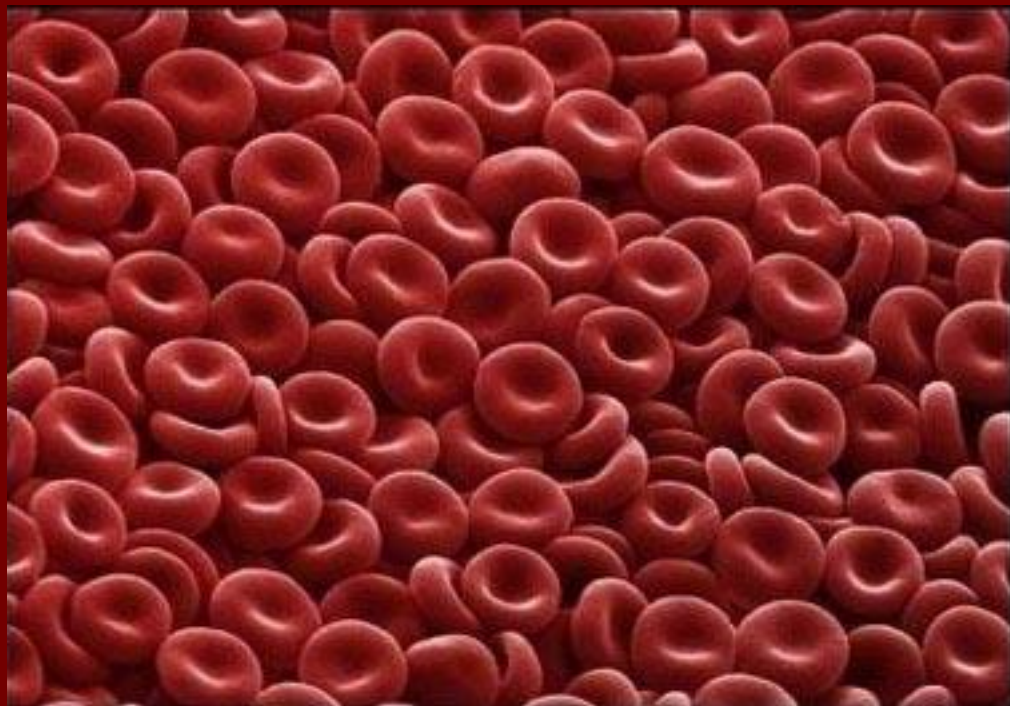
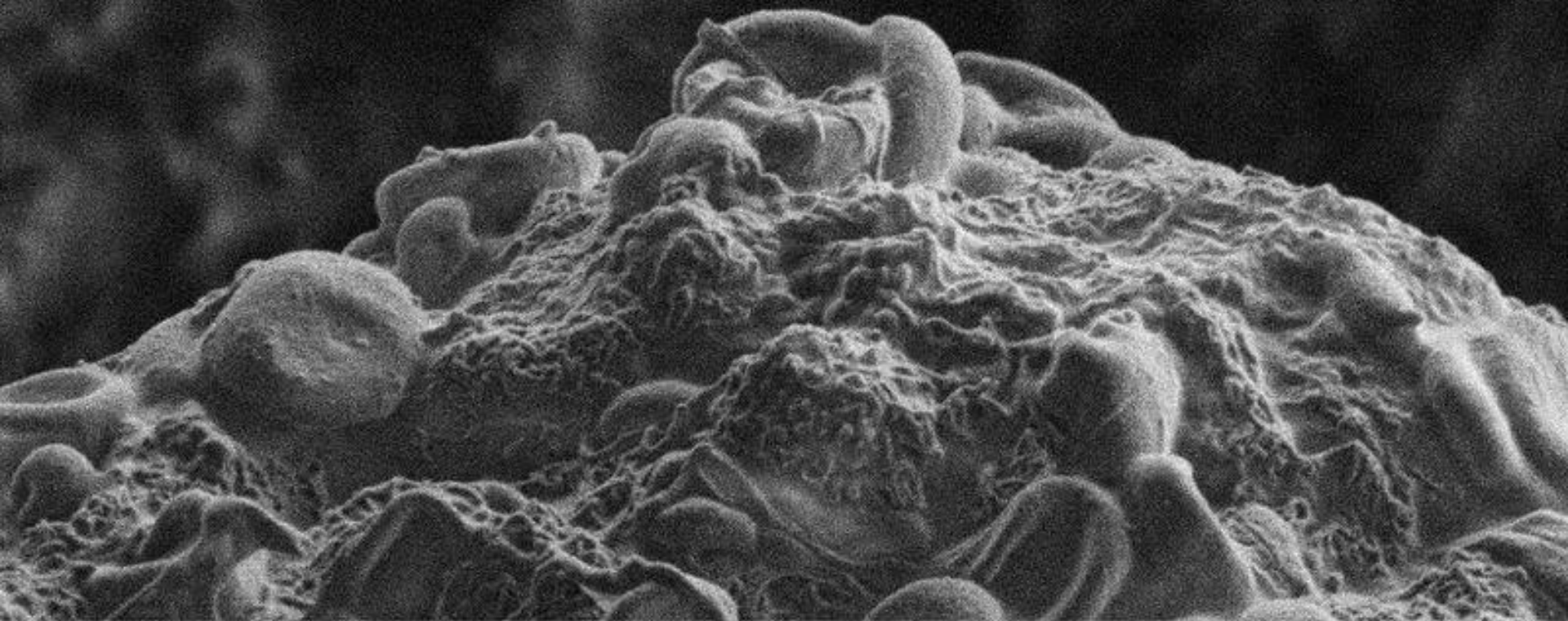


Гемоглобин. Сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз.



Наумов А.В.

Свёртывание крови



	mag <input type="checkbox"/>	HV ⁺ /	curr	det	mode	WD	tilt	HPW	10 μ m	
	6 500 x	2.00 kV	13 pA	ETD	BD	4.2 mm	0 °	39.4 μ m	SMA Helios 650	

Гемостаз – остановка кровотечения.

Типы гемостаза:

- 1) сосудисто-тромбоцитарный (первичный);
- 2) коагуляционный (вторичный).

Свёртывание крови – это последовательные реакции превращения неактивных проферментов в активные ферменты (каскадный механизм).



Фазы гемостаза:

Сокращение поврежденного сосуда;

I – агрегация тромбоцитов в местах повреждения:

связывание с **коллагеном**, образование тромбоксана A_2 , выброс АДФ → активация тромбоцитов;

II – образование сетки фибрина, связанной с агрегированными тромбоцитами;

III – частичное или полное растворение гемостатического тромба.

Типы тромбов.

