выходит ежеквартально. - ISSN 2313-1829. - URL: https://genescells.ru

ПЕРЕЧЕНЬ РЕСУРСОВ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННОЙ СЕТИ «ИНТЕРНЕТ», НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ МОДУЛЯ

№ п/п	Перечень ресурсов
1.	Электронный каталог научной библиотеки Казанского ГМУ. - URL: http://lib.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108&lang=ru
2.	Электронно-библиотечная система КГМУ (ЭБС КГМУ). - URL: https://lib-kazangmu.ru/
3.	Электронная библиотечная система «Консультант студента». - URL: http://www.studentlibrary.ru
4.	Электронная библиотечная система «Консультант врача». - URL: http://www.rosmedlib.ru
5.	Научная электронная библиотека Elibrary.ru. - URL: http://elibrary.ru
6.	«КонсультантПлюс: Студент» : портал правовой информации. - URL: https://student2.consultant.ru/cgi/online.cgi?req=home;rnd=0.5673884906746562

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Eroschenko, Victor P. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations, 11th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2008
2. Moore K.L., Persaud T.V.N. The developing human. Clinically oriented embryology. – Saunders: 2005
3. Ross M.H., Pawlina W. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology, 6th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2011
4. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. – W&W: 2005
5. Vinayagam, MM. Major Histocompatibility Complex. ch07_161-184 8/16/02 Immunology 5e- PART II Generation of B-Cell and T-Cell Responses – Academia Edu
6. Бойчук Н.В. и др. Гистология, эмбриология, цитология. Учебник для вузов, 3-е изд. с компакт-диском (ред. Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А.). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 405с.
7. Бойчук, Н. В., Сафиуллин З.З., Телина Э.Н., Гиматдинов Р.С., Пахалина И.А., Федюнина И.В., Мустафин И.Г. Рабочая программа модуля «Кровь, кровообращение, дыхание». – Казань, КГМУ, 2026
8. Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Челышев Ю.А. Гистология. Атлас для практических занятий. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. «Консультант студента», <http://www.studmedlib.ru>

9. Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. Гистология, 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2016. – 927 с. ЭБС «Консультант студента». <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970437827.html>
10. Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. Гистология (введение в патологию). – М.: ГЭОТАР, 1997. – 947 с.
11. Бойчук Н.В., Исламов Р.Р., Кузнецов С.Л., Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А. Гистология. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2001. – 722 с.
12. Бузмакова А.Н. Организация внеаудиторной самостоятельной работы студентов. – Социальная сеть работников образования, 2013. www.nsportal.ru
13. Воронцов Г.А. Письменные работы в вузе. Учебное пособие для студентов (2-е изд., перераб. и доп.). – Ростов н/Д, 2002. – 191 с.
14. Внутренние болезни : Учеб. для студентов мед. вузов : Учеб. для вузов : В 2 т. – М.: ГЭОТАР, 2004. – 1227 с.
15. Данилов Р.К., Боровая Т.Г. Общая и медицинская эмбриология. – СПб: Спецлит, 2003. – 231 с.
16. Елисеев В.Г., Афанасьев Ю.И., Котовский Е.Ф.. Атлас микроскопического строения тканей и органов (К практ. занятиям студентов по гистологии). –М.: «Медгиз», 1961
17. Жункейра Л.К., Карнейро Ж. Гистология . Текст Атлас : учеб. пособие. (ред. В.Л. Быков). — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 560 с.
18. Зайцев В.С. Самостоятельная работа студентов в условиях университетского образования. – Челябинск: Изд-во «Татьяна Лурье», 2010. – 201 с.
19. Клиническая биохимия : учебное пособие для студентов медицинских вузов / [В. Н. Бочков и др.] ; под ред. В. А. Ткачука. - Изд. 3-е, испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 454 с
20. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 т. Т. 2 [Электронный ресурс] : учебник : учебник / П.Ф. Литвицкий. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015
21. Малкова Е.В. Культура интеллектуального труда: организация эффективной учебной деятельности студента. – Пермь: Пермский гос. нац. исслед. ун-т, 2012. – 57 с.
22. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю, 9-е изд. (пер. с англ.). – М.: Логосфера, 2020
23. Мухарямова Л.М., Утеева Э.Н. Методические указания для профессорско-преподавательского состава по написанию учебно-методических пособий для обучающихся. – Казань: КГМУ, 2017. – 35 с.
24. Невская Е.В. Организация самостоятельной работы студентов. – Рязанский технологический колледж. – Рязань, 2012. – 18 с.
25. Некрасова И.И. Патологическая физиология животных. – Ставрополь: 2008
26. Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. Нормальная физиология [Электронный ресурс] : учебник / Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010
27. Панкова Н.Б. План-конспект ответов на вопросы экзамена по физиологии [Текст] : учебно-методическое пособие / Панкова Н. Б. ; Московский ин-т открытого образования. - Москва : Пробел-2000, 2013. - 67 с.
28. Положение об организации и контроле самостоятельной работы обучающихся. – Система менеджмента качества КГМУ. – Казань: 2016. – 9 с.
29. Патология, учебник в 2-х томах / ред. В.А. Черешнев, В.В. Давыдов. – М.: ГЭОТАР, 2009. – 1248 с.
30. Регенеративная медицина : учебник / под ред. П. В. Глыбочко, Е. В. Загайновой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 456 с. - ISBN 978-5-9704-7535-5, DOI: 10.33029/9704-7535-5-REG-2023-1-456. - Электронная версия доступна на сайте ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970475355.html> - Текст: электронный
31. Сборник ситуационных задач по гистологии, эмбриологии, цитологии для студентов 1-2 курсов. – Красноярск: 2007
32. Сборник ситуационных задач по дисциплине «гистология, эмбриология, цитология». – Изд-во Саратовского государственного медицинского университета, 2017
33. Цыганский Р.А. Физиология и патология животной клетки. – изд-во «Лань», 2009, 336 с.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Практическое занятие «Кровь: Функции и состав. Плазма. Эритроцит»

