

ЛЕКЦІЯ № 5, 6
з курсу «Гематологія» на тему:
«Морфофункціональна
характеристика еритроцитів.
Сполуки гемоглобіну та
його функції»

**Викладач курсу: доцент кафедри
фізіології, імунології і біохімії з курсом
цивільного захисту та медицини
Григорова Наталя Володимирівна**

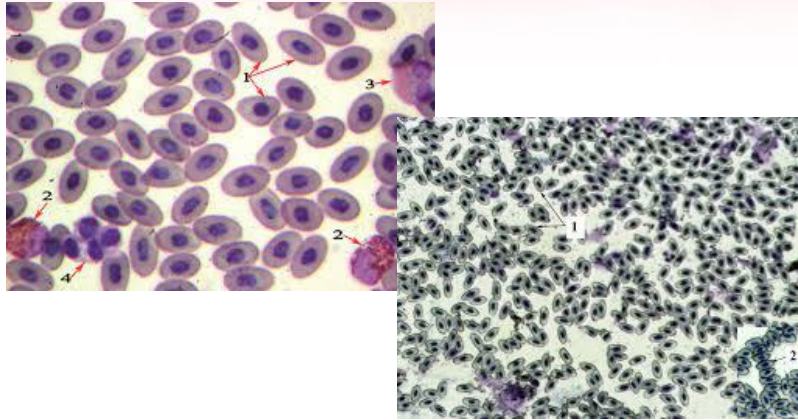
ПЛАН

1. Кількість і класифікація еритроцитів у хребетних тварин.
2. Структура та функції еритроцитів людини.
3. Фізіологія еритропоезу.
4. Життєвий цикл еритроцитів.
5. Дихальні пігменти тварин
6. Гемоглобін: структура, властивості, сполуки.
7. Надходження заліза в організм і синтез гемоглобіну.
8. Зміни кількості еритроцитів.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Бульда В. І., Дземан М. І., Радіонова І. О. Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Київ : Медкнига, 2023. 196 с.
2. Воробель А. В. Основи гематології : монографія. Івано-Франківськ : Вид-во «Плай» ЦІТ Прикарпатського університету імені Василя Стефаника, 2009. 148 с.
3. Гематологія : посіб. / за ред. А. Ф. Романової. Київ : Медицина, 2006. 456 с.
4. Григорова Н. В. Гематологія : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра спеціальності «Біологія» освітньо-професійної програми «Біологія». Запоріжжя : ЗНУ, 2020. 80 с.
5. Іонов І. А., Комісова Т. Є., Слюсарев В. Ф., Шаповалов С. О. Фізіологія крові та внутрішнього середовища : методичні рекомендації. Харків : ЧП Петров В.В., 2017. 48 с.
6. Міщенко І. В., Павленко Г. П., Коковська О. В. Фізіологія системи крові : навч.-метод. посіб. для студентів медичних вузів України. Полтава : УМСА, 2019. 210 с.
7. Третяк Н. М. Гематологія. Київ : Зовнішня торгівля, 2005. 240 с.

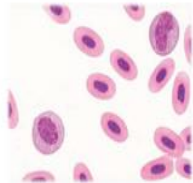
1. Кількість і класифікація еритроцитів у хребетних тварин



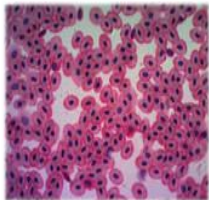
Еритроцити ссавців округлі, двоввігнуті, без'ядерні



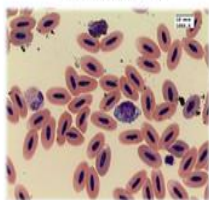
Кров риби



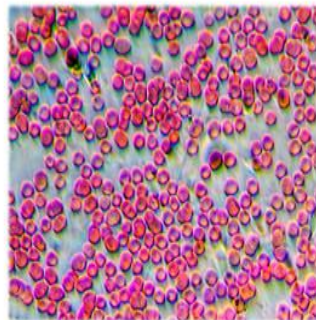
Кров плазунів



Кров жаби



Кров птахів



Кров ссавців

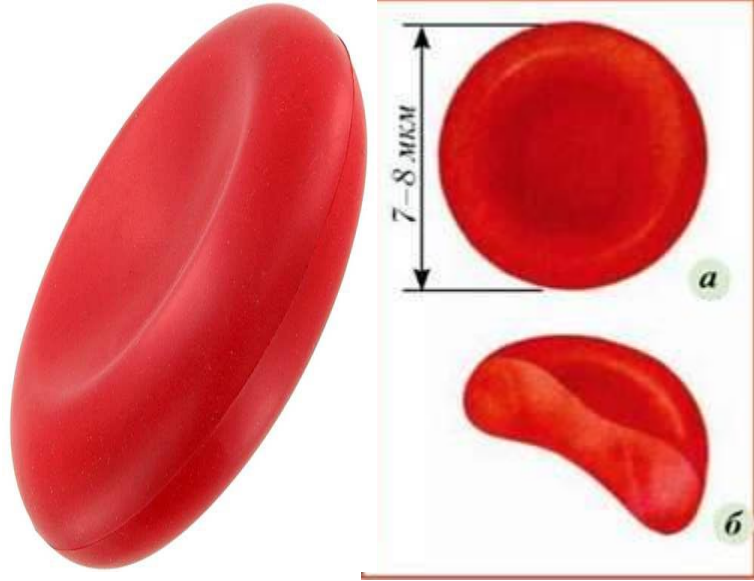
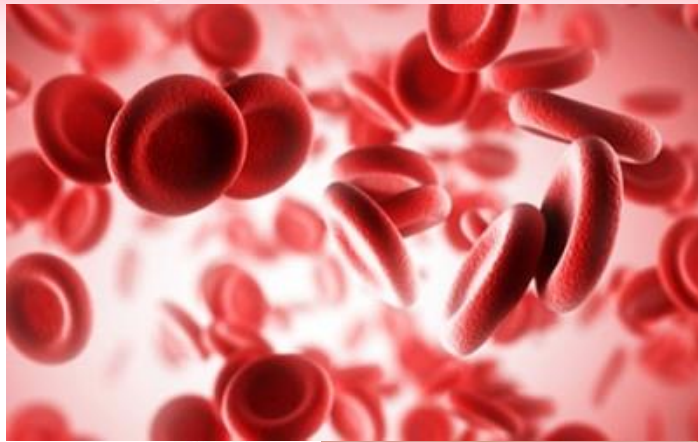
Еритроцити (від грец. *ρυθρός* – червоний і *κύτος* – вмістище, клітина) – найчисленніші з формених елементів. Еритроцити вперше виявив в крові жаби Мальпігі (1661), а Левенгук (1673) показав, що вони також присутні в крові людини і ссавців.

В еволюції хребетних відбулося помітне збільшення концентрації еритроцитів, що знаходиться в зворотній залежності з їх розмірами. У межах паралельних рядів наземних та водних хребетних проявляється одна й та сама тенденція – збільшення кількості еритроцитів при переході від нижчих форм до вищих. Встановлено залежність між активністю тварини та кількістю еритроцитів у межах однієї таксономічної групи: активні тварини мають більш високі значення концентрації еритроцитів крові.

Найбільша кількість еритроцитів характерна для ссавців, в 1 мм³ крові яких у середньому містяться 9,27 млн. еритроцитів. В інших тварин, $1 \cdot 10^{12}/л$ – 1 крові: у птахів – 3,0; рептилій – 0,90; безхвостих амфібій – 0,46; хвостатих амфібій – 0,08; костистих риб – 2,0; хрящових риб – 0,16; у круглоротих – 0,14.

Еритроцити хребетних за формою поділяються на дві групи: **плоскі еліпсоїди** з добре помітним ядром (риби, амфібії, рептилії, птахи) та позбавлені ядра **дискоцити** (ссавці). У тварин, які мають ядерні еритроцити, найменші розміри клітин червоної крові у птахів, що пов'язують з їхньою теплокровністю та інтенсивним метаболізмом. Найбільші еритроцити – у хвостатих амфібій.

