

Цикл лекций**«Морфофункциональные и метаболические особенности эритроцитов
(к разделам «Физиология» и «Биохимия»****клеточных элементов периферической крови)»****для самостоятельной внеаудиторной работы студентов медицинских вузов****ЛЕКЦИЯ 1.****ЭРИТРОПОЭЗ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ.
ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ЭРИТРОЦИТОВ,
ИХ СВОЙСТВ И ФУНКЦИЙ**Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В.,
Бизенкова М.Н.*ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: e.ponukalina@yandex.ru***Эритропоэз и механизмы его регуляции**

В эмбриональном периоде кроветворение осуществляется вначале в кровяных островках желточного мешка, затем примерно спустя 5 недель эмбрионального развития – в печени. Селезенка включается в процесс кроветворения с 16 недели внутриутробного развития. Первые гемопоэтические элементы появляются в костном мозге на 2-ом месяце эмбрионального развития, однако миелоидный период кроветворения начинается на 4-5-м месяцах эмбрионального развития, вытесняя постепенно кроветворение в печени и селезенке. Костномозговой эритропоэз осуществляется вне синусов, в строге костного мозга, то есть экстраваскулярно. К моменту рождения ребенка костный мозг развивается полностью, а экстрамедуллярное кроветворение практически завершается. Постэмбриональный период кроветворения начинается после рождения ребенка и продолжается на протяжении всей жизни. Гемопоэз осуществляется в специализированных гемопоэтических тканях: миелоидной (эпифизы трубчатых костей и полости многих губчатых костей) и лимфоидной (тимус, селезенка, лимфатические узлы). В миелоидной ткани образуются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты. В лимфоидной ткани идет дальнейшая дифференцировка и созревание лимфоцитов, а также плазматических клеток – основных продуцентов антител.

Постэмбриональный гемопоэз обеспечивает процессы физиологической регенерации крови, то есть её обновление, что компенсирует физиологические процессы разрушения дифференцированных клеток крови.

В условиях нормы функциональная активность органов кроветворения и кроверазрушения строго сбалансирована, что обеспечивает относительное постоянство содержания эритроцитов и других клеток в периферической крови. Разрушение эритроцитов происходит примерно

после 120-дневного пребывания их в системной циркуляции при участии тканевых макрофагов селезенки, лимфатических узлов, печени. Гемоглобин, освобождающийся в процессе распада эритроцитов, трансформируется в билирубин в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, а затем в гембилирубин (непрямой билирубин), вступая во взаимодействие с белками крови или липопротеидами. Гембилирубин в свою очередь элиминируется из системного кровотока печеночными клетками, где превращается в прямой билирубин (соединение билирубина с глюкуроновой кислотой). Прямой билирубин вместе с желчью поступает в кишечник, постепенно превращается в другие желчные пигменты (стеркобилиноген, уробилиноген) которые, выделяясь с калом и мочой, придают им окраску. При внутриклеточном разрушении эритроцитов основным продуктом, образующимся после распада гемоглобина, является билирубин, а при внутрисосудистом гемолизе большие количества гемоглобина соединяются с α_2 -гликопротеином-гаптоглобином, который не проникает в мочу.

Основным регулятором эритропоэза является эритропоэтин – гликопротеид, интенсивно вырабатываемый в условиях гипоксии. При гипоксических состояниях различного генеза концентрация эритропоэтина возрастает в десятки раз по сравнению с нормой. Основным источником синтеза эритропоэтина являются почки (до 90%), печень (около 10%), а также макрофаги костного мозга и селезенки. Для эритропоэтина характерен мембранный тип рецепции эритропоэтинчувствительными клетками костного мозга с последующими активацией митоза и дифференцировки клеток, в частности, стимуляцией транспорта железа в эритрокариотах, синтеза цепей глобина, ферментов образования гема, синтеза мембранных белков и эритроцитарных антигенов.