1. **белый тромб;**
2. **красный тромб;**
3. **отложения фибрина.**

Hemostasis & Thrombosis

Factor	Common Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Tissue factor
IV	Ca ²⁺
V	Proaccelerin
VII	Proconvertin
VIII	Antihemophilic factor A ,
IX	Antihemophilic factor B , Christmas factor.
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hageman factor
XIII	Fibrin stabilizing factor (FSF)

Образование **сгустка фибрина** происходит путём образования трёх **КОМПЛЕКСОВ**:

- 1. Теназа** («внешняя») – входят: *тканефой фактор*, активный **VIIa**, **Ca²⁺** - расщепляет и активирует **X** (ten, *англ*) фактор (X-ase)
- 2. Теназа** («внутренняя») – входят: активные **VIIIa** и **IXa**, **Ca²⁺** - расщепляет и активирует **X** фактор
- 3. Протромбиназа** – входят: активные **Xa** и **Va**, **Ca²⁺** - превращает протромбин в **тромбин**

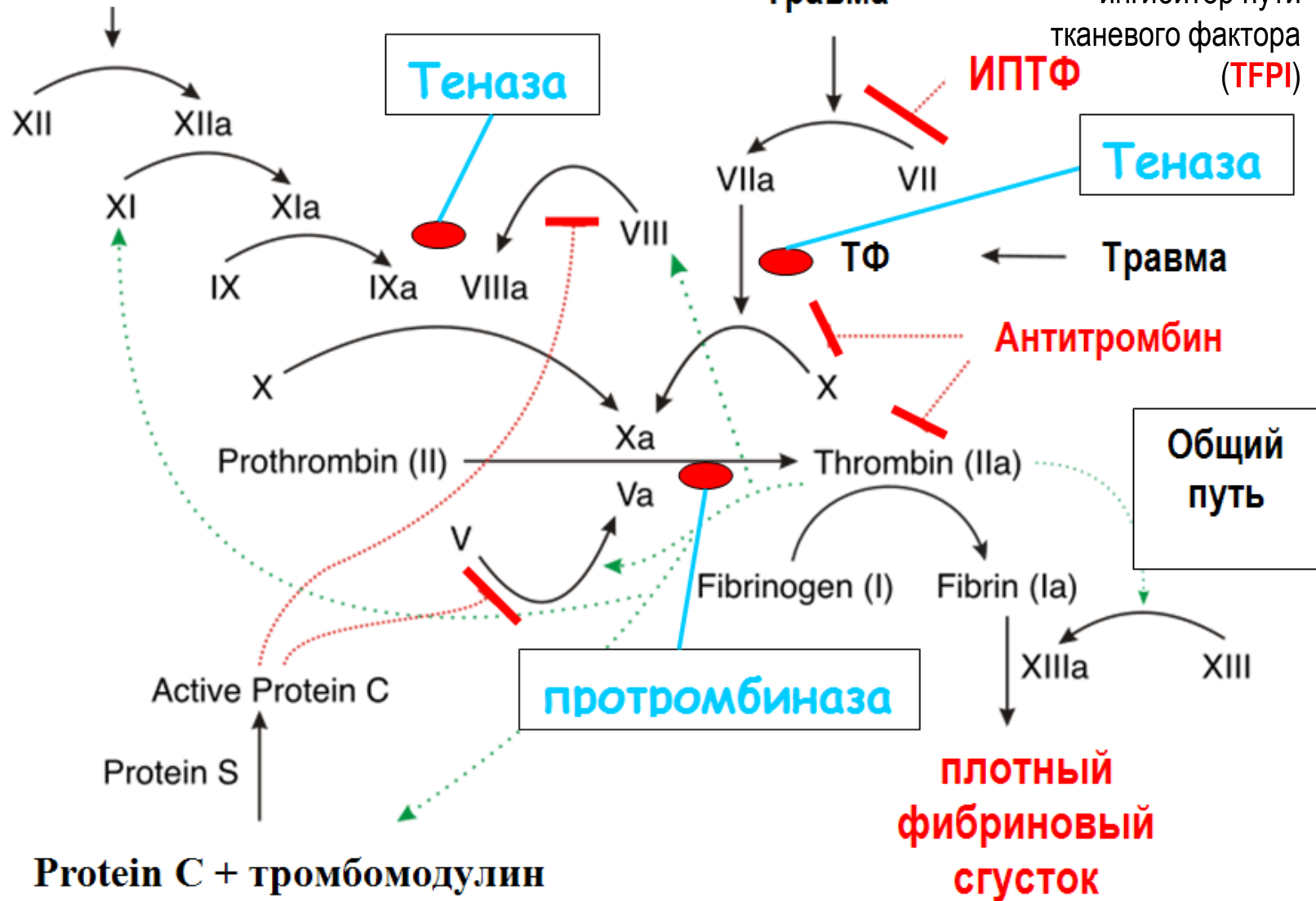
Путь контактной активации
(внутренний)

Путь тканевого фактора
(внешний)

Повреждённая поверхность

Травма

ингибитор пути
тканевого фактора
(TFPI)



Роль вит.К в свертывании крови

Вит.К (антигеморрагический) участвует в карбоксилировании (*γ-глутамил карбоксилаза*) остатков **Glu** в полипептидах факторов:

- II (**протромбин**);
- VII (**проконвертин**);
- IX (**Кристмаса**);
- X (**Стюарта-Прауэра**).

Остатки **γ-карбоксилглутаминовой кислоты (Gla)** участвуют в связывании **Ca²⁺**.

Противосвёртывающая система

- Протеин С, протеин S, протеин Z;
- Антитромбин (серпин);
- Ингибитор пути тканевого фактора (**TFPI**);
- Плазмин;
- Простациклин (простагландин I₂) **PGI₂**