2. Структура та функції еритроцитів людини



Еритроцити (червоні кров'яні тільця) – без'ядерні плоскі клітини, що мають форму двоввігнутого диска (лінзи). Діаметр еритроцита в нормі коливається від 5 до 9 мкм, у середньому складає 7,2-8 мкм. Найбільша товщина клітини – 2,4 мкм, мінімальна – 1 мкм. Середній діаметр на висушених препаратах 7,55 мкм. Об'єм еритроцитів досягає 85-90 мкм³, а поверхня – близько 145 мкм². Таке співвідношення площі до об'єму сприяє деформуванню еритроцитів. Зменшення співвідношення поверхня/об'єм еритроцита, яке спостерігається при збільшенні об'єму еритроцита, придбанні ним сферичної форми при надлишковому надходженні в еритроцит води, робить його менш деформуємим. Це призводить до швидкого руйнування еритроцита. Більшу роль у підтримці форми й деформування еритроцитів відіграють ліпиди їх мембран, які представлені фосfolіпідами (гліцерофосfolіпідами, сфінголіпідами), гліколіпідами, холестерином. Збільшення співвідношення холестерини-фосfolіпіди в мембрані збільшує її в'язкість, зменшує плинність й еластичність мембрани. У результаті знижується здатність до деформації еритроцита. Посилення окислення ненасичених жирних кислот фосfolіпідів мембрани перекисом водню (H₂O₂) або супероксидними радикалами (O₂) викликає гемоліз еритроцитів, ушкодження молекули гемоглобіну еритроцита. Утворений в еритроциті глютатіон, а також антиоксиданти (α-токоферол та ін.) захищають компоненти еритроцита від даного ушкодження.

Морфофункціональні особливості еритроцитів

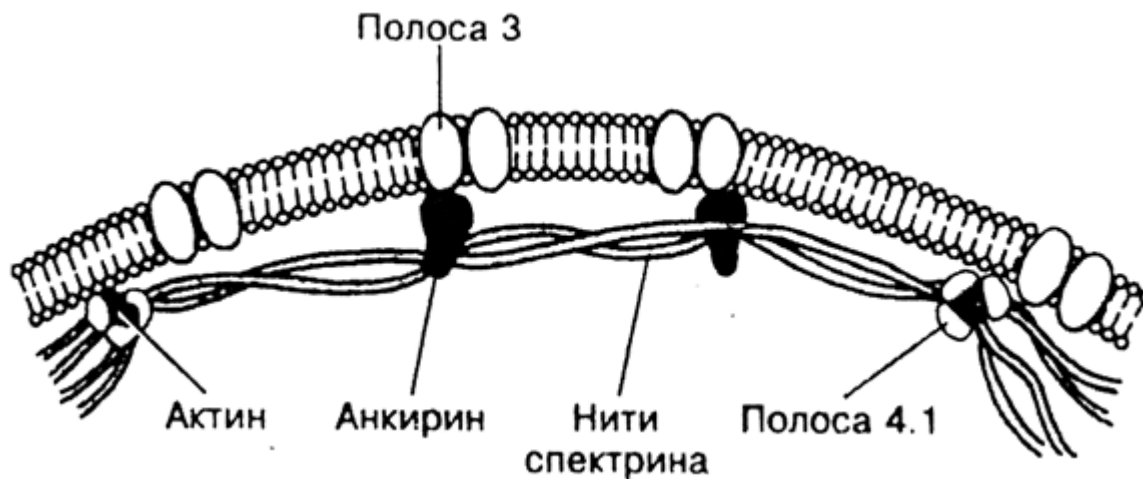
<i>Морфологічні</i>	<i>Функціональні</i>
<ul style="list-style-type: none">Відсутність ядра.	<ul style="list-style-type: none">Збільшує кількість гемоглобіну та об'єм переносимого O₂.
<ul style="list-style-type: none">Велика загальна кількість еритроцитів (у периферичній крові чоловіків – 4,5 - 5,5×10¹² /л, у жінок – 3,7- 4,7×10¹² /л).	<ul style="list-style-type: none">Збільшує загальну дифузійну поверхню та підвищує кисневу ємність крові. Загальна площа всіх еритроцитів дорівнює 3800 м², що в 1,5 тис. разів більше, ніж площа поверхні тіла людини.Збільшує дифузійну поверхню, змінюючи співвідношення поверхня / об'єм.
<ul style="list-style-type: none">Двоввігнута форма еритроцита.	<ul style="list-style-type: none">Зменшує дифузійну відстань. В еритроциті немає жодної точки, яка знаходилась більше, ніж на 0,85 мкм від поверхні. Якби еритроцит мав форму кулі, то його центр знаходився б на відстані 2,5 мкм від поверхні. Завдяки саме такій формі, площа поверхні еритроцита на 20% більша, ніж та, яку б він мав у формі кулі.Забезпечує проходження еритроцита крізь капіляр.

Структурна організація мембрани

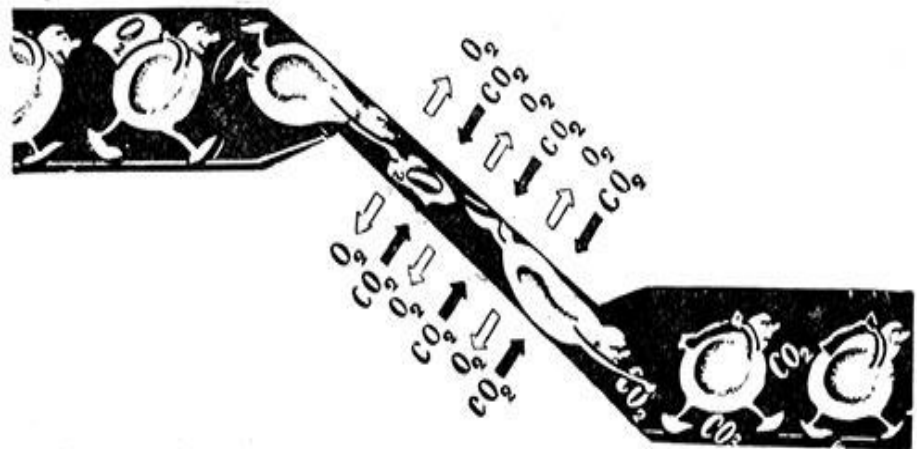
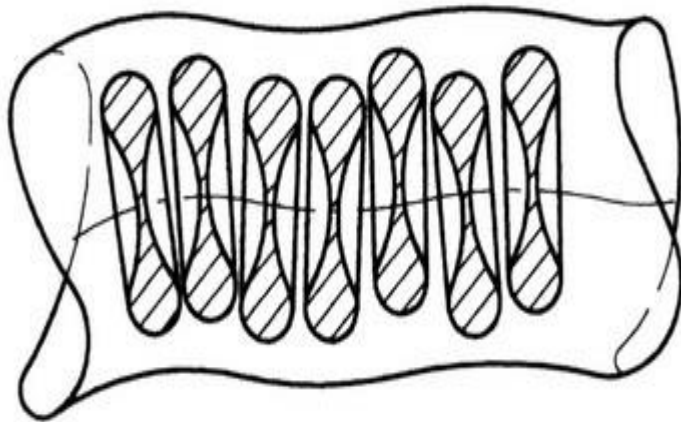
Еритроцит – гнучка еластична структура, що змінює свою форму при проходженні крізь капіляри тіла. Плазматична мембрана – важливий органоїд еритроцита. Вона виконує функції механічної оболонки з фізичними властивостями, що регулюються, та одночасно «координатора» роботи клітини в залежності від фізичних і хімічних сигналів, які надходять до неї, відграючи, таким чином, ключову роль в детермінації гомеостазу та функціональної здібності клітини.

Структура плазматичної мембрани така сама, як у ядерних клітин. У еритроцита є тільки **поверхневий цитоскелет** – стійка до дії детергентів сполука білків, які з'єднані між собою та утворюють своєрідну сітку уздовж внутрішньої поверхні мембрани, обернену до цитоплазми. Цей цитоскелет зветь ще скелетом мембрани завдяки його розташуванню та ще тому, що він зміцнює в основному мембрану, забезпечуючи єдність її ліпідного шару, в той же час надаючи мембрані внутрішню рухливість та гнучкість.

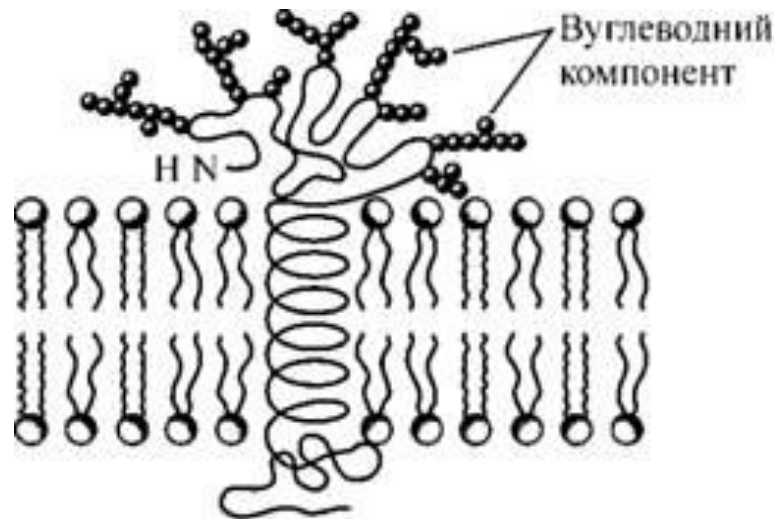
У еритроцита немає цитоскелету у вигляді мікротрубочок і мікрофіламентів, які з'єднують мембрану та компоненти цитоплазми, а також немає білків цитоскелету тубуліна та віментина. **Спектрин** та **анкірин** – це білки цитоскелету еритроцита, що відіграють важливу роль в підтриманні форми еритроцита. Зі змінами цитоскелету еритроцита пов'язані деякі форми гемолітичних анемії.