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7
Ответ	Д	Б	А	А	Б	Б	Г

Практическое занятие «Лейкоциты и тромбоциты»

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7
Ответ	Д	Б	А	А	Б	Б	Г

Лекционное занятие «Врожденный иммунитет. Гуморальный и клеточный иммунитет. Иммунокомпетентные клетки. Строение молекулы антитела. Главный комплекс гистосовместимости. Взаимодействие клеток при иммунном ответе. Эффекторные клетки»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Б	Г	Б	В	Б	В	Б	Б	В	А	А

Практическое занятие «Органы кроветворения и иммунной защиты: тимус, селезенка, лимфатический узел. Врожденные нарушения иммунной системы»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Г	Б	Г	В	А	Д	Г	Д	Г	А	В

Практическое занятие «Гемопоз»

Вопрос	1	2	3	4	5	6
Ответ	А	А	Г	Д	Д	А

Практическое занятие «Развитие и строение стенки сердца»

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8
Ответ	А	В	Б	Б	Б	А	Г	А

Практическое занятие «Морфофункциональная характеристика кровеносных сосудов»

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8
Ответ	А	А	А	В	А	А	Г	А

Практическое занятие «Развитие дыхательной системы. Внелегочные воздухоносные пути»

Вопрос	1	2	3	4	5
Ответ	А	Б	Д	Г	Б

Практическое занятие «Внутрилегочные воздухоносные пути. Респираторный отдел»

Вопрос		1	2	3	4	5	6	7
Ответ		Д	Б	В	Б	Б	В	А

ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Практическое занятие «Кровь: Функции и состав. Плазма. Эритроцит»

1. Альбумины. Они участвуют в транспорте гормонов, билирубина, желчных кислот, ионов Са и Mg, витаминов, фармакологических препаратов. Эти белки вносят свой вклад поддержание буферных свойств крови, препятствуя сдвигу pH. Еще одной функцией этих белков является поддержание нативных онкотических свойств плазмы, препятствующих выходу плазмы за пределы сосудов (голодные отеки). Утилизируются в основном в почках и частично в кишечнике. Их пониженное содержание может свидетельствовать о нарушении синтетической функции печени или чрезмерно быстрой деградацией в почках, что связано с патологией этих органов.

2. Серповидные эритроциты более ригидны, чем нормальные клетки, и легче прилипают к поверхности эндотелия. Таким образом, серповидные эритроциты могут скапливаться в мельчайших капиллярах, лишая ткани и органы кислорода и питательных веществ. Также может возникнуть непроходимость крупных сосудов, что у детей часто приводит к инсульту. Серповидные эритроциты также являются более хрупкими и разрушаются быстрее (через 20 дней), чем нормальные эритроциты.
3. Могут, за счет пластичности плазмолеммы

Практическое занятие «Лейкоциты и тромбоциты»

1. Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Основные причины: нарушение продукции тромбоцитов и/или повышенное разрушение тромбоцитов. Наиболее часто встречается аутоиммунная тромбоцитопения. Идиопатическими называются тромбоцитопении, причина возникновения которых не установлена.
2. В лейкоцитарной формуле наблюдается сдвиг «влево». Воспалительный процесс.
3. В первую очередь нарушается диапедез
4. В первую очередь ожидается увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов, или нейтрофильный лейкоцитоз.
5. Антимикробный фермент миелопероксидаза является лизосомальным белком, хранящимся в азурофильных гранулах нейтрофилов. После выделения из клетки продуцирует гипогалогеновые кислоты, включая хлорноватистую кислоту, для осуществления своей антимикробной активности
6. Эозинофил