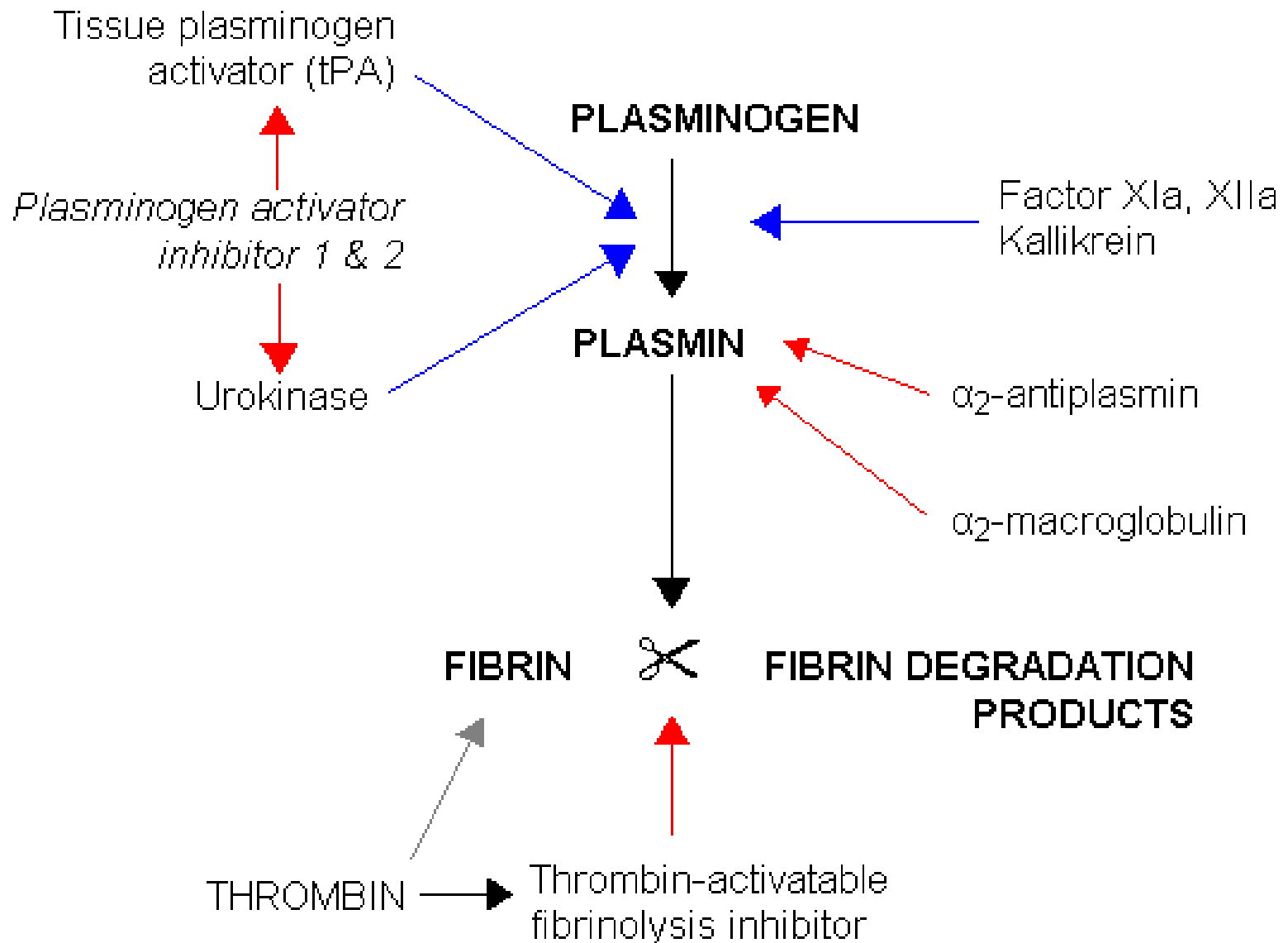
Фибринолитическая система

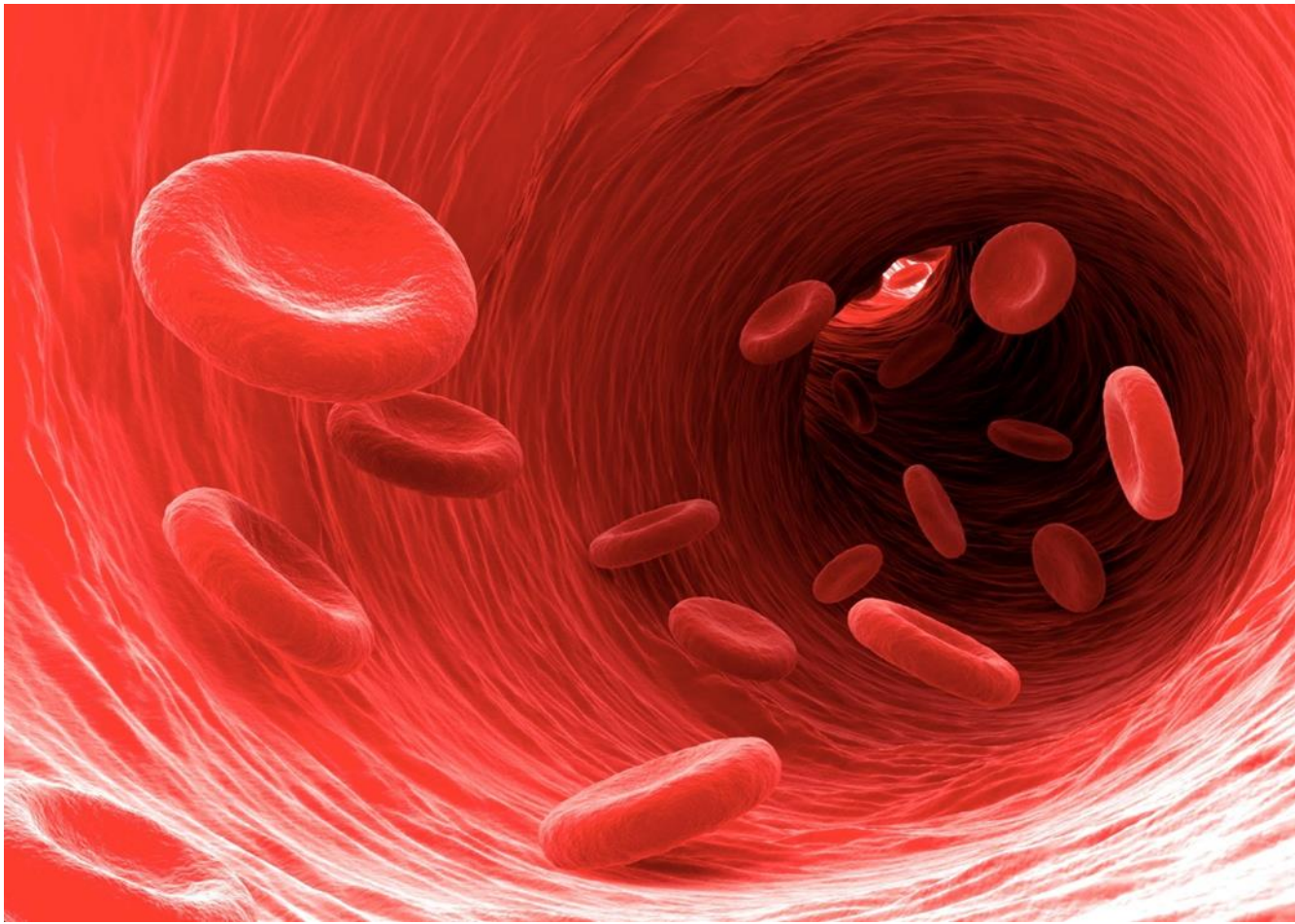
Плазмин — белок из циркулирующего профермента **плазминогена**. Принадлежит к семейству **сериновых протеаз** - функция - **разрушение фибриновых сгустков**.

Образование **плазмина**, активируется **урокиназой** и **тканевым активатором плазминогена**.

«Внешние» активаторы образования **плазмина** - вырабатываемые бактериями **стрептокиназа** и **стафилокиназа**.

Фибринолитическая система





Метаболизм Fe

Метаболизм Fe

У человека **4-5 г Fe**, которые практически полностью связаны с белками.

- 2/3 белков - **гемопротейны**, основные - **Нь** и **миоглобин**.
- ~ 1% Fe связаны с **железо-серными кластерами** в дыхательной цепи.
- оставшееся **Fe** входит в состав транспортных и запасующих белков.

Метаболизм Fe

Абсорбция негемового Fe^{2+} энтероцитами в проксимальной части **дуоденум** - регулируемый процесс.

Неорганическое Fe^{3+} восстанавливается в Fe^{2+} с помощью мембраносвязанной **ферриредуктазы - дуоденального цитохрома b (Dcytb)** щелочной каёмки.

Витамин C, HCl и восстанавливающие агенты пищи способствуют переводу Fe^{3+} в Fe^{2+} форму.

Перенос **железа** через апикальную мембрану энтероцитов происходит с помощью **переносчика двухвалентных металлов 1 (DMT1)**

Метаболизм Fe

Внутри **энтероцитов**, Fe сохраняется связанным с **ферритином** – либо переносится через базолатеральную мембрану в кровь с помощью железо-экспортирующего белка - **ферропортина** или **железо-регулирующего белка 1** (IREG1).

Iron is stored intracellularly by **ferritin**, a major iron storage protein complex composed of **24 heavy (FtH)** chains and **24 light (FtL)** chains, which can bind up to 4,500 **Fe³⁺** ions.