Цитоскелет еритроцита відіграє, можливо, важливу роль в його здібності до деформації. Дискovidний еритроцит може легко пройти крізь міліпоровий фільтр завтовшки 3 мкм, увійти в мікропіпетку діаметром 2,5-3 мкм. За **100-120 діб** перебування в організмі здібність еритроцита до деформації знижується. З віком знижується стійкість еритроцитів до осмотичного гемолізу, в меншій мірі до механічної травми. **Сфероцит** (кругла клітина) під час старіння, як і сфероцит при патології, що мають понижені властивості до деформації, не можуть проходити крізь міліпорові фільтри 3 мкм, затримуються вони й селезінкою. Можливо, зниження деформованості з віком еритроцита та сферуляція клітини пов'язані зі змінами цитоскелету. У старого еритроцита виявляється агрегація спектрина та гемоглобіна, тобто, можливо, та сполука, що припускали як обов'язкову структуру еритроцита та назвали **гемоліпостроматином**.



Крім білків спектрину та анкірину, в мембрані та цитоскелеті еритроцитів є рецепторні білки – **глікопротеїди**, каталітичні білки – **ферменти**, що відіграють роль у транспорті іонів і утворюють канали в мембрані. Одним з важливих глікопротеїдів є **глікофорин**, який міститься як на зовнішній, так і на внутрішній поверхнях мембран еритроцитів. Глікофорин містить значну кількість сіалових кислот і має значний негативний заряд, який відштовхує один від одного еритроцити. У мембрані глікофорин розташовується нерівномірно, утворює ділянки, що виступають з мембрани та є носіями імунологічних детермінант, тобто рецепторами для вірусів і ділянками для прикріплення аглютининів.



Ліпиди мембрани

Ліпиди еритроцитарних мембран представлені трьома класами: нейтральні ліпиди, гліколіпиди та фосфоліпиди. У складі мембрани вони перебувають у співвідношенні 30:10:60. У хімічному складі мембрани переважають фосфоліпиди (фосфотидилхолін, фосфотидилсерін, фосфотидилетаноламін, сфінгомієлін) і холестерол; вони багато в чому зумовлюють властивості мембран.

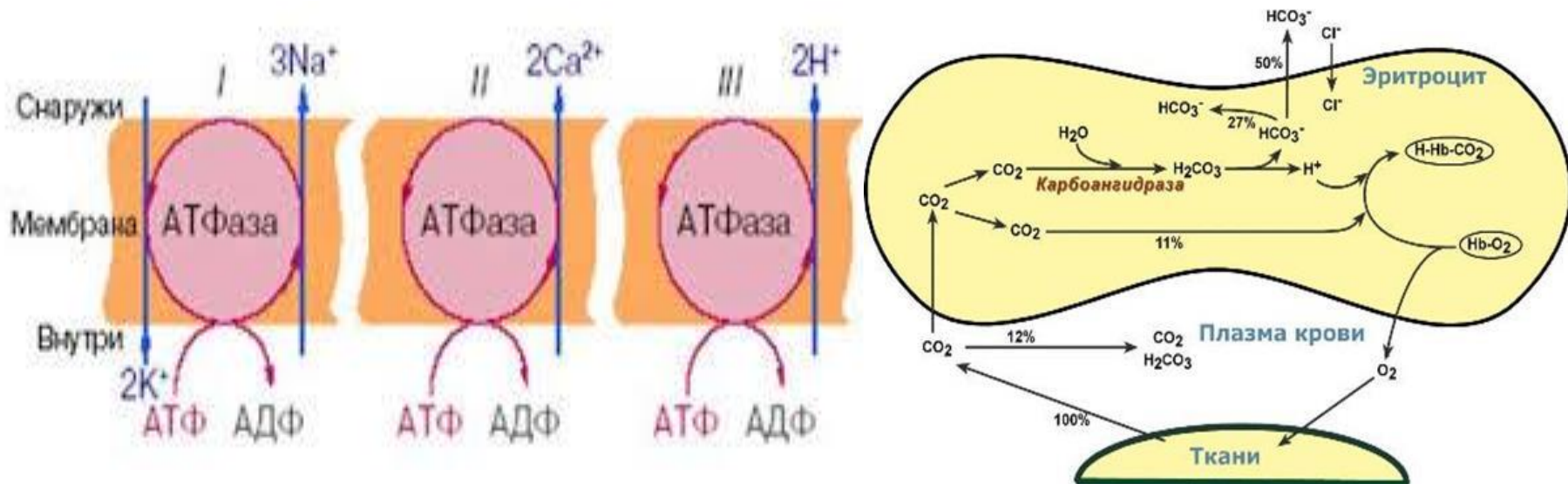
Молекули фосфоліпідів формують ліпідний біслої – основу структури мембран еритроцитів. У складі молекули фосфоліпідів є залишки ненасичених жирних кислот, містять від чотирьох до шести подвійних зв'язків, частку яких припадає близько 17 % всіх жирнокислотних залишків. Фосфоліпиди поширені нерівномірно. Так, фосфатидилхолін і сфінгомієлін є основними компонентами зовнішньої поверхні мембрани, а фосфатидилетаноламін і фосфатидилсерин локалізовані переважно на її внутрішній стороні. Фосфатиди регулюють активний та пасивний транспорт речовин, що визначають чутливість клітин до дії лігандів, активність мембранних ферментів. Фосфатидилсерин, володіючи імунностимулюючою активністю, служить тригером для макрофагального видалення еритроцитів із кровотоку. Фосфоінозитолі беруть участь у генерації діацилгліцеролу, що активує Ca^{2+} -фосфоліпідзалежну протеїнкіназу C та регулюючого роботу Ca^{2+} -АТФази та Ca^{2+} -каналів інозитол-1,4,5-трифосфату. Підтримка співвідношення між фракціями фосфоліпідів забезпечує нормальне функціонування еритроциту.



Ензими та іонний склад мембрани

Na⁺K⁺- залежна АТФ-аза забезпечує активний транспорт Na⁺ з еритроцитів і K⁺ в його цитоплазму. Са²⁺-залежна АТФ-аза забезпечує виведення Са²⁺ з еритроцита. Карбоангідраза – фермент, який міститься в еритроциті та каталізує реакцію синтезу вугільної кислоти з води та вуглекислого газу, після чого еритроцит транспортує її у вигляді бікарбонату до легень.

На відміну від мембран інших клітин організму мембрана еритроцитів легко проникна для аніонів HCO₃⁻, Cl⁻, а також для O₂, CO₂, H⁺, OH⁻, тоді як мало проникна для катіонів K⁺ і Na⁺. Проникність для аніонів приблизно в 1 млн разів вища, ніж для катіонів. Товщина мембрани еритроцитів коливається від **1 до 2 нм**.