ТЕМА 5.1. ЛИМФОЦИТОПОЭЗ. ГОРМОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1. Т-зависимая зона в селезенке, вокруг центральной артерии фолликула; в лимфатическом узле – паракортикальная зона. Нарушение образования CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов является причиной реакции при трансплантации.
2. Причиной изменения органа является возрастная инволюция тимуса.
3. Акцидентальная трансформация тимуса. Такое состояние возникает при различных стрессовых воздействиях, при голодании, облучении рентгеновскими лучами, под влиянием лекарственных препаратов и при психологических перегрузках.
4. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить микроскопическое исследование кала на яйца гельминтов с целью выявления широкого лентеца.
5. CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в контроле ВИЧ-инфекции за счёт распознавания и уничтожения инфицированных CD4⁺ Т-лимфоцитов. Однако пролиферация и функциональная активность цитотоксических Т-лимфоцитов зависит от помощи CD4⁺ Т-хелперов. При прогрессировании ВИЧ-инфекции снижение числа и функции CD4⁺ Т-лимфоцитов приводит к утрате или снижению эффективности CD8⁺ ответа, способствует функциональной истощённости цитотоксических Т-лимфоцитов и, как следствие, угнетению клеточного иммунитета.
6. При разрыве капсулы селезёнки органосберегающая операция затруднена, поскольку селезёнка имеет разветвлённую сосудистую сеть и слабо выраженный стромальный каркас. При этом травма приводит к массивному кровотечению из пульпы и сосудистых синусов, что делает восстановление ткани и гемостаз ненадёжными. Спленэктомия допустима, так как при острой кровопотере приоритетом является остановка кровотечения; утраченные функции селезёнки (фильтрация крови, фагоцитоз, иммунная роль) частично компенсируются другими органами ретикулоэндотелиальной системы, а иммунные последствия могут быть снижены профилактическими мерами.
7. Основными эффекторными клетками, опосредующими реакцию отторжения трансплантата, являются CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, распознающие аллогенные антигены в комплексе с молекулами МНС I, а также НК-клетки, выполняющие антиаллогенную цитотоксическую функцию преимущественно при недостаточной экспрессии МНС I на клетках трансплантата.

Практическое занятие «Гемопоз»

1. Физиологическая анемия характерна для детей в возрасте от 3 до 6 месяцев и является результатом сниженного уровня эритропоэтина. Это связано с уменьшением синтеза эритропоэтина в печени и началом его выработки в почке.

2. Периферическая кровь, кровь пуповины и костный мозг
3. Это остеокласты и мегакариоциты. Остеокласты представляют собой крупные клетки с зернистой цитоплазмой. Они многоядерные, и ядра отчетливо разделены. Остеокласты обычно располагаются вблизи поверхности кости. Ядро у мегакариоцитов одно, очень крупное и представляется дольчатым.
4. Происходит снижение образования эритропоэтина, что приводит к снижению эритропоэза.
5. Костный мозг.
6. Скрытое кровотечение

Практическое занятие «Развитие и строение стенки сердца»

1. Клетки Пуркинье, атипичные кардиомиоциты
2. Миокард, эпикард
3. Часто полиплоидия возникает как ответ на повышенную нагрузку на сердце (например, при артериальной гипертензии или интенсивных тренировках). Умноженный геном позволяет нарастить «мощность» белоксинтезирующего аппарата: клетка может активнее производить белки, нужные для увеличения своей массы (гипертрофии), чтобы эффективнее справляться с возросшей работой.
4. Когда возникает мутация в гене RYR2, структура рецептора меняется. Часто это приводит к тому, что канал начинает работать аномально: он становится «проницаемым» или «подтекающим» (leaky). при мутации даже небольшое стимулирующее воздействие (например, выброс адреналина при стрессе, испуге или интенсивной нагрузке) провоцирует чрезмерное и неконтролируемое высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума. Избыток кальция в цитоплазме нарушает нормальный электрический ритм кардиомиоцитов. Это создаёт условия для возникновения опасных желудочковых аритмий — например, полиморфной или двунаправленной желудочковой тахикардии. Если такую аритмию не остановить, она может перейти в фибрилляцию желудочков, что и приводит к внезапной остановке сердца и смерти.
5. Приведет к нарушению проведения возбуждения в сердечной мышце, и соответственно к отсутствию сокращения.
6. Сердечная мышечная ткань

Практическое занятие «Морфофункциональная характеристика кровеносных сосудов»

1. Блокаторы адренорецепторов и/или рецепторов ангиотензина II.
2. Синусоидных капилляров
3. Это клапаны, образованы внутренней оболочкой вены, которые предотвращают обратный ток крови. Структура и функция клапанов нарушаются при тромбофлебите и варикозном расширении вен
4. Классификация выделяет 13 клинических подтипов синдрома Ehlers-Danlos (СЭД), при этом мутации выявлены в 19 различных генах. Наиболее типичны дефекты фибриллярных коллагенов (коллаген типов I, III и V), их модифицирующих ферментов (ADAMTS-2, лизилгидроксилазы 1 (LH1) и молекул, участвующих в сворачивании коллагена (FKBP22). Все эти белки присутствуют в матриксе соединительной ткани. Легкие синяки в разной степени выявляют при всех подтипах СЭД. Различная склонность к кровотечениям, например, в виде кровоточивости десен, характерны для пациентов с различными подтипами СЭД. Эти проявления ломкости сосудов и кровотечений обычно связывают с хрупкостью стенок кровеносных сосудов и дефектом периваскулярной соединительной ткани.