Эритропоэз стимулируется под влиянием катехоламинов, глюкокортикоидов, андрогенов, гормонов щитовидной железы, инсулина, плацентарного пролактина, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11, КСФ, фолиевой кислоты, витаминов С, В12, железосодержащих препаратов.

Эритропоэз угнетается при повышенной оксигенации тканей, когда снижается образование эритропоэтина, а также под влиянием эстрогенов, глюкагона, ацетилхолина, интерферонов, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-5, эритроцитарных кейлонов.

После рождения у ребенка в течение нескольких дней отмечают эритроцитоз – содер-

жание эритроцитов составляет $5,5 \cdot 10^{12}/л$, в то же время имеется высокое содержание гемоглобина ($156-200$ г/л). В течение первого года жизни изменяется антигенная структура эритроцитов, возникает прогрессирующее снижение фетального гемоглобина. К концу первого года жизни содержание фетального гемоглобина не превышает 1%.

Общая характеристика эритроцитов

Эритроциты – самая многочисленная популяция клеток крови, обладающих разнообразными функциями, в частности дыхательной, трофической, детоксицирующей. Количество эритроцитов довольно вариабельно в условиях нормы: так, у женщин оно колеблется от $3,7 \cdot 10^{12}/л$ до $4,7 \cdot 10^{12}/л$, а у мужчин – от $4,5 \cdot 10^{12}/л$ до $5,5 \cdot 10^{12}/л$. Сдвиг этих показателей до нижней или верхней границы нормы может быть одним из признаков болезни.

Около 85% всех эритроцитов имеют форму двояковогнутого диска, то есть являются дискоцитами. Форма эритроцита определяет цепь ауторегулирующих процессов, направленных на поддержание движения крови, её реологических свойств. В условиях патологии появляются эритроциты различной формы, такие состояния именуют пойкилоцитозом. Среди аномальных по форме эритроцитов различают овалоциты, аннулоциты, сфероциты, акантоциты, стоматоциты, слизоциты и другие формы, имеющие в ряде случаев определённое диагностическое значение.

Обычная в условиях нормы форма дискоцита значительно увеличивает площадь диффузии газов, электролитов и других субстратов. Средний диаметр эритроцита (нормоцита) в области краёв составляет 7,5 мкм, а максимальная толщина эритроцита в области краёв составляет 2 мкм. Эритроциты с диаметром от 2 до 6 мкм – микроциты, а с диаметром от 9 до 16 мкм – макроциты. Количество макро- и микроцитов в крови здорового человека в среднем составляет 15–20%. Резкое увеличение содержания в крови микро- и макроцитов, именуемое анизоцитозом, является одним из признаков нарушения гемопоза, характерным для анемий, лейкоцитозов, заболеваний инфекционно-аллергической природы. За время своей жизни в периферической крови эритроцит совершает кругооборот более 1 млн. раз, что вызывает развитие механических и метаболических изменений в эритроцитах. Эритроциты обладают пластичностью, то есть способностью к деформации при прохождении через узкие извитые капилляры диаметром 2,5–7,5 мкм. По мере старения их способность к деформации снижается, они застревают в капиллярах красной пульпы селезенки и там разрушаются в процессе фагоцитоза тканевыми макрофагами. Эластичность эритроцитов определяется особенностями структуры белка спек-

трина, гемоглобина, а также соотношением различных фракций липидов в мембране клеток.