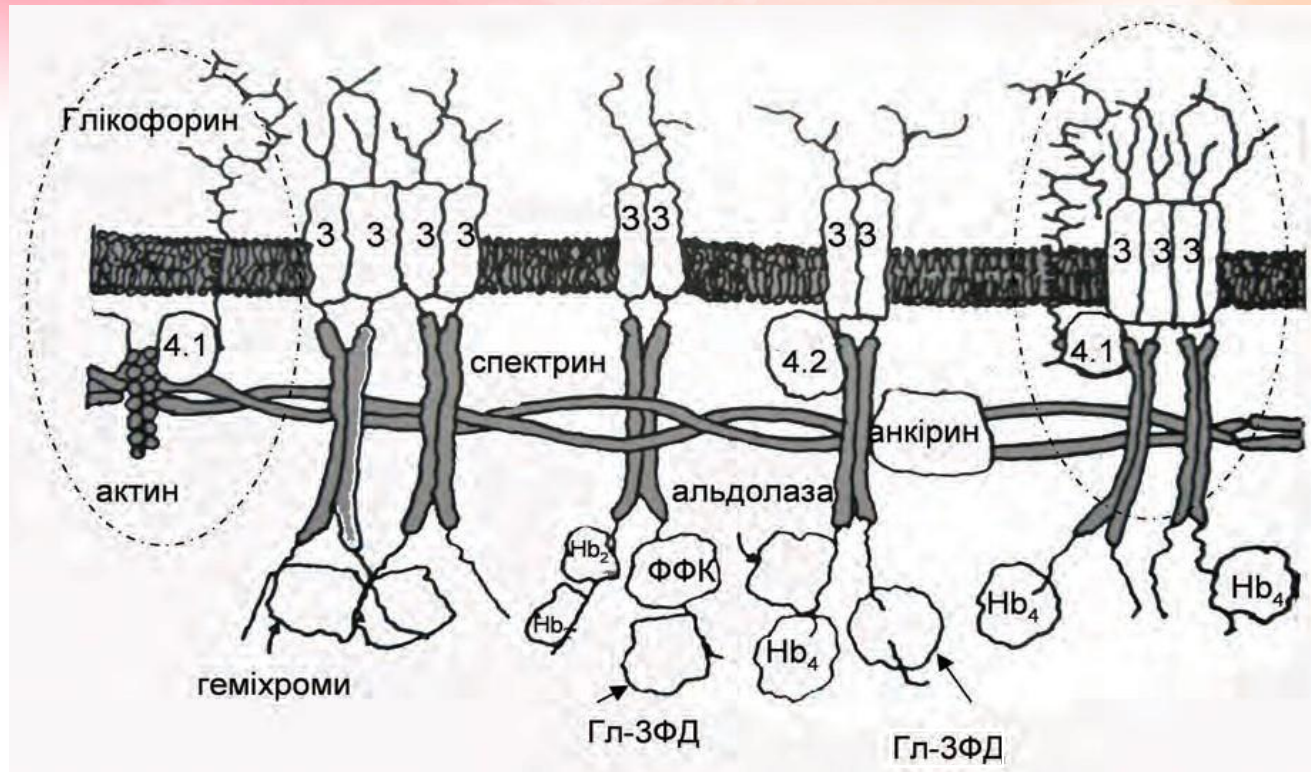
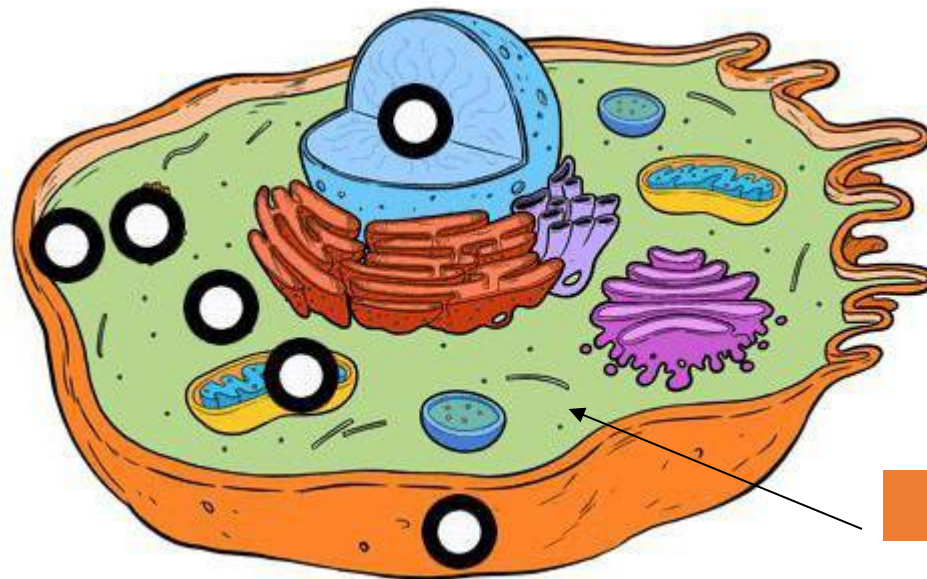


Схема будови мембрани еритроцитів: 3 – протеїн смуги 3, 4.1 – протеїн смуги 4.1, 4.2 – протеїн смуги 4.2, Hb₂ – димер гемоглобіну, Hb₄ – тетрамер гемоглобіну, Гл-3-ФД – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа, ФФК – фосфофруктокіназа

Гіалоплазма еритроцита при електронній мікроскопії виглядає електронно-щільною, містить численні гранули гемоглобіну розміром 4-5 нм.

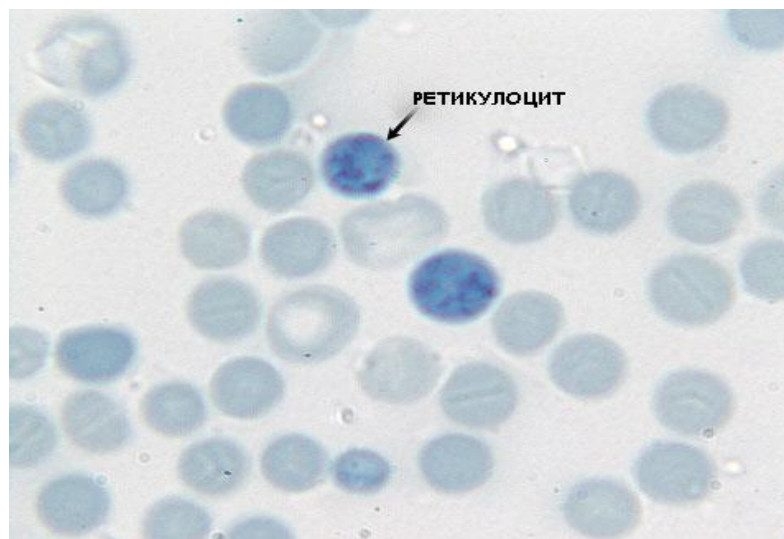
Вміст еритроцита: 60 % води та 40 % сухого залишку.
Інші клітини організму містять значно більше води – 75 % та більше.

Сухий залишок еритроцита: 90-95 % – гемоглобін, 5-10 % – різноманітні білки, глюкоза, ліпіди та мінеральні речовини.



гіалоплазма

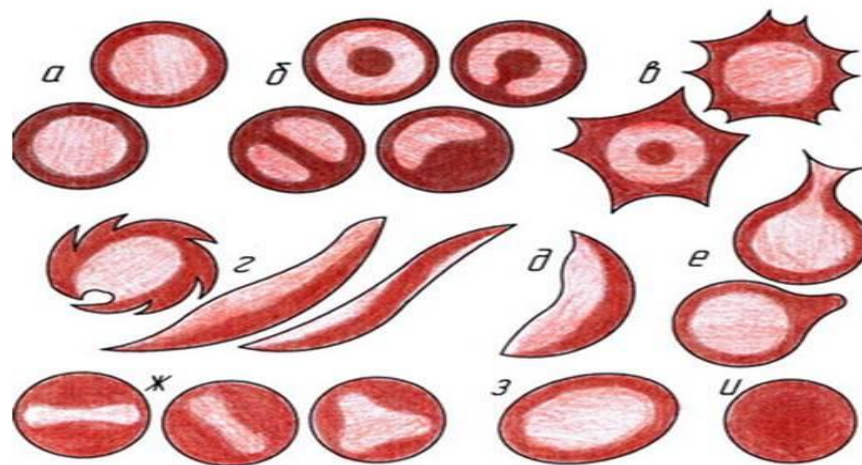
Зрілі еритроцити не здібні до синтезу нуклеїнових кислот і гемоглобіну. Для них характерний відносно низький рівень обміну, що забезпечує їм тривалий період життя (100-120 діб). На більш ранніх стадіях розвитку еритроцита (**ретикuloцит**) у цитоплазмі можна виявити залишки структур клітин-попередниць (мітохондрії та ін.).



Попередники еритроцитів, що містять ядро, мають звичайний набір ферментів, необхідний як для отримання енергії в результаті окислювальних процесів, так і для синтезу білків. У зрілих еритроцитах може йти лише гліколіз, основним субстратом якого слугує глюкоза. Позбавлений глюкози, еритроцит гине: втрачає здатність підтримувати градієнт Na^+ та K^+ на мембрані, накопичує метгемоглобін та окислений глутатіон (особливо при окислювальному стресі), не генерує АТФ. Головним джерелом енергії в еритроцитах, як і в інших клітинах, є АТФ. Ця речовина необхідна, зокрема, для активного транспортування іонів через мембрану еритроцитів, тобто підтримки внутрішньоклітинного градієнта концентрації іонів. Нарівні з синтезом АТФ у процесі гліколізу в еритроцитах відбувається також утворення відновників – **НАДН** (відновлений нікотинамідаденіндінуклеотид) та **НАДФН** (відновлений нікотинамідаденіндінуклеотидфосфат, що утворюється в пентозофосфатному циклі).