Метаболизм Fe

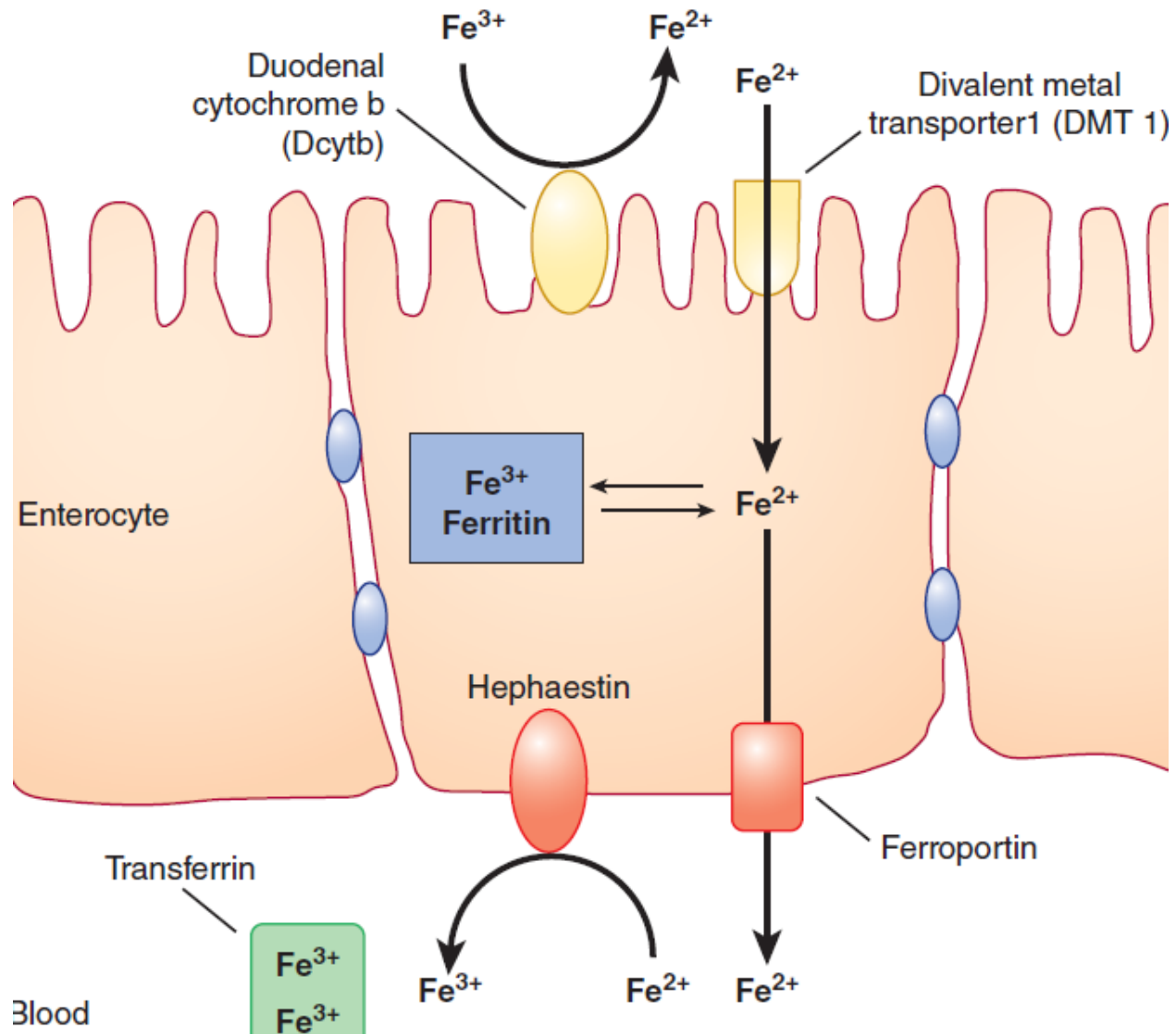
Гепестин, медь-содержащая **ферроксидаза**, окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} прежде, чем экспортировать.

Церулоплазмин (**ферроксидаза**) - содержит 6 атомов **Cu** (95% меди крови). Окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} .

Fe транспортируется в плазме в форме Fe^{3+} с помощью транспортного белка - **трансферрина**.

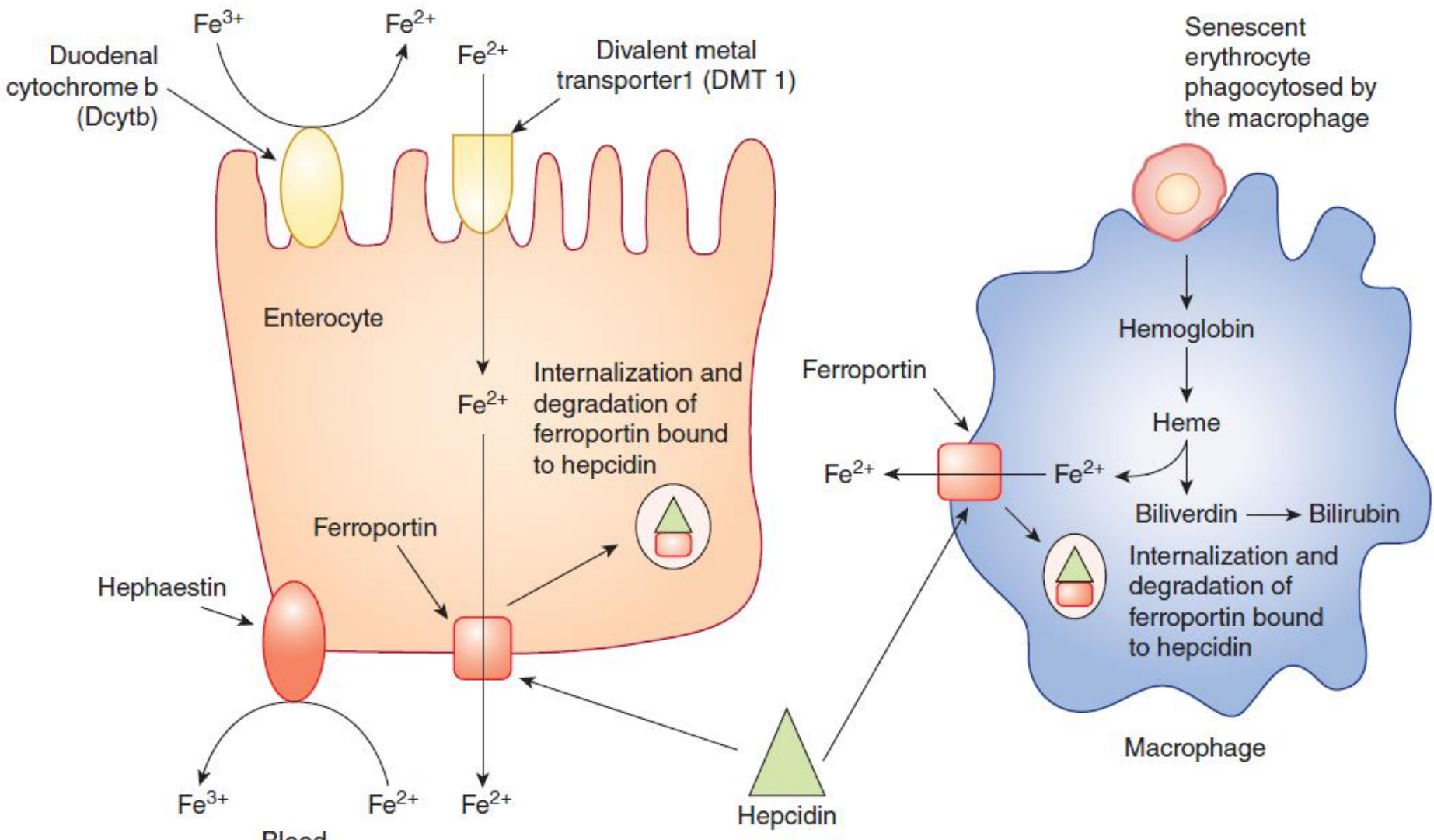
Избыток **ферритин**-связанного **Fe** вместе со сквамированными энтероцитами попадает в просвет кишечника и экскретируется.

Intestinal lumen



Центральную роль в гомеостазе железа играет пептидный гормон **гепсидин**.

Синтезируется в печени и **связывается** с клеточным экспортёром - **ферропортином**, запуская его **интернализацию** и распад. Снижение уровня **ферропортина** снижают абсорбцию Fe в кишечнике (“блокада слизистой”) и накапливает в макрофагах.



Метаболизм Fe

Гепсидин. Синтез индуцируют **цитокины (IL-6)** участники воспалительного процесса. **IL-6** связываются с рецепторами на поверхности клеток и стимулируют экспрессию гена **гепсидина**.

Анемия связанная с хроническим воспалением – **анемия воспаления (AI)** – результат ↑ синтеза **гепсидина**. **AI** - микроцитарная гипохромная анемия нечувствительна к потреблению препаратов железа.