Эритроциты играют важную роль в регуляции кислотно-основного состояния организма, в процессах свертывания крови и фибринолиза за счет адсорбции на их мембране разнообразных ферментных факторов этих систем. Эритроциты являются регуляторами водно-солевого обмена в связи со способностью депонировать воду и минеральные соли при нахождении их в венозной крови. Одной из главных функций эритроцитов является участие в иммунологических реакциях организма за счет наличия в мембранах эритроцитов комплекса полисахарида-аминокислотных соединений, обладающих свойствами антигенов. Следует помнить, что суммарный объем эритроцитов приблизительно в 160 раз превышает таковой лейкоцитов и тромбоцитов, а потому кровь можно рассматривать как двухфазную систему, представляющую собой взвесь (суспензию) эритроцитов в плазме. При этом эритроцит подвергается в токе крови действию напряжения сдвига – оно более значительно у края и направлено в сторону стенки и менее выражено в центре сосуда. Разница действующих векторов силы у разных краёв обеспечивает вращательное движение эритроцитов в текущей жидкости, что при столкновении с тромбоцитами, имеющими меньший размер и худшую деформируемость по сравнению с эритроцитами, приводит к отбрасыванию кровяных пластинок к стенке сосуда. Благодаря этому пристеночный слой оказывается обогащенным тромбоцитами. Указанный эффект обусловлен величиной гематокрита, размером эритроцитов и тромбоцитов и ригидностью их мембран. Увеличение любого из указанных параметров сопровождается усилением передвижения кровяных пластинок к стенке сосуда, а при наличии повреждения эндотелия – адгезией к субэндотелию.

Свойства эритроцитов

Буферные свойства эритроцитов. Как известно, на единицу объема эритроцит связывает в 60 раз большее количество O_2 , чем плазма крови. O_2 хорошо растворим в воде, поэтому диффузия его в растворе происходит очень быстро. Связывание O_2 с эритроцитами определяется парциальным давлением газа в плазме и сорбционными свойствами Нв. В капиллярах легких, где давление O_2 высоко ($pO_2 = 133$ гПа), высоко и сродство Нв к O_2 , что обеспечивает трансмембранный перенос газа и связывание его с гемоглобином. В капиллярах тканей, где pO_2 равно 40-50 гПа, сродство Нв к O_2 резко снижается. При этом происходит выход кислорода из эритроцитов.

Транспорт CO_2 через мембрану эритроцита также осуществляется за счет диффузного давления (в капиллярах легких $pCO_2 = 53$ гПа, а в капиллярах тканей – 61 гПа). Диффузия CO_2 в растворах происходит примерно в 20 раз быстрее, чем O_2 .

Высокая скорость равновесия содержания CO_2 в системе эритроцит – плазма крови обеспечивается наличием в эритроцитах особого фермента – карбоангидразы, катализирующего реакции трансформации CO_2 и H_2O в углекислоту (H_2CO_3), а также мощными системами трансмембранного обмена анионами.

При понижении концентрации CO_2 в эритроцитах возникает отрицательный заряд Нв, что приводит к уменьшению содержания внутриклеточной воды, а при увеличении содержания CO_2 в эритроцитах – они набухают.

Известно, что осмотическое давление в эритроцитах несколько выше, чем в плазме крови, что связано с высокой внутриклеточной концентрацией белков по сравнению с плазмой крови. При этом содержание низкомолекулярных осмотически активных веществ (ионов натрия) в эритроцитах значительно меньше, чем в плазме крови. Величина осмотического давления в эритроцитах обеспечивает достаточный или нормальный тургор этих клеток. Осмотическое давление плазмы и эритроцитов в условиях нормы находится в динамическом равновесии, что обуславливает стабильность структуры эритроцитов.

При помещении эритроцитов в коллоидно-осмотическую среду с более низким осмотическим давлением (гипотонические растворы) может наступить осмотический или коллоидно-осмотический гемолиз. Последний обусловлен тем, что вода поступает в эритроциты до того момента, пока не разрывается мембрана и гемоглобин выходит в окружающую среду.

В умеренногипотонической среде эритроциты приобретают сферическую форму, их называют в связи с этим сфероцитами. Способность эритроцитов сохранять свою структуру при развитии гипоосмотических состояний или в гипоосмотической среде получила название осмотической устойчивости, или резистентности эритроцитов. Верхняя граница резистентности или максимальная устойчивость эритроцитов соответствует примерно 0,5–0,4% раствора хлорида натрия.