Форми еритроцитів периферичної крові:

85 % еритроцитів – дискоцити, є також дискоцити з одним виростом, дискоцити з одним гребенем, дискоцит з численними виростами, еритроцити у вигляді тузової ягоди, еритроцит у вигляді спущеного м'яча, куполоподібний еритроцит, сферичний еритроцит, дистрофічно змінений еритроцит.



а – нормальні (дискоцити), б – мішенеподібні (платицити), в – зірчасті (акантоцити), г – серпасті (дрепаноцити), д – півмісяцеві (меніскоцити), е – обірвані (шизоцити), ж – форма рота (стоматоцити), з – овальні (еліптоцити), и – шароподібні (сфероцити)

Функції еритроцитів

1 Транспорт дихальних газів

2 Підтримання буферної іоноводної рівноваги

3 Забезпечення імунного гомеостазу за рахунок взаємодії з циркулюючими імунними комплексами через Fc-рецептори клітинних мембран. Серед них виділяють субпопуляцію – еритроцити-супресори, що пригнічують імунну відповідь.

4 Забезпечення креаторних зв'язків

5 Підтримання реологічних властивостей крові

6 Забезпечення групової приналежності крові

7 Участь у процесах коагуляції та фібринолізу

8 Ферментативна

1. Транспорт O_2 та CO_2 , амінокислот, пептидів, нуклеотидів до різних органів та тканин, що сприяє забезпеченню репаративно-регенераторних процесів.
2. Найважливіша функція еритроцитів – участь у регуляції кислотно-основного стану організму за рахунок гемоглобіну, що забезпечує до 70 % усієї буферної ємності крові.
3. Участь в імунологічних реакціях організму – реакціях аглютинації, преципітації, лізису, опсонізації, реакціях цитотоксичного типу .
Це обумовлено наявністю в мембрані еритроцитів комплексу специфічних полісахаридно-амінокислотних сполук, що мають властивості антигенів (аглютиногенів).
4. Здійснення креаторних взаємодій – транспорт інформаційних молекул.
5. Еритроцити несуть в собі групові ознаки крові – мембрана еритроцитів містить багато антигенів.
6. Вплив на реологічні властивості крові – від вмісту еритроцитів залежить в'язкість останньої.
7. Еритроцити беруть безпосередню участь у процесах згортання крові та фібринолізу за рахунок адсорбції на їх мембрані різноманітних ферментів цих систем.
8. Еритроцити є носіями різноманітних ферментів (холінестерази, вугільна ангідраза, фосфатаза) і вітамінів (B1, B2, B6, аскорбінова кислота).

До функцій еритроцитів також належать:

9. Трофічна – перенесення поживних речовин.
10. Регуляторна – транспорт гормонів, біологічно активних речовин.
11. Підтримка рідкого стану крові – забезпечується гепарином та іншими антикоагулянтами, що входять до складу еритроцитів.
12. Детоксикаційна функція забезпечується завдяки здатності адсорбувати токсичні продукти ендогенного, екзогенного, бактеріального та небактеріального походження та їх інактивацію.
13. Захисна функція еритроцитів полягає в тому, що вони грають істотну роль в специфічному і неспецифічному імунітеті, – адсорбують на своїй поверхні токсичні речовини, які потім знешкоджуються клітинами ретикулоендотеліальної системи.
14. Збереження відносної сталості складу плазми – при надлишку солей, білків та ліпідів еритроцити їх адсорбують, при нестачі – віддають.
15. Регуляція еритропоезу – містять еритропоетичні фактори, які при руйнуванні еритроцитів надходять у кістковий мозок.

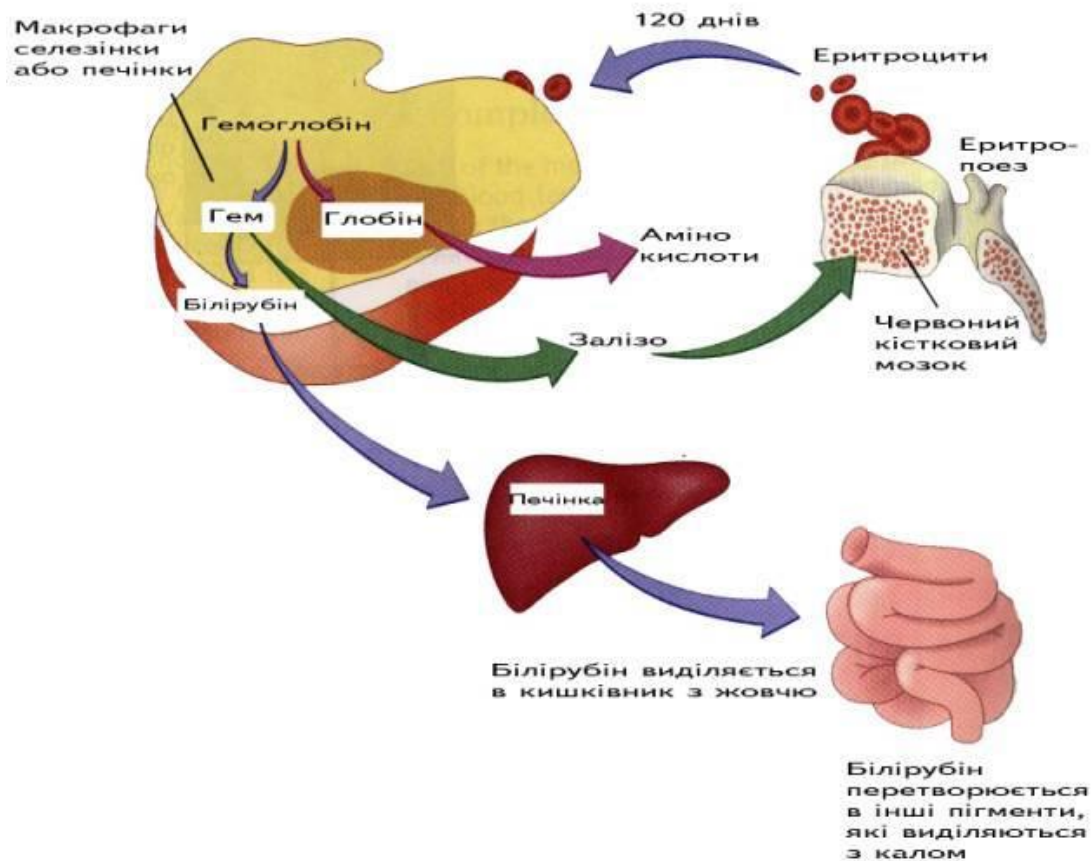
3. Фізіологія еритропоезу

Еритропоез здійснюється в кістковому мозку. Клітинні елементи еритропоезу розмножуються занадто швидко. Так, за добу в кістковому мозку утворюється до 2×10^{12} еритроїдних клітин. Спочатку з'являється еритробласт, який через ряд проміжних стадій дає покоління юних еритроцитів, що отримали назву **ретикулоцити**. З одного еритробласта внаслідок мітозів з'являється від 16 до 32 ретикулоцитів. Еритроцит, що досяг стадії ретикулоцита, ще протягом доби знаходиться в кістковому мозку, а потім потрапляє у кровотік, де за 50-70 годин перетворюється на молодий еритроцит, або **нормоцит**. У крові здорової людини знаходиться не більше 1 % ретикулоцитів. За таким складом можна судити про інтенсивність еритропоезу. Якщо їхня кількість перевищує норму, то це свідчить про стимуляцію еритропоезу, якщо виявиться зниженою – про його порушення. Уся маса еритроцитів, що циркулюють в організмі дорослої людини, визначається як **еритрон**. Різниця між еритроном та іншими тканинами організму зводиться до того, що руйнування еритроцитів відбувається переважно макрофагами за рахунок процесу, що отримав назву **еритрофагоцитоз**. Продукти розпаду, що утворюються при цьому, і в першу чергу залізо, використовуються для створення нових еритроцитів. Таким чином, еритрон є замкненою системою, в якій в умовах норми кількість еритроцитів, що руйнуються, відповідає числу знову утворених.

4. Життєвий цикл еритроцитів

У кровотоці еритроцити живуть **від 100 до 120 діб**. Тривалість життя еритроцитів у чоловіків на 10-20 діб більша, ніж у жінок. Старіння еритроцита призводить до руйнування мембранних білків та виходу його вмісту в позаклітинний простір. Особливо інтенсивно вилучення старих еритроцитів з кровотоку відбувається при проходженні крові через мікроциркуляторне русло селезінки. Еритроцити з найслабшими оболонками тут руйнуються, їх вміст поглинається макрофагами і метаболізується до початкових компонентів. Спочатку гем відщеплюється від глобіну, а залізо з гему виділяється у плазму, де воно зв'язується з трансферином і транспортується до червоного кісткового мозку для повторного використання. Решта гема ферментами макрофагів конвертується у пігмент **білівердін**, а потім у пігмент **білірубін**, який секретується в кров і зв'язується з альбумінами. Печінка вилучає його з альбумінів і включає в склад жовчі, що виділяється у травний тракт. Білірубін жовчі, потрапляючи у кишечник мікрофлорою конвертується в **уробіліноген**, що надає характерного коричневого кольору каловим масам. Частина білірубіну конвертується в **урохром**, який надає жовтого кольору сечі.

Таким чином, високий рівень білірубину в крові може бути зумовлений різними причинами, зокрема – надмірним гемолізом еритроцитів, захворюваннями печінки, та патологією жовчовидільної системи. Розрізнити ці стани можна з допомогою біохімічного аналізу крові, який надає інформацію про різні форми білірубину (прямий та непрямий).



Для нормального еритропоезу необхідна наявність специфічних та неспецифічних факторів регуляції – еритропоетинів, мікроелементів, гормонів, вітамінів, факторів росту.

Специфічний шлях регуляції еритропоезу – це цитокіни, серед яких найбільше значення мають еритропоетини. Ці речовини синтезуються в основному перитубулярними клітинами нирок. Вони також утворюються макрофагами печінки, селезінки, кісткового мозку.

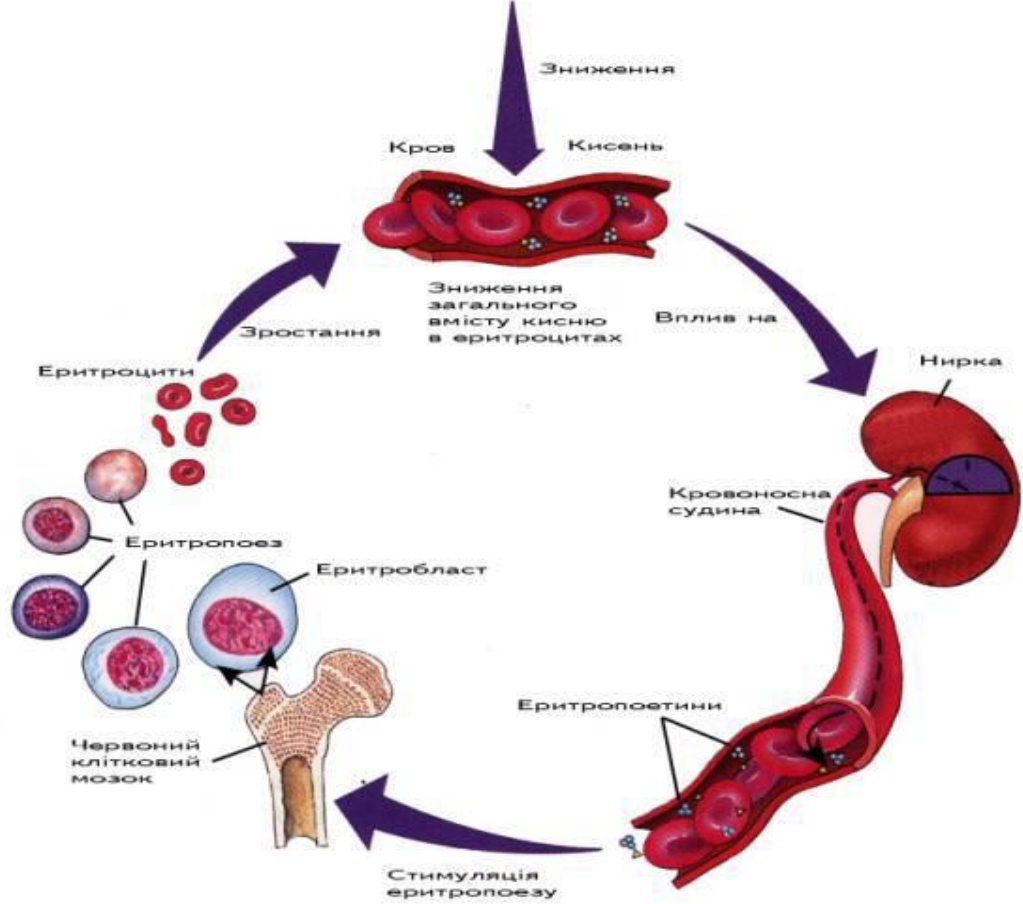
Найбільше їх у крові при гіпоксії (недостатньому надходженні до тканин кисню), що спостерігається при анеміях, підйманні на висоту, м'язовій роботі, при зниженні парціального тиску кисню в барокамері, при тяжких ураженнях серця та хворобах легень.

Неспецифічні шляхи регуляції еритропоезу – це вплив мікроелементів, вітамінів і гормонів.

Залізо, кобальт, магній, марганець, селен, цинк, фтор – мають відношення до еритропоезу. Зокрема, фтор є інгібітором еритропоезу.



Зменшення кількості кисню в атмосферному повітрі



Вітамін В12 – зовнішній фактор кровотворення, синтезується мікроорганізмами, променистими грибами, деякими водоростями. Для його утворення потрібний кобальт. В організм вітамін В12 потрапляє з їжею: печінкою, м'ясом, яєчним жовтком. Для всмоктування вітаміну В12 потрібний **внутрішній фактор кровотворення**, який називається **гастромукопротеїном**. Ця сполука є складним комплексом пептидів, які утворюються при переході пепсиногену в пепсин та мукоїдні речовини, що секретуються парієтальними клітинами шлунка. Потрапивши у шлунок, вітамін В12, що міститься в їжі, повністю звільняється із зв'язаної форми за допомогою гастромукопротеїну й з'єднується з останнім. Потім комплекс адсорбується стінкою тонкого кишечника, а після перенесення через епітелій комплекс розпадається, вітамін В12 надходить у кістковий мозок, де й бере участь в еритропоезі, зокрема, в синтезі глобіну. Він зумовлює утворення в еритроблестах нуклеїнових кислот, які є одними з основних будівельних матеріалів клітини.

Основна маса вітаміну В12 відкладається в печінці. Його запаси там настільки великі, що здатні забезпечити процеси нормального кровотворення протягом від 1 року до кількох років. Однак, якщо вони суттєво виснажуються, то це може призвести до розвитку анемії.

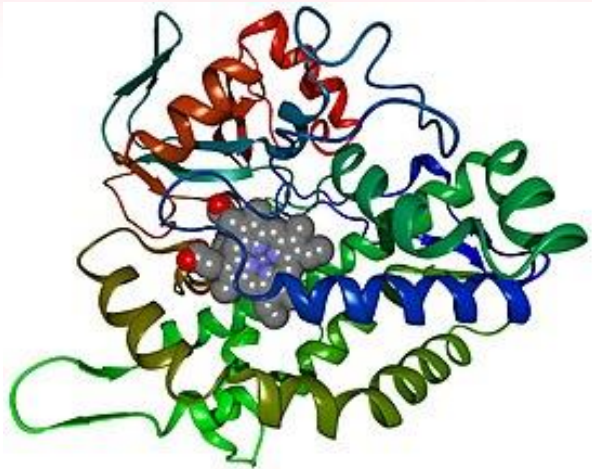
Фолієва кислота, або вітамін B9 – водорозчинний вітамін, що міститься в багатьох рослинних продуктах, а також у печінці, нирках і яйцях. Вона відкладається в печінці і під впливом вітаміну B12 і аскорбінової кислоти переходить в активну сполуку – фолінову кислоту.

Піридоксин, або вітамін B6 – каталізує утворення активної форми фолієвої кислоти і сприяє адсорбції вітаміну B12 у кишечнику. Цим пояснюється його лікувальна дія при деяких видах анемії, що не піддаються лікуванню вітаміном B12 і фолієвою кислотою.

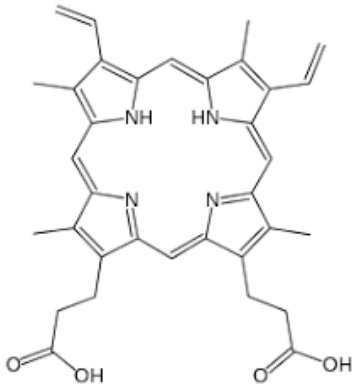
Вітамін B2, або рибофлавін – бере участь у засвоєнні заліза для синтезу гемоглобіну. Він стимулює перетворення B12 в активну форму. За недостатності рибофлавіну призначення вітаміну B12 викликає ще більше зниження рибофлавіну в печінці і ще сильніше сприяє розвитку анемії.

Всі гормони, що регулюють обмін білків (соматотропний гормон гіпофіза, гормон щитоподібної залози – тироксин та ін.) і кальцію (паратгормон, тиреокальцитонін), необхідні для нормального еритропоезу. Чоловічі статеві гормони (андрогени) стимулюють еритропоез, тоді як жіночі (естрогени) – гальмують його, що обумовлює меншу кількість еритроцитів у жінок в порівнянні з чоловіками.

5. Дихальні пігменти тварин

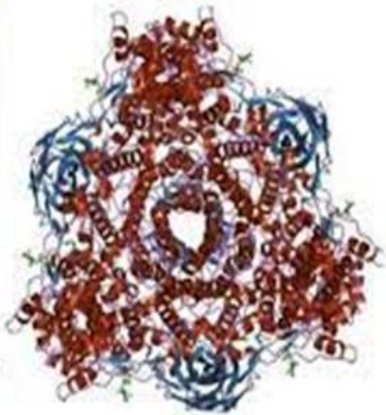
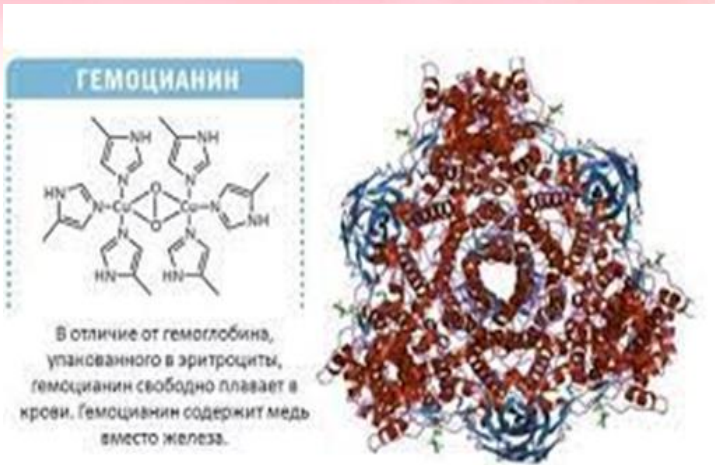


Цитохром Р450



Протопорфірин

Поява дихальних пігментів – переносників респіраторних газів у тварин пов'язано з розвитком системи кровообігу, виконує функцію транспорту кисню до тканин тіла. Тільки у небагатьох малоактивних форм кров може переносити достатню кількість кисню в розчиненому стані без участі пігменту. В одних тварин пігмент бере участь у переносі O_2 постійно, в інших – виключно при низькому парціальному тиску кисню (P_{O_2}), у третіх – пігменти відіграють роль депо O_2 , що використовується при гіпоксії. Крім кисневотранспортної пігменти крові виконують функцію основних буферів при транспорті CO_2 і, як білки, у розчиненому стані створюють у крові колоїдно-осмотичний тиск. Основа клітинної дихальної структури – залізопорфіриновий білок **цитохром**. З усіх пігментів – переносників кисню повніше вивчений **залізопротопорфірин**. Пов'язана ним білкова частина різна у різних тварин за розміром, амінокислот.



Красная
люди
и большинство
других позвоночных



Усі пігменти-переносники є металоорганічними комплексами. Більшість пігментів містять залізо (гемоглобін, хлорокруорин, гемеритрин), небагато (гемоціанін) – мідь. В організмі первинноротих тварин зустрічаються всі чотири пігменти, вторинноротих – тільки гемоглобін, локалізований переважно в еритроцитах.

Гемоціанін знайдений у молюсків (бічнонервні, головоногі, деякі червононогі) та у членистоногих (ракоподібні, мечохвости, деякі павукоподібні).

Гемоглобін – найбільш поширений та спорадично зустрічається в різних групах тварин. Гемоглобін у всіх хребетних включений до еритроцитів, а в м'язах міститься міоглобін.

Гемоглобін та міоглобін відсутні лише в деяких риб – у лептоцефалічних личинок вугра та у трьох родів антарктичних риб сімейства *Chaenidichtidae*.

Більшість представників нижчих хордових і ланцетника (*Amphioxus*) гемоглобін відсутній.

У голотурій та форонід гемоглобін включений у кров'яні тільця; у олігохет – розчинений у плазмі, а у м'язах (наприклад, у *Lumbricus*) є міоглобін.

Характерна особливість поліхет – присутність гемоглобіну в клітинах целомичної рідини і в плазмі крові (тварини із замкнутою кровоносною системою) або виключно в ціломічній рідині.



Гемэритрин и фиолетовый цвет крови.

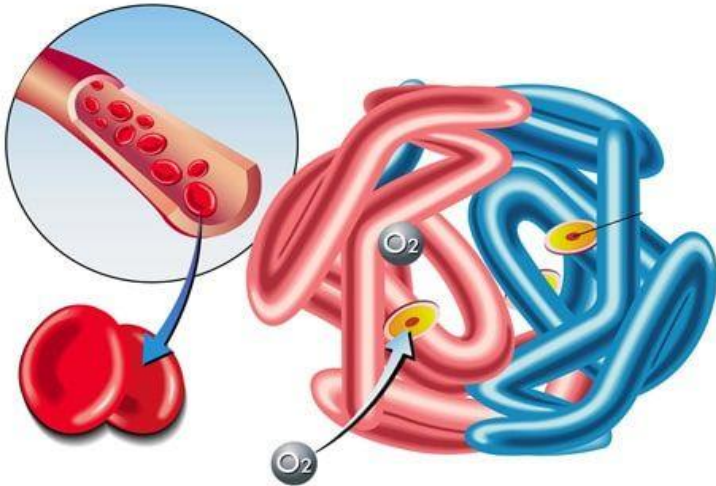


Фиолетовая
МОРСКИЕ БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ
СИПУНКУЛИДЫ, ПРИАТЛИДЫ,
ПЛЕЧЕНОГИЕ



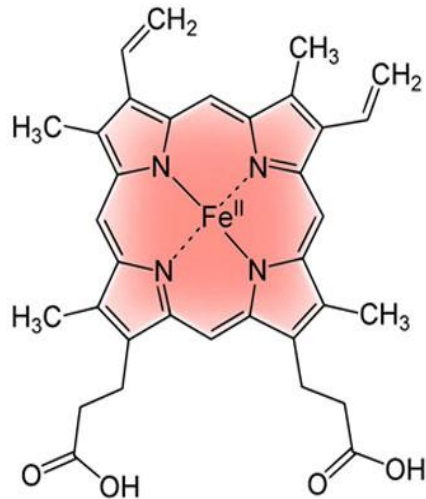
У деяких видів у плазмі міститься **хлорокруорин**; в окремих видів одночасно присутній і хлорокруорин, та гемоглобін. У тварин сімейства *Madelona* у кров'яних тільцях виявлено **гемеритрин**. Серед нижчих ракоподібних поширений гемоглобін, а вищих – гемеритрин. З класу Комахи гемоглобін є у личинок комарів та оводу, а Молюски – у небагатьох пластинчастозяберних; міоглобін знайдено у багатьох черевоногих (у м'язі радули) та хітонів (панцирних). У немертин гемоглобін зустрічається і в плазмі, і в еритроцитах, а у *Polia* знайдено також у клітинах нервових гангліїв. Гемоглобіни виявлені в кількох паразитичних сисунів та прямокишкових турбелярій (плоскі черви). У представників кількох сімейств круглих червив гемоглобін виявлений у псевдоцеломічній рідині та в клітинах гіподерми стінки тіла. З найпростіших гемоглобіни виявлені у *Paramecium* та *Tetrahymena*. **Гемоглобін** може зустрічатися в окремих родах одного сімейства та спорадично – у представників окремих сімейств. Вчені вважають, що молекула гемоглобіну виникла в еволюції незалежно багаторазово, чим пояснюють наявність різних гемоглобінів (з різними білками, але з одним і тим же гемом).

6. Гемоглобін: структура, властивості, сполуки

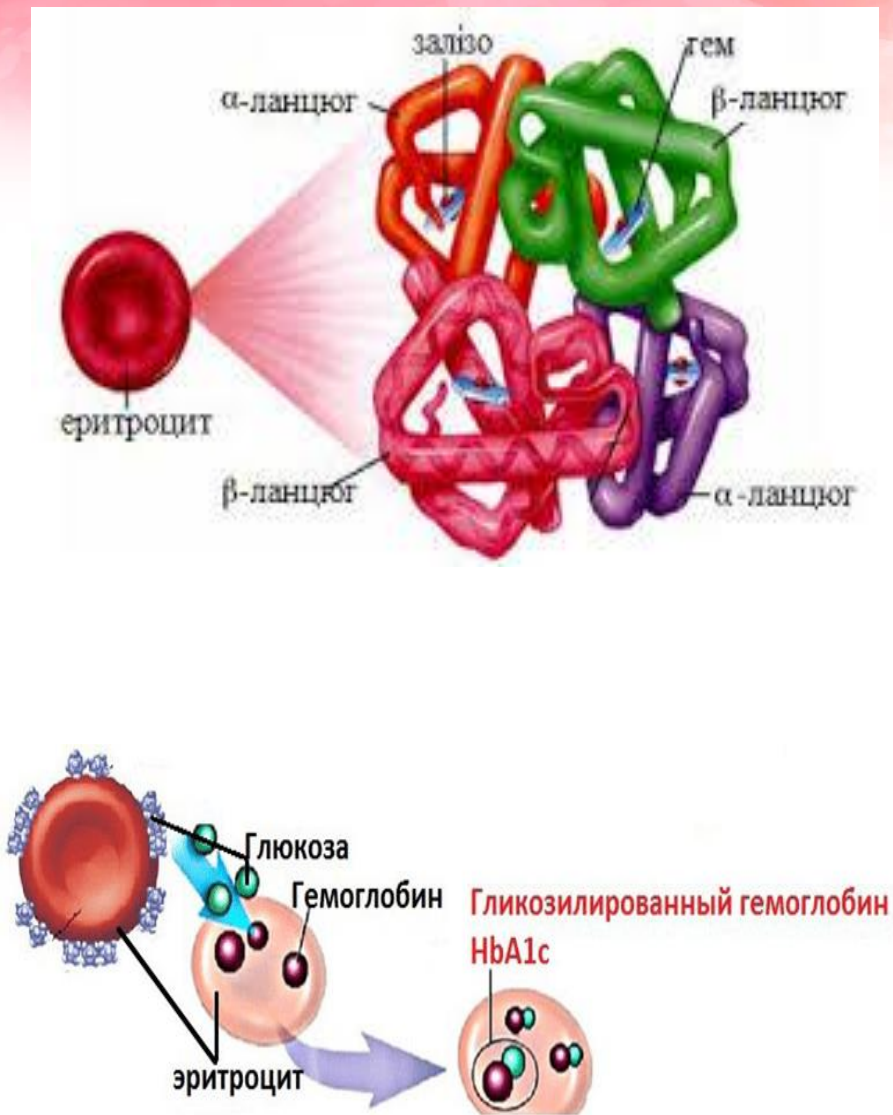


Гемоглобін (від грец. *haema* – кров і лат. *globus* – куля) належить до числа важливих дихальних білків, які здійснюють транспорт O_2 і CO_2 . Гемоглобін – основний компонент крові усіх хребетних і деяких безхребетних тварин. У кожному еритроциті близько 28 млн молекул гемоглобіну.

Гемоглобін – складний протеїн, належить до складу хромопротеїдів (гемопротеїдів), складається із залізовмісних груп гема та білкового залишку – глобіну. На частку гема припадає 4%, на білкову частку – 96 %. Молекулярна маса гемоглобіну складає 64500 Д. У складі молекули гемоглобіну міститься 574 амінокислотних залишків. Динамічна взаємодія гема з глобіном надає гемоглобіну унікальні властивості, необхідні для зворотного процесу транспорту кисню.



Гем – це комплексна сполука протопорфірину IX із залізом. Він вкрай нестійкий і легко перетворюється або в гематин з окисненням двовалентного заліза до тривалентного та приєднанням до останнього OH - групи, або в гемін, який містить замість OH - іонізований хлор.



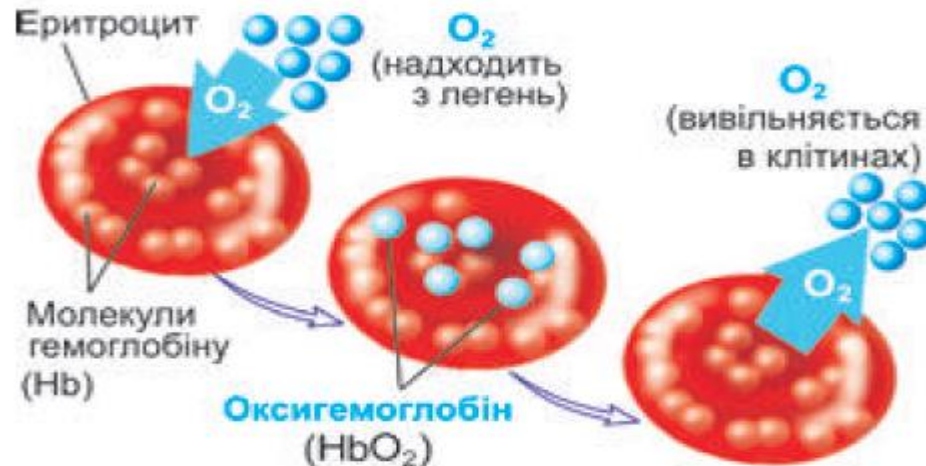
Гемоглобін (Hb) – це олігомерний білок, який складається з чотирьох субодиниць, або протомерів. Кожна субодиниця містить гем, що зв'язаний з білковою частиною через залишок гістидину. До складу молекули Hb входять по два поліпептидних ланцюги різних видів. Так, основний гемоглобін дорослої людини – **HbA1** (95-98% усього гемоглобіну) – містить два α- та два β-ланцюги ($\alpha_2\beta_2$). Також у крові міститься **HbA2** ($\alpha_2\delta_2$), вміст якого становить 2-3%, фетальний гемоглобін **HbF** ($\alpha_2\gamma_2$), кількість якого – 0,1-2%. Частина HbA1 глікозильована – це глікозильований гемоглобін **HbA1c**, який утворюється в результаті неферментативного глікування гемоглобіну залишками глюкози. Нормальна концентрація HbA1c – 4-7%.

У чоловіків концентрація гемоглобіну в нормі становить 130–160 г/л, у жінок – 120-150 г/л.

Сполуки гемоглобіну

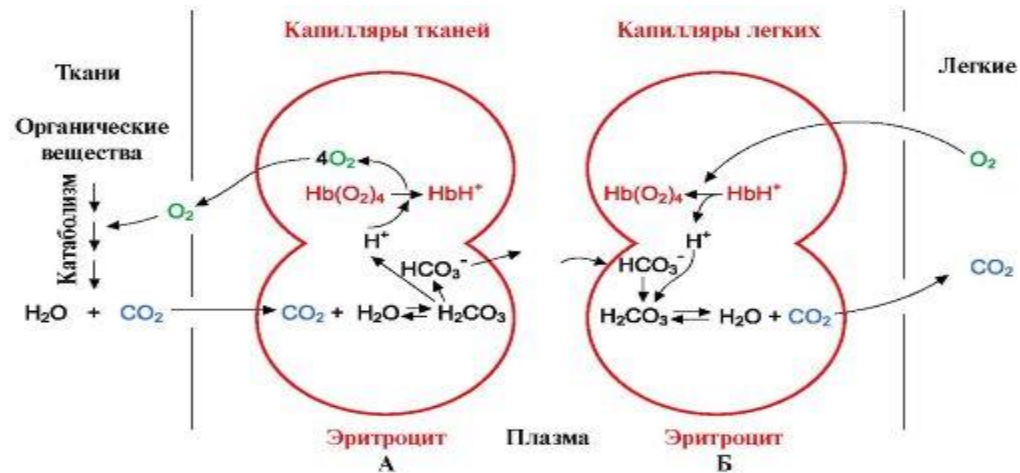
До заліза, яке міститься в молекулі Hb, приєднується кисень – утворюється **оксигемоглобін** – HbO₂ (валентність заліза не змінюється, воно залишається двовалентним). У вигляді HbO₂ транспортується значна частина кисню.

Інтенсивність утворення HbO₂ залежить від парціального тиску крові, значення рН, концентрації CO₂ та вмісту 2,3-дифосфогліцерату (2,3-ДФГ). Різниця парціального тиску O₂ між альвеолярним повітрям та міжклітинною рідиною, куди кисень потрапляє з крові, дорівнює 65 мм рт. ст. Ця значна різниця забезпечує перехід кисню з альвеол у кров і далі – в міжклітинну рідину.



Зв'язування гемоглобіну з різними лігандами, такими, як H^+ (при зниженні рН) та CO_2 призводить до конформаційних змін у молекулі гемоглобіну і змінює спорідненість Hb до кисню. У тканинах CO_2 витискує O_2 з гемоглобіну, в легенях, навпаки, кисень витискує CO_2 з крові в альвеолярне повітря. Це явище відоме під назвою **ефект Бора**. Цей ефект також бере участь у регуляції рН крові. У капілярах тканин відбувається приєднання протона