Гипоксия подавляет экспрессию **гепсидина**. Эффект связан с действием **эритропоэтина**, синтез которого контролируется **фактором индуцируемым гипоксией 1 и 2 (HIF-1, HIF-2)**

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Белки — около **7,2 %** (в плазме):

сывороточный **альбумин** **4 %**,

сывороточный **глобулин** **2,8 %**,

фибриноген **0,4 %**;

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Функции:

- Транспортная.
- Ферментативная.
- Поддержание онкотического давления. .
- Поддержание **pH** крови.
- Защитная:
 - белки системы свертывания крови;
 - γ -глобулины;
 - белки системы комплемента.
- Резерв аминокислот для организма.

Белки **острой фазы**:

- синтезируются в печени.
- являются гликопротеинами.

К белкам острой фазы относятся:

- α_1 – гликопротеин,
- α_1 – антитрипсин,
- церулоплазмин,
- гаптоглобин,
- С-РБ,
- гемопексин,
- фибриноген.

БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Основные белки **крови**:

- **Сывороточный альбумин человека** – осмолит и белок-переносчик. 585 АК и имеет 17 дисульфидных мостиков.
~ **55 %** от всех белков плазмы крови.

40% альбумина присутствует в плазме крови,

60% - в экстрацеллюлярном пространстве.

На мембранах клеток имеются рецепторы к альбуминам — **альбандины**.

Уровень альбумина у взрослых составляет от **35 до 50 г/л**.

Для детей в возрасте менее 3-х лет - **25—55 г/л**.

Время полужизни ~ 20 дней, при болезни Крона – снижается до ~ 1 дня.

- **глобулины**.

• **Транспортные белки**

• **альбумин** - транспорт тиреоидных и проч. гормонов, СЖК в печень, непрямого билирубина, Trp, лекарства (сульфонамиды, пенициллин, аспирин), ионов (**Ca** и **Cu**);

• **церулоплазмин** (ферроксидаза) - транспорт **Cu** и обмен **Fe**. Содержит 6 атомов **Cu** - 95% меди в плазме крови. Окисляет **Fe²⁺** в **Fe³⁺** способствует транспорту **трансферин**.

↑ при беременности, лимфомах, воспалительных процессах, ревматоидном артрите, ангине, б-ни Альцгеймера, шизофрении.

↓ при: б-ни Вильсона, б-ни Менке, избытке витамина С, недостатке **Cu**;

• **транскортин** - транспорт кортизола, альдостерона и прогестерона;

• **гаптоглобин** - связывает **Hb** высвобождающийся из эритроцитов. Комплекс поглощается РЭС печени и селезёнки. В крови: **0,35—1,75 г/л**. Время полужизни – **5 дней**;

• **гемопексин** - транспорт гема из циркулирующей крови в паренхиму печени;

• **ретинол связывающий белок**;

• **глобулин, связывающий половые гормоны** - специфически тестостерона и эстрадиола;

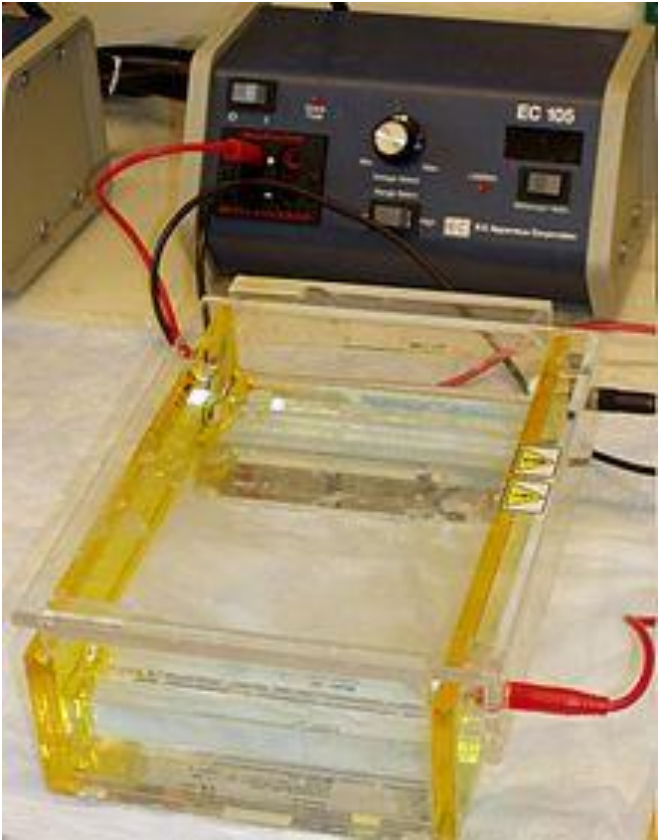
• **тироксин связывающий глобулин** - транспорт T_4 и T_3 ;

• **транстиретин** - транспорт тироксина (T_4);

• **трансферрин** - транспорт **Fe³⁺**;

• **витамин D связывающий белок** - транспорт витамина D (кальцитриол и метаболиты).

методы выделения: электрофорез, высаливание



Белковые фракции при ЭФ:

альбумин — нормальный уровень у взрослых составляет от 35 до 50 г/л, для детей в возрасте менее 3-х лет нормальный уровень — в пределах **25—55** г/л;

альфа—1-глобулины — во фракцию входят альфа—1-антитрипсин, альфа—1-липопротеин, кислый альфа—1-гликопротеин. Норма **2,1—3,5** г/л;

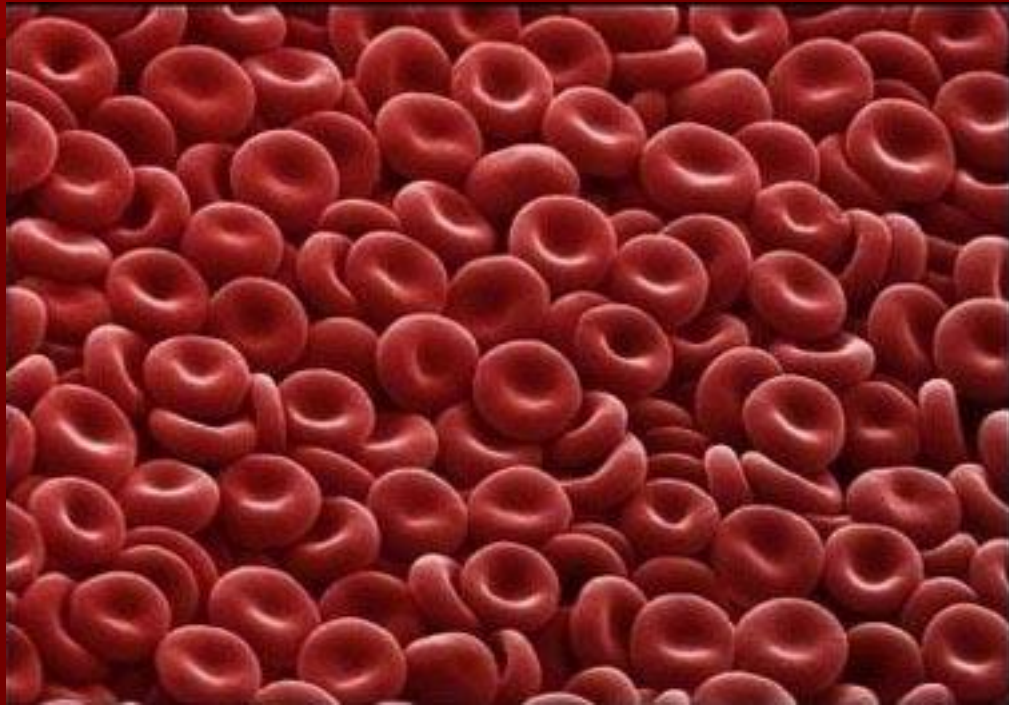
альфа—2-глобулины — во фракцию входят альфа—2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеины А, В, С, церулоплазмин. Норма **5,1—8,5** г/л;

бета-глобулины — во фракцию входят трансферрин, гемопексин, компоненты комплимента, иммуноглобулины и липопротеины. Норма **6,0-9,4** г/л;

гамма-глобулины — во фракцию входят иммуноглобулины G, A, M, D, E. Норма **8,0—13,5** г/л.



Биохимия крови



Наумов А.В.

Кровь — соединительная ткань внутренней среды организма, состоит из жидкой среды — **плазмы** и взвешенных в ней клеток — **форменных элементов**: лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов (кровяные пластинки).

Не сообщается непосредственно с другими тканями тела ввиду наличия **гистогематических барьеров**.

Общая характеристика

- Объем: ~ 8% от массы тела.
- pH: 7,36 – 7,42.
- Относительная плотность:
цельная кровь – 1,050- 1,065;
плазма – 1,024-1,030.
- Вязкость: в 4-5 раз выше вязкости H₂O.
- Осм. давление плазмы ~ 7,6 атм при 37°.
- Онкотическое давление плазмы — 25—30 мм рт. ст.;

Blood Flow to Different Organs.

[Hall JE, 2016]

	Percent of Cardiac Output	ml/min	ml/min/100 g of Tissue Weight
Brain	14	700	50
Heart	4	200	70
Bronchi	2	100	25
Kidneys	22	1100	360
Liver	27	1350	95
Portal	(21)	(1050)	
Arterial	(6)	(300)	
Muscle (inactive state)	15	750	4
Bone	5	250	3
Skin (cool weather)	6	300	3
Thyroid gland	1	50	160
Adrenal glands	0.5	25	300
Other tissues	3.5	175	1.3
Total	100.0	5000	



В одном **мкл** крови:

- эритроцитов - **4.7-6.1** млн (муж),
4.2-5.4 млн. (жен).
- лейкоцитов - **4,000–11,000**.
- тромбоцитов - **200,000–500,000**.

Химический состав крови

Глюкоза — **3,6–5,55** ммоль/л

венозная плазма натощак,

IDF - International Diabetes Federation, 2011.

Содержание **гемоглобина**:

у мужчин **7,7–8,1** ммоль/л,

у женщин **7,0–7,4** ммоль/л;

Липидные компоненты плазмы крови

Общие липиды - **4,6—10,4** ммоль/л

Общий холестерин - **3,63-5,2** ммоль/л.

Триглицериды - до **2,3** ммоль/л.

0,40-1,54 ммоль/л у женщин

0,45-1,82 ммоль/л у мужчин.

Фосфолипиды - **1,95—4,9** ммоль/л

Свободные жирные кислоты - **0,3—0,8** мкмоль/л

ЛПНП - **< 1-1,3** г/л (**1,3 - 2,6** ммоль/л).

Минеральные соли — **0,9—0,95** %

Кальций — **2,15—2,50** ммоль/л.

Калий — Возраст ммоль/л
до 12 мес 4,1—5,3
от 12 мес до 14 лет 3,4—4,7
старше 14 лет **3,5—5,5**

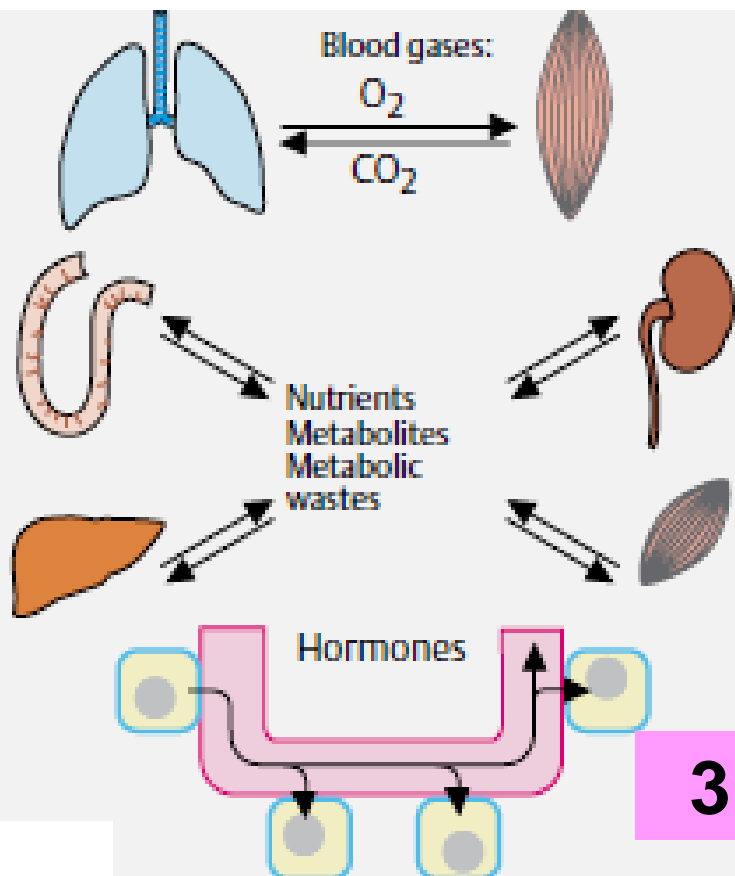
Натрий — **136—145** ммоль/л.

Хлор — **98—107** ммоль/л.

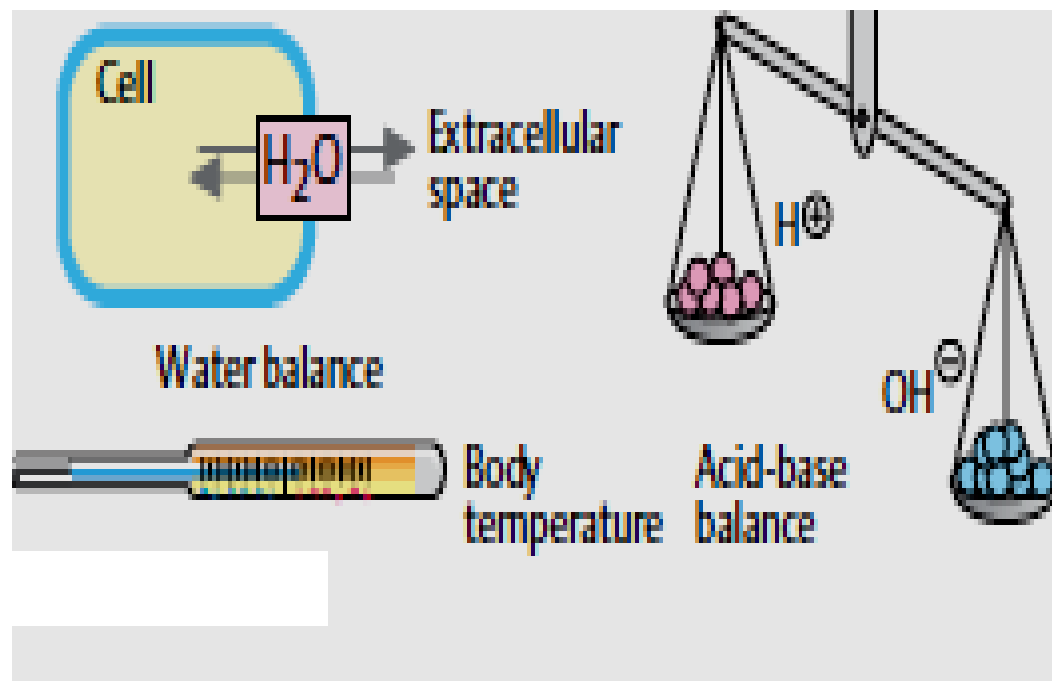
Железо — Возраст мкмоль/л
до 12 мес 7,2—17,9
от 12 мес до 14 лет 8,9—21,5
мужчины **11,6—30,4**
женщины **8,9—30,4**

Основные функции **крови**

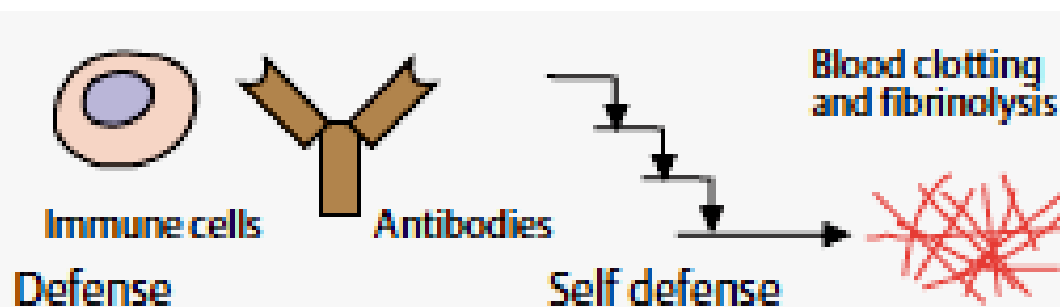
1. Транспортная



2. Гомеостатическая



3. Защитная 4. Самозащитная



Основные функции **крови**

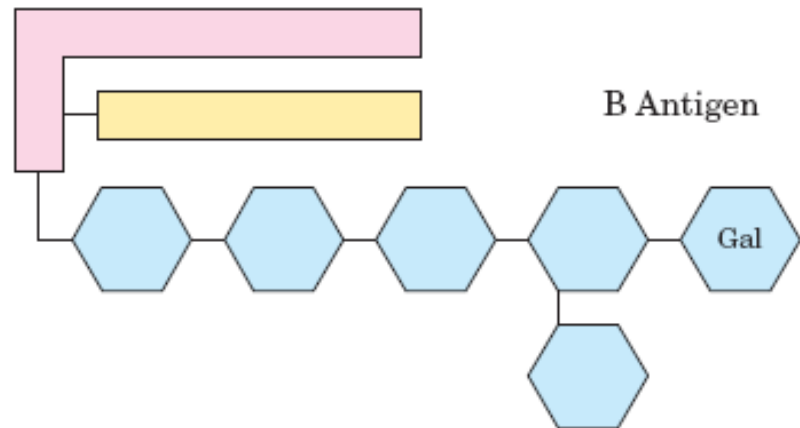
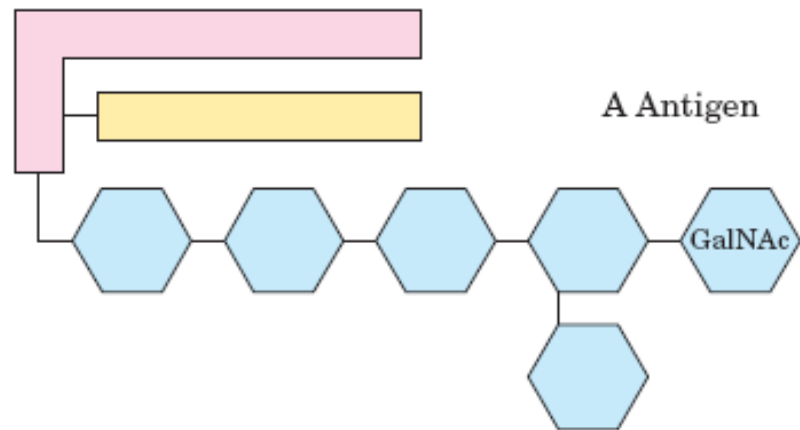
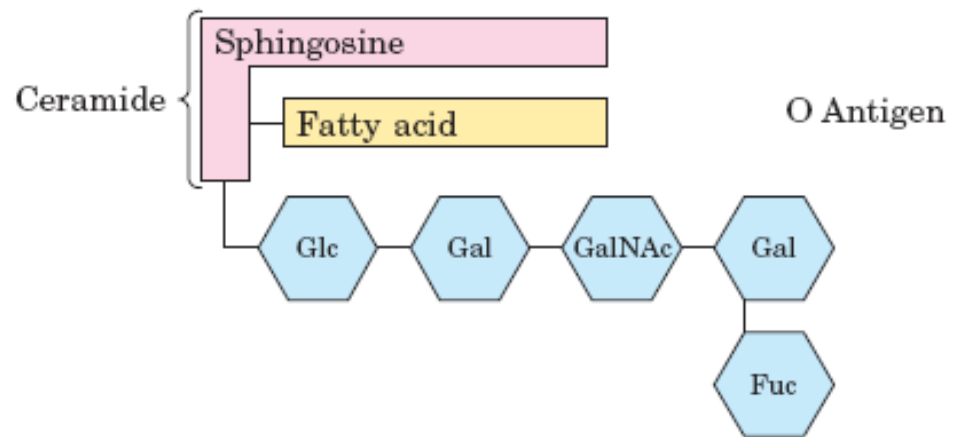
- Дыхательная.
- Регуляторная.
- Трофическая (питательная).
- Выделительная (экскреторная).
- Защитная.
- Гемостатическая.
- Регуляция осмоса.
- Регуляция pH.
- Терморегуляторная.
- Механическая (тургор)

Группа крови

Агглютинины
(антитела)

Агглютиногены
(антигены)

I (O)	α, β	нет
II (A)	β	A
III (B)	α	B
IV (AB)	нет	A, B



pH. Кислотно-щелочное равновесие.

7.36 - 7.42

Главные составляющие:

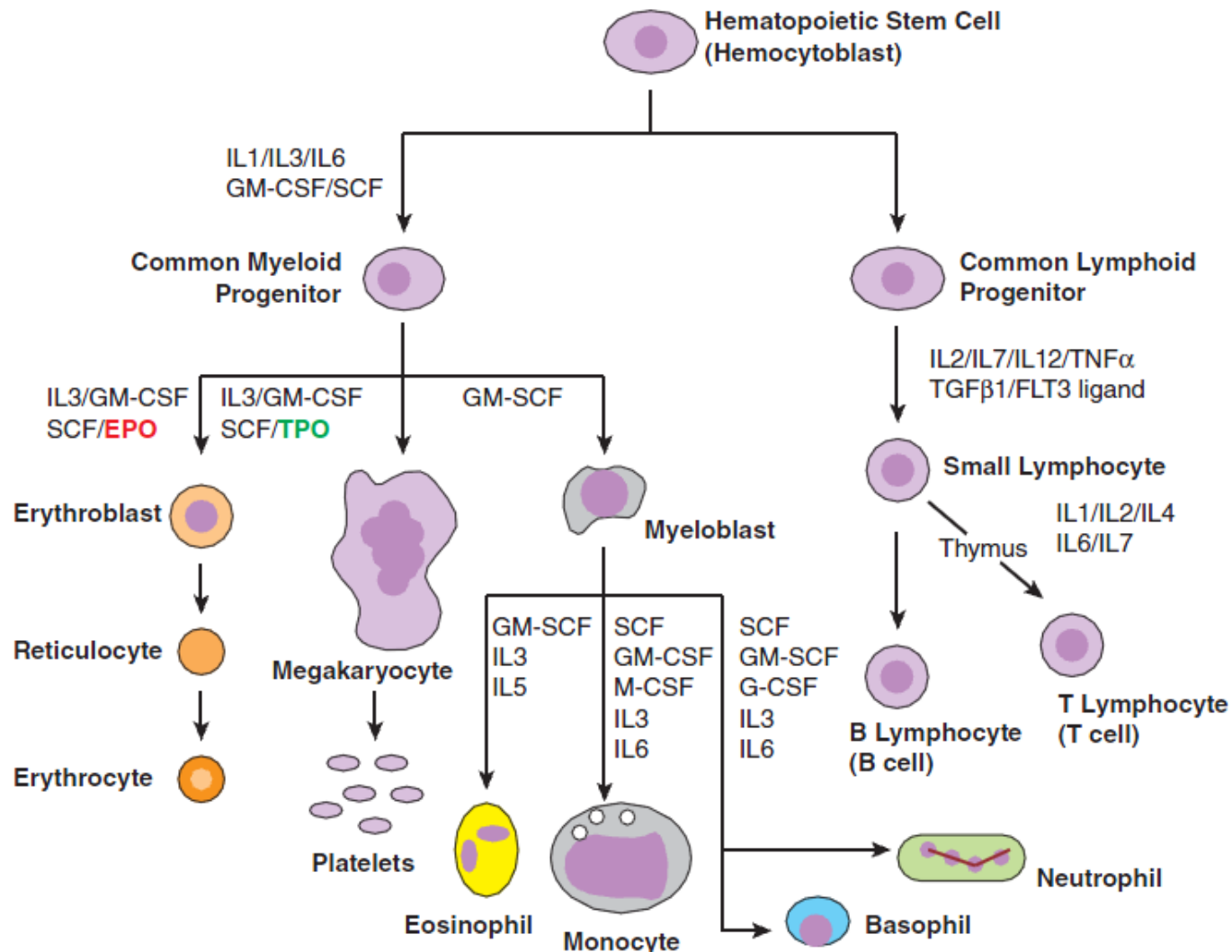
- парциальное давление кислорода (pO_2),
- парциальное давление диоксида углерода (pCO_2) и гидрокарбонат (HCO_3^-),



Дыхательная и мочевыделительная системы

Гематопозэ.

Путь
дифференцировки
гематopoетических
стволовых
клеток.



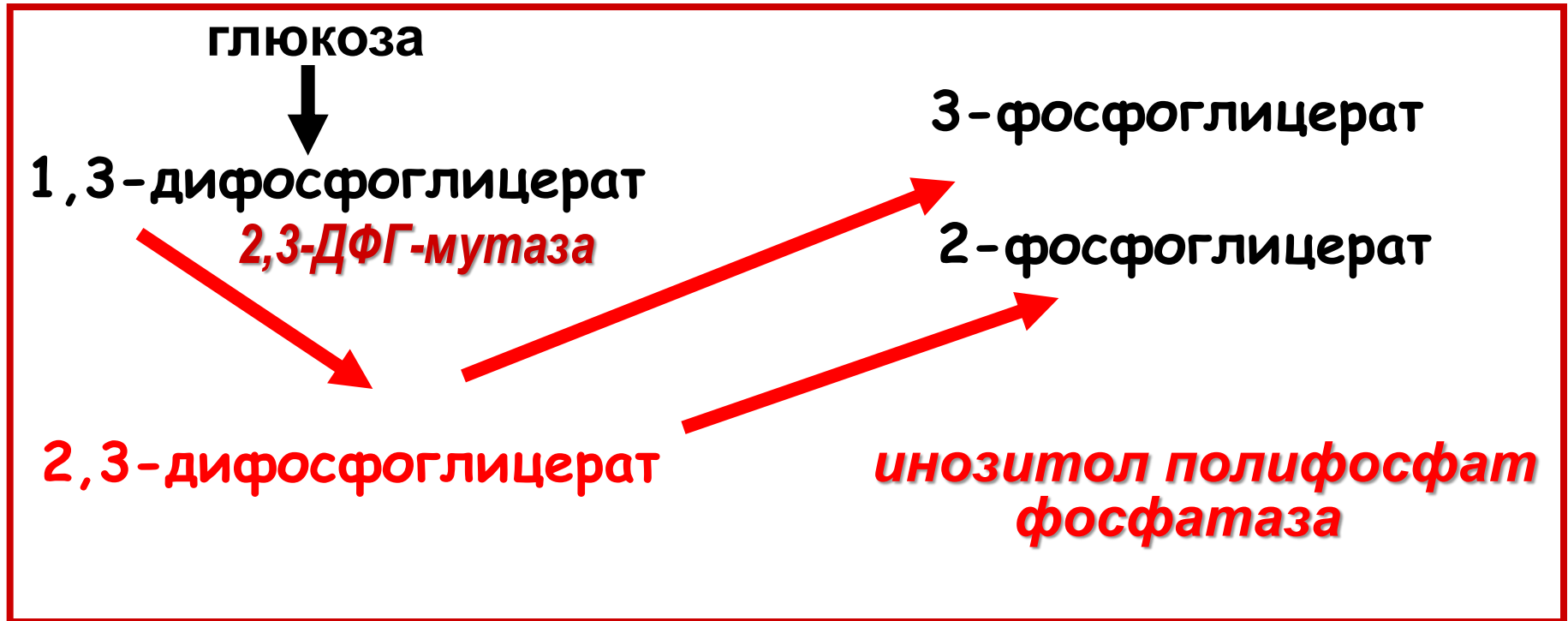
IL, interleukin;
SCF, stem cell factor;
G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor;
M-CSF, macrophage-colony stimulating factor;
GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor;

EPO, erythropoietin;

TPO, thrombopoietin

Шунт Люберинга-Рапопорта

Концентрация **2,3-ДФГ** в эритроцитах достигает **5** ммоль/л, что сравнимо с концентрацией гемоглобина и выше концентрации **АТФ** (**1-2** ммоль/л).



2,3-ДФГ уменьшает сродство гемоглобина к **O₂**, способствует отдаче **O₂** тканям на периферии.

Особенности метаболизма эритроцитов.

- **10%** глюкозы – ПФП.

НАДФН₂ обеспечивает восстановление **GSH** – основного эндогенного антиоксиданта клетки (10 – 15 мМ).

- Имеет переносчик - **GLUT1** (2% белков мембраны (!))
- **98%** белка – **гемоглобин**.
- Срок жизни – **120 дней** (~ 2 млн/сек - погибает).
- Попадает в кровь в виде **ретикулоцитов** (~ 1%).
- **3%** гемоглобина в виде **метгемоглобина (Fe³⁺)**.
 - **НАДН-цитохром b₅ метгемоглобин редуктаза**,
 - **НАДФ:флавин оксидоредуктаза (флавинредуктаза)**.

Тромбоциты

В ответ на **тромбопоетин**
мегакариоциты фрагментируются до **тромбоцитов**.

Подобно эритроцитам, **тромбоциты** лишены ядра, но содержат **митохондрии**, **лизосомы**, и **трубчатую сеть** образующую открытую систему канальцев.

Каналы увеличивают площадь поверхности **тромбоцитов**, для секреции (после активации) различных эндокринных и **коагуляционных факторов**.

Факторы находятся в секреторных везикулах:

- **плотных гранулах** - содержат Ca^{2+} , АДФ и серотонин;
- **α-гранулах** - содержат **фибриноген**, **фибронектин**, **тромбоцитарный фактор роста**, **фактор Ван Виллебранда**, и др.

Тромбоциты

- (кровяные пластинки) представляют собой ограниченные клеточной мембраной фрагменты цитоплазмы гигантских клеток костного мозга - **мегакариоцитов**.
- присоединяются к **коллагену** в месте повреждения сосуда → высвобождают тромбоксан A_2 ($Trx A_2$) и АДФ → активация тромбоцитов → изменение формы тромбоцита.



- совместно с белками плазмы крови (**фибрином**) обеспечивают формирование **тромба** при повреждении сосуда.