При помещении эритроцитов в гипертоническую среду происходит их сморщивание в связи с потерей воды и уменьшением объема.

Эритроцитам свойственна способность к оседанию. Удельная масса цельной крови в норме для взрослого составляет в среднем 1,05–1,06. Удельная масса эритроцитов (1,085–1,096) выше, чем плазмы крови (1,02–1,027), поэтому эритроциты в пробирке с кровью, лишенной возможности свертываться, способны медленно осесть на дно. Скорость оседания эритроцитов в значительной мере определяется белковым составом плазмы крови, в частности уровнем мелкодисперсных белков-альбуминов. В связи с этим важная роль в обеспечении величины СОЭ отводится соотношению альбуми-

ново-глобулиновых фракций белков крови. СОЭ у мужчин в среднем составляет 1–10 мм/ч, у небеременных женщин 2–15 мм/ч. При некоторых патологических процессах и заболеваниях, а также во второй половине беременности СОЭ повышается, так как увеличивается содержание в крови грубодисперсных белков глобулиновой фракции, получивших название аггломеринов, а также за счет усиления образования фибриногена.

При замедлении скорости кровотока и повышении вязкости крови эритроциты проявляют способность к агрегации. Вначале агрегация носит обратимый характер, при этом образуются ложные агрегаты, или монетные столбики. В случае быстрого восстановления кровотока они распадаются на полноценные клетки с сохраненной мембраной и внутриклеточной структурой.

Пластичность или деформируемость – это способность эритроцитов к обратимой деформации при прохождении через узкие извитые капилляры, микропоры. Данное свойство определяется особенностями структуры мембраны эритроцитов, наличием в ней особого белка спектрина.

Таким образом, основными физиологическими и физико-химическими свойствами эритроцитов являются следующие:

- осмотическая устойчивость;
- способность к оседанию;
- способность к агрегации;
- пластичность;
- деструкция после определенного периода циркуляции в кровотоке.

Функции эритроцитов

1. Дыхательная функция заключается в захвате и переносе кислорода к тканям и экскреции CO_2 из организма. Это обеспечивается содержащимся в эритроцитах белком гемоглобином. Гемоглобин – сложный белок состоит из групп гема и белкового остатка – глобина. Содержание гемоглобина у мужчин составляет 130–160 г/л, у женщин 120–140 г/л.

2. Трофическая функция эритроцитов связана с их способностью транспортировать аминокислоты, нуклеотиды, пептиды к различным органам и тканям, способствуя обеспечению репаративных процессов. В ряде случаев эту функцию называют транспортной.

3. Детоксифицирующая функция эритроцитов обусловлена их способностью адсорбировать токсические продукты эндогенного или экзогенного происхождения и частично инактивировать их.

4. Участие в процессах свертывания крови за счет адсорбции на их мембране плазменных факторов свертывания крови

5. Участие в регуляции кислотно-основного состояния организма (буферная функция) за счет гемоглобина обеспечивающего до 70% буферной ёмкости крови.

6.– Ферментативная функция связана с наличием в эритроцитах большого количества ферментов, в частности карбоангидразы, метгемоглобинредуктазы, ферментов гликолиза.

Рекомендуемая литература

1. Нормальная физиология: учебник / Под ред. А.В. Завьялова, В.М. Смирнова. – 2011. – 368 с.
2. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.] / Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
3. Физиология человека / В.Ф. Киричук, О.Н. Антипова, Н.Е. Бабиченко, В.М. Головченко, Е.В. Понукалина, И.В. Смышлеева, Л.К. Токаева / Под ред. В.Ф. Киричука. 2-е изд. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2009. – 343 с.
4. Физиология и патофизиология красной крови: учеб. пособие / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Е.В. Понукалина, Т.А. Невважай; под общ. ред. проф. Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2013. – 80 с.
5. Патофизиология крови. Пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 2000. – 448 с., ил.
6. Механизмы развития болезней и синдромов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. Книга 1-я: учебник для студентов медицинских вузов. – СПб., 2007, ЭЛБИ. – 507 с.
7. Гематологический атлас. С. Луговская, М.Е. Почтар. 3-е изд. – Москва – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2011. – С. 3–23.
8. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография / Б.И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – С. 261–368.
9. Гематология / Под ред. проф. О.А. Рукавицына, А.Д. Павлова, Е.Ф. Моршакковой и др. – Изд-во СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – С. 29–34.