Практическое занятие «Развитие дыхательной системы. Внелегочные воздухоносные пути»

1. Трахеопищеводный свищ - канал, соединяющий просвет пищевода с просветом трахеи, дефекта развития дыхательной системы. В ходе развития в вентральной части передней кишки формируются трахеопищеводные гребни, которые, смыкаясь, образуют трахеопищеводную перегородку. Перегородка разделяет зачаток пищевода (первоначально — короткий суженный участок передней кишки) и зачаток трахеи. Свищ формируется в результате неполного разделения передней кишки на пищевод и зачаток трахеи. Обычно образование свища сопровождается атрезией пищевода. Причину атрезии пищевода видят в недостаточной скорости пролиферации энтодермального

эпителия по сравнению с ростом эмбриона в целом на 5-й неделе развития. Трахеопищеводный свищ возникает при дефекте Shh-сигнального пути и фактора транскрипции TTF-1 (thyroid transcription factor-1).

2. При приступах бронхиальной астмы нарушается работа бронхов малого калибра и бронхиол, в которых хрящ замещается гладкой мышечной тканью. Из-за обструкции бронхов часть воздуха задерживается в альвеолах, что приводит к их перерастяжению. Действие препаратов направлено на гладкую мышечную ткань.

Практическое занятие «Внутрилегочные воздухоносные пути. Респираторный отдел»

1. Развитие дистресс-синдрома у недоношенного ребенка связано с дефицитом сурфактанта, вырабатываемого пневмоцитами II. Сурфактант начинает вырабатываться у плода с 25–26-й недели внутриутробного развития, а наиболее активное его образование начинается с 32 недели гестации. Созревание системы сурфактанта завершается к 35–36-й неделе гестации. Альвеолы новорожденного спадаются, мышцы, используемые для дыхания, утомляются.

2. Синдром Гудпасчера – аутоиммунное заболевание, характеризующееся присутствием антител к 3-цепи коллагена типа IV (антиген Гудпасчера). Коллаген типа IV входит в состав базальных мембран, в том числе базальной мембраны почечных клубочков и альвеолярной мембраны, поэтому основными клиническими проявлениями синдрома Гудпасчера выступают лёгочное кровотечение и прогрессирующий гломерулонефрит.

3. Дефект гена приводит к нарушениям работы канала для хлорных ионов, который располагается в апикальной части эпителиальных клеток. В результате отрицательно заряженный хлор накапливается внутри эпителиоцитов и притягивает на себя положительно заряженные натрий и воду. Жидкость, которая должна находиться в просвете желез внешней секреции, наоборот, активно накапливается внутри клеток. Секрет становится густым, закупоривает выводящие протоки, нарушая функцию органов. Густой секрет не позволяет реснитчатому эпителию нормально двигаться и очищать слизистую оболочку воздухоносных путей. В результате создаются условия для развития воспаления легких, которое склонно к длительному и рецидивирующему течению.

ТОЛКОВЫЙ СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

ВМР — морфогенетические белки кости, индуцируют энхондральный остеогенез; ВМР2 и ВМР3 относятся к семейству трансформирующего фактора роста β (TGF β), ВМР4 вырабатывается трофобластом и индуцирует дифференцировку клеток вентральной мезодермы и зародышевого пути (первичных половых клеток).

CAR-клетки ((CXCL12-abundant reticular cells) — специализированные стромальные клетки костного мозга. Клетки экспрессируют хемокин CXCL12 (SDF-1), критически важный для удержания ГСК в нише. CXCL12 связывается с рецептором CXCR4 на поверхности ГСК и «якорит» их в костном мозге, не давая уходить в кровоток. Помимо CXCL12, CAR-клетки выделяют фактор стволовых клеток (SCF, лиганд c-Kit) и другие сигналы, поддерживающие стволовые клетки в недифференцированном состоянии. В зависимости от сигналов микроокружения CAR-клетки могут способствовать либо поддержанию пула ГСК, либо их дифференцировке в конкретные линии (эритроидную, миелоидную и т. д.). После облучения или цитотоксической терапии CAR-клетки помогают репопуляции костного мозга за счёт поддержки приживания и пролиферации ГСК

de novo — лат. сначала, снова, сызнова, наново, заново, по-новому. Например, в биохимии — синтез de novo сложных молекул из простых; в генетике — мутация de novo — мутация, отсутствующая у родителей и не передаваемая по наследству.

G-белки — вторые посредники; внутриклеточные, связанные с мембраной клетки бб., передающие сигнал (например, от α -адренорецепторов, факторов роста и др.) на клеточные эффекторы; имеют сродство к гуаниновым нуклеотидам, почему и названы G-бб. Целесообразно различать два типа G-бб.: **1. G-б. «классический»** — гетеротример $G_{\alpha}\cdot G_{\beta\gamma}$, связывающий ГТФ (активная форма) при активации мембранных рецепторов и передающий сигнал на внутриклеточные ферменты и ионные каналы; **2. Ras G-б.**, активируемый от рецепторных тирозин киназ и через активирующие ГТФазу бб., передающий сигнал на Ras-каскад (см. субстатьи)

Вангиогенез Развитие и рост кровеносных сосудов

ангиогенин Белок, стимулирующий рост кровеносных сосудов в нормальных и трансформированных тканях

ангиотензин I конвертирующий фермент Ключевая роль в образовании ангиотензина II и катаболизме брадикинина — двух пептидов, регулирующих тонус сосудов и пролиферацию ГМК.

Анемия — любое состояние, при котором количество эритроцитов, содержание Hb и гематокрит (Ht) снижены относительно нормы; это относится к концентрации переносящего кислород материала в определённом объёме крови.

Антиген (Ag) — **1.** Вещество, индуцирующее состояние чувствительности и/или резистентности к инфекциям или токсинам при контакте с иммунной системой после латентного периода; взаимодействие с тканями и/или АТ сенсibilизированного организма может быть продемонстрировано in vivo или in vitro. **2.** Вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации и вызывающее в организме развитие специфических иммунологических реакций; точнее антигенная детерминанта (эпитоп, область Ag, определяющая специфичность реакции Ag–АТ) $\in$ иммуноген.

антиген-представляющая клетка Захватывающая, расщепляющая и представляющая (процессирующая) Ag клетка. Предъявляет Ag другим иммунокомпетентным клеткам в ходе их взаимодействия при иммунном ответе

Антитело (АТ) — вещество, относящееся к классу иммуноглобулинов, специфически взаимодействующее со своим антигеном (Ag). АТ продуцируются плазматическими клетками (дифференцирующимися из В-лимфоцитов).

Барьер аэрогематический Совокупность структур, через которые происходит газообмен между кровью и воздухом альвеол лёгких; в состав барьера входят уплощённая часть цитоплазмы

альвеолоцита I типа, безъядерная часть цитоплазмы эндотелиальной клетки капилляра, общая для них базальная мембрана, а также мономолекулярный слой сурфактанта

белок СС10 (от англ. Clara cell, 10 кДа) – белок семейства секретоглобинов, основной компонент секреторных гранул бронхиальных экзокриноцитов терминальных бронхиол.

брадикардия Пониженная частота сердечных сокращений

вазодилататор Средство, расширяющее просвет кровеносного сосуда и снижающее АД (в т.ч. путём уменьшения ОПСС). Атриопептин, оксид азота (NO), VIP и некоторые простагландины — вазодилататоры.

вазоконстрикция Уменьшение просвета кровеносного сосуда

Ген — единица наследственности, занимающая специфическое место (локус) в хромосоме, способна к самовоспроизведению в клеточном цикле; структурный г. в виде последовательности нуклеотидов содержит информацию о последовательности аминокислот пептидной цепи. Программа «Геном Человека», предусматривавшая клонирование (определение последовательности нуклеотидов) всех генов выполнена примерно на 90% к июню 2000 г.

гепарин Естественный антикоагулянт, содержится в многих тканях (особенно в печени, лёгких) и тучных клетках; гетерополисахарид (M_r от 16 до 17 кД); в сочетании с кофактором белка сыворотки крови действует как антитромбин и антипротромбин, предупреждая агрегацию тромбоцитов и, тем самым, образование тромбов

Гипертрофия (hyper — сверх; гр. trope — питание) — увеличение объёма или части структуры, например, объёма органа или ткани за счёт увеличения размеров, а не количества отдельных гистологических элементов.

гипоксия Пониженное содержание кислорода в воздухе, крови или ткани с голодание кислородное с кислородная недостаточность

гистамин 4-(2-аминоэтил)-имидазол; продукт декарбоксилирования гистидина; мощный стимулятор секреции соляной кислоты в желудке, важнейший медиатор немедленных аллергических реакций и воспаления, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, бронхokonстрикцию, сосудорасширяющее (для капилляров и артериол) действие, отёк и стимуляцию афферентных нервов; рецепторы г. — H_1 , H_2 ; г. действует в ходе IgE-зависимых реакций, что опосредуется рецепторами H_1

гистогенетический ряд /**дифферон** Совокупность клеточных форм, составляющих ту или иную линию дифференцировки. Цепь различных типов популяций (стволовые клетки, делящиеся, простые транзитные)

главного комплекса гистосовместимости (HLA) лейкоцитарные Ag. Система обозначения продуктов генов сцепленных локусов (A, B, C и D) шестой хромосомы; оказывают сильное влияние на аллотрансплантацию, при переливании крови не поддающимся лечению пациентам и при определённых сочетанных заболеваниях; идентифицировано более 60 аллелей; большинство располагается в локусах, ответственных за продукцию HLA-A и HLA-B с а. главного локуса с общий а. лейкоцитов с главного комплекса а.; **Ag МНС I** Ag гистосовместимости, экспрессируемые всеми ядродержащими клетками; мембранные гликопротеины, уникальны для каждого организма, определяют его биологическую индивидуальность; **Ag МНС II** Мембранные гликопротеины, экспрессируемые иммунокомпетентными клетками, играют решающую роль в иммунологическом распознавании, у человека — **HLA-DR**

гликофорины Мембранные гликопротеины эритроцитов (мол. масса около 30 кД). Полисахаридные цепи гликофорина содержат Ag-детерминанты групп крови АВ0.

глобус (лат. glomus, клубок, шар) Клубочек каротидного тельца, в состав которого входит; содержит хеморецепторные глобусные клетки

гуморальный и. Процессы выработки АТ, циркулирующих в крови и специфически связывающихся с Ag с гуморальный иммунный ответ

дендритная клетка Костномозгового (моноцитарного) генеза популяция отростчатых к. лимфоидной ткани, представляют антигенные пептиды Т-лимфоцитам; д.к. тимуса принимают участие в удалении аутореактивных Т-клеток

детерминанта антигенная Часть молекулы Аг, взаимодействующая со специальным Аг-связывающим участком молекулы АТ, этот участок соответствует локализации вариабельных областей L- и H-цепей и называется идиотопом с эпитоп

иммунитет Способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих признаки генетически чужеродной информации

Иммуноглобулин (Ig), см. Антитело.

иммунокомпетентная клетка Принимает участие в иммунных реакциях организма: Т- и В-лимфоциты, Аг-представляющие клетки

Интерлейкины (ИЛ с добавлением порядкового номера) — цитокины, действующие как факторы роста и дифференцировки лимфоцитов и др. клеток.

кластер Скопление и/или объединение ранее разобщённых родственных элементов — клеток, молекул и т.д.

кластеры дифференцировки (CD-маркёры), см. CD-Аг

клеточный и. Связан с отбором, пролиферацией и активностью Т-киллеров, а не циркулирующих в крови АТ; включает образование специализированных клеток, реагирующих с чужеродным Аг главным образом на поверхности собственных клеток организма с клеточный иммунный ответ

Коммитированный (англ. commit, поручать) — запрограммированный на определённое направление дифференцировки или на синтез одного определённого продукта.

Компартмент — отдельная, функционально значимая часть клетки или обособленная субклеточная структура, характеризующаяся специфическими морфологическими или биохимическими свойствами и отделённая от остальной клетки по крайней мере одной избирательно проницаемой мембраной.

комплемент [Первоначально назван Г.Бьхнером алексин, окончательное название дано П.Эрлихом] Комплекс сывороточных белков, активация которых происходит путём серии взаимодействий, приводящих к ферментативному расщеплению; происходит по одному из двух путей; в случае иммунного гемолиза (классический путь) комплекс охватывает девять компонентов (обозначаемых с C1 по C9), взаимодействующих в определённой последовательности, их активация инициируется комплексом Аг-АТ

кристаллоид эозинофилов имеет структуру кубической решётки и состоит из антипаразитарного агента — богатого аргинином главного щелочного белка МВР

лейкотриены Продукты метаболизма арахидоновой кислоты, образуются при липооксигеназном окислении арахидоновой кислоты; обладают физиологической активностью (например, медиаторы воспаления или вещества, участвующие в аллергических реакциях), вызывают значительное сокращение гладкой мускулатуры кишечника, ГМК сосудов, участвуют в регуляции иммунных реакций

Лиганд. Под этим термином понимают химическое соединение, связывающееся с другим химическим соединением, как правило, с большей молекулярной массой. В эндокринологическом контексте термин лиганд применяют по отношению к молекулам гормонов, связывающихся со специфичными для них рецепторами клеток-мишеней.

лимфокины Собирательное название для белков и полипептидов, выделяемых активированными лимфоцитами, преимущественно Т-лимфоцитами

Маркёр. В широком значении — характерное свойство, ярлык, метка, специфический признак. Термин широко применяют для идентификации клеточного типа (фенотипов), различных заболеваний.

Медиаторы воспаления Химические факторы, вызывающие видимые симптомы (покраснение, отёк) и жар; продуцируются клетками соединительной ткани; к ним относятся гистамин, серотонин, факторы плазмы (система кинина и система комплемента), метаболиты

арахидоновой кислоты. Это простагландины и лейкотриены, медиаторы, секретируемые лейкоцитами, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, лимфокины, ИФН

Металлопротеиназы матриксные — представители семейства протеаз внеклеточного матрикса (коллагеназы, стромелизины, желатиназы, матрилизин, эластаза макрофагов и др.), играют ключевую роль в морфогенезе, росте, перестройке и регенерации ткани, участвуют в реконструкции тканевого матрикса, стимулируют ангиогенез, катализируют процессинг некоторых цитокинов.

Микроокружение. 1. Сложная система, включающая клетки и внеклеточный матрикс, обеспечивающая выживание, рост и дифференцировку стволовых клеток посредством специфических биологически активных молекул -сигнальных факторов и межклеточных взаимодействий. 2. Клеточный состав и тип межклеточного вещества, характерный для данной ткани.

оксид азота Бесцветный свободнорадикальный газ; реагирует с O_2 (при этом образуются $NO_2\cdot$, N_2O_3 , N_2O_4), в итоге превращаясь в нитриты (NO_2^-) и нитраты (NO_3^-); естественный вазодилатор (эндотелием освобождаемый фактор вазодилатации), образующийся из L-аргинина в клетках эндотелия сосудов, макрофагах, нейтрофильных лейкоцитах, тромбоцитах. Газообразный медиатор межклеточных взаимодействий

опсонизация Феномен участия АТ в фагоцитозе. АТ усиливают фагоцитарную активность гранулоцитов и макрофагов в отношении своих Аг

Плюрипотентность (от лат. *pluri* — много, *potent* — способность, потенция) — свойство эмбриональной стволовой клетки человека дифференцироваться в любую клетку организма, за исключением клеток провизорных органов. Плюрипотентные клетки дифференцируются в полипотентные (мультипотентные) клетки, коммитированные давать начало клеткам, выполняющих определённые функции. Плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки получают из клеток проэмбриона человека, прошедших стадию тотипотентных клеток.

Полипотентность (от лат. *poly* — много, *potent* — способность, потенция) — свойство стволовой клетки дифференцироваться больше чем в один клеточный тип.

простагландины 1 Биологически активные эндогенные алифатические кислоты, увеличивают проницаемость сосудистой стенки, влияют на сократимость ГМК сосудов и бронхов, изменяют порог болевой чувствительности; **2** производные арахидоновой кислоты, образуемые при её окислении циклооксигеназой

простаглицин Простаглицин PGI_2 , образуемый клетками эндотелия по циклооксигеназному пути окисления арахидоновой кислоты; ингибирует агрегацию тромбоцитов, в связи с чем применяется в клинике при проведении операций с искусственным кровообращением; вызывает расслабление ГМК сосудов

Процессинг, процессирование — частный случай модификации, когда в биополимере уменьшается число звеньев, например процессирование мРНК (см. сплайсинг).

рианодин Алкалоид *Ryania speciosa* (семейство Flacourtiaceae), обладающий разрушающим эффектом на саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов (фибрилляция желудочков) и скелетных мышечных волокон (тетанус)

сурфактант Эмульсия фосфолипидов, белков и холестерина, покрывающая поверхность альвеол лёгкого в виде мономолекулярного слоя; снижает поверхностное натяжение, препятствуя спадению альвеол, а также выполняет ряд защитных функций

сфероцитоз Присутствие в крови эритроцитов сферической формы — сфероцитов

тахикардия Частота сердечных сокращений более 100 в 1 мин

тимопоэтин Полипептидный гормон тимуса с многочисленными эффектами; влияет на протимоциты, зрелые Т-лимфоциты, н-холинорецепторы, кортикотропины гипофиза; вырабатывается эпителиальными клетками тимуса и кератиноцитами

толерантность иммунологическая Естественное или индуцированное отсутствие (или ослабление) иммунного ответа на конкретный Аг при сохранении иммунореактивности на все прочие Аг

Тотипотентность (от лат. tot — все, potent — способность, потенция) — свойство одной клетки давать начало всем зародышевым и внезародышевым клеткам организма. К тотипотентным клеткам относятся зигота и её потомки (бластомеры), образующиеся в результате клеточных делений в течение первых 4-х дней после оплодотворения. Тотипотентные клетки специализируются в зародышевые и внезародышевые плюрипотентные клетки.

тромбопоэтин Белковый фактор (M_r 35 кД) пролиферации предшественников мегакариоцитов, их созревания и увеличения количества кровяных пластинок; синтезируется главным образом в печени

Фактор предсердный натриуретический Синтезируемый кардиомиоцитами правого предсердия пептидный гормон, усиливает экскрецию натрия почками; синтез ф. и содержание его в крови увеличено при сердечной недостаточности с атриопептин

фактор роста гепатоцитов HGF (от англ. Hepatocyte Growth Factor) — регулирует рост, подвижность и морфогенез клеток. Является паракринным фактор клеточного роста, подвижности и морфогенеза. HGF секретируется мезенхимальными клетками, воздействует на эпителиальные, эндотелиальные клетки, а также на кроветворные клетки-предшественники и Т-клетки. Он играет важную роль в развитии эмбриональных органов, в регенерации органов у взрослых и в заживлении ран.

Фактор роста сосудистый эндотелиальный (VEGF). Гепарин-связывающий гликопротеин, в большом количестве присутствует вокруг микрососудов. VEGF — митоген и хемоаттрактант для эндотелиальных клеток, стимулирующий ангиогенез и проницаемость сосудистой стенки; экспрессию ф. (как и его рецепторов) стимулирует гипоксия, активируя фактор транскрипции HIF-1 (гипоксия-индуцибельный фактор-1). VEGF контролирует ангиогенез в ходе эмбрионального развития, при заживлении ран, в пролиферативную фазу менструального цикла. Клетки многих опухолей экспрессируют VEGF, стимулируя таким образом рост сосудов с последующим разрастанием опухоли и её метастазированием. VEGF обладает аутокринным действием в отношении опухолевых клеток, защищая их от гипоксии, хемо и радиотерапевтических воздействий. В энхондральном остеогенезе VEGF — необходимый фактор, координирующий, с одной стороны, гибель хондроцитов, а с другой — ангиогенез и формирование костной ткани в эпифизарной пластинке.

Фактор стволовых клеток (SCF) поддерживает выживание, пролиферацию и миграцию ранних потомков стволовых клеток с c-kit-лиганд.

Факторы транскрипции специфически связываясь с генами, иницируют (активаторы) или подавляют (репрессоры) синтез мРНК; имеется огромное количество т. ф. ф. с транскрипционные факторы.

Фосфорилирование — модификация молекулы (белка) путём присоединения фосфатных групп, широко распространённый инструмент изменения режима функционирования.

Хемоаттрактант — вещество, по градиенту концентрации которого происходит миграция клеток.

Хемотаксис — передвижение организмов, клеток (в том числе крови) по градиенту концентрации химических стимулов (различают положительный и отрицательный хемотаксис).

цитокины Белки (например, лимфокины), вырабатываемые клетками при контакте с определёнными Аг и митогенами; выступают как межклеточные медиаторы при иммунном ответе; регулируют пролиферативную активность и экспрессию фенотипа клеток-мишеней. Образуют семейство, в которое входят факторы роста, ИЛ, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, интерфероны, факторы супрессии и другие

Цитокины — межклеточные медиаторы, осуществляют через специфические рецепторы взаимодействия между клетками, вовлекаемыми в защитный (в т.ч. иммунный и воспалительный) ответ, регулируют дифференцировку, пролиферативную активность и экспрессию фенотипа клеток-мишеней. Образуют семейство, в которое входят факторы роста, ИЛ, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, интерфероны, факторы супрессии и другие. **Общий термин для всего класса** — цитокин.

Экспрессия — проявление, выражение. Экспрессия гена — процесс реализации информации, закодированной в гене. Состоит из двух основных стадий .— транскрипции и трансляции.

эндотелин-1 Пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, мощный вазоконстриктор, вырабатываемый эндотелиальными клетками; семейство э. представлено тремя изоформами — э-1, э-2 и э-3; все они имеют общий рецептор, но характеризуются разной аффинностью; только э-1 синтезируется эндотелиальными клетками и является наиболее важным вазоконстриктором из семейства э.; участвует в аутокринной регуляции эндотелиальных клеток, индуцируя выработку NO и простациклина; стимулирует секрецию атриопептина и альдостерона, подавляет секрецию ренина; э-2 обладает более выраженной вазоконстрикторной активностью

эритроцитоз Увеличение выше нормы количества циркулирующих в крови эритроцитов с эритроцитемия с полицитемия

Эриптоз — это преждевременная запрограммированная гибель эритроцитов, апоптозоподобный процесс, который протекает, несмотря на отсутствие у эритроцитов ядра и митохондрий. При этом происходит: сморщивание клетки (уменьшение объёма) — из-за выхода ионов калия и хлора и потери воды; перераспределение фосфолипидов в мембране — фосфатидилсериновый переворот, что служит сигналом для захвата макрофагом; везикуляция мембраны — отшнуровываются мембранные пузырьки; рост внутриклеточного кальция — один из главных триггеров процесса. Кальций активирует кальпаины (разрушают цитоскелет) и скрамблазы (перемещают фосфатидилсерин).