ЛЕКЦИЯ 2. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В.,
Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: e.ponukalina@yandex.ru

Особенности структурной организации мембраны эритроцитов

Эритроцит окружен плазматической мембраной, структура которой хорошо изучена, идентична таковой в других клетках. Цитоплазматическая мембрана эритроцитов включает бислой фосфолипидов, в то время как белки или «плавают» на поверхности мембран, или пронизывают липиды, обеспечивая прочность и вязкость мембран. Площадь мембраны одного эритроцита составляет около 140 мкм².

На долю белков приходится примерно 49%, липидов – 44%, углеводов – 7%. Углеводы химически связаны либо с белками, либо с липидами и образуют соответственно гликопротеиды и гликолипиды.

Важнейшими компонентами мембраны эритроцитов являются липиды, включающие до 48% холестерина, 17-28% – фосфотидилхолина, 13-25% – сфингомиелина и ряд других фосфолипидов.

Фосфотидилхолин мембраны эритроцитов несет нейтральный заряд, практически не вступает в реакции взаимодействия с положительно заряженными каналами Ca²⁺, обеспечивая тем самым атромбогенность эритроцитов. Благодаря таким свойствам, как текучесть, пластичность, эритроциты способны проходить через капилляры диаметром ~ 3 мкм.

Белки мембраны эритроцита делят на периферические и интегральные. К периферическим белкам относят спектрин, анкирин, белок 4.1., белок p55, адуцин и др. В группу интегральных белков входит фракция 3, а также гликофорины А, В, С, О, Е. Анкирин образует соединение с р-спектрином. В составе эритроцитов обнаружено около 340 мембранных и 250 растворимых белков.

Пластичность эритроцитов связана с фосфорилированием мембранных белков, особенно белков полосы 4.1.

Белок фракции 4.2. – паллидин обеспечивает связывание спектрин-актин-анкиринового комплекса с фракцией 3, относится к группе трансглутаминазных протеинов.

К числу сократительных белков мембраны эритроцитов относятся р-актин, тропомодулин, строматин и тропомиозин.

Гликофорины – интегральные белки мембраны эритроцитов, определяющие отрицательный заряд, способствующий отталкиванию эритроцитов друг от друга и от эндотелия сосуда.

Протеин 3 – основной белок актинов, регулирующий дефосфорилируемость эритроцита.

Как указывалось выше, мембрана эритроцита представляет собой сложный комплекс, включающий определенным образом организованные липиды, белки и углеводы, которые формируют наружный, средний и внутренний слои эритроцитарной мембраны.

Касаясь пространственного расположения различных химических компонентов эритроцитарной мембраны, следует отметить, что наружный слой образован гликопротеидами с разветвленными комплексами олигосахаридов, которые являются концевыми отделами групповых антигенов крови. Липидным компонентом наружного слоя являются фосфатидилхолин, сфингомиелин и неэстерифицированный холестерин. Липиды наружного слоя мембраны эритроцита играют важную роль в обеспечении постоянства структуры мембраны, избирательности ее проницаемости для различных субстратов и ионов. Вместе с фосфолипидами холестерин регулирует активность мембранно-связанных ферментов путем изменения вязкости мембраны, а также участвует в модификации вторичной структуры ферментов. Молярное отношение холестерин / фосфолипиды в мембранах клеток у человека и многих млекопитающих равно 0,9. Изменение этого соотношения в сторону увеличения наблюдается в пожилом возрасте, а также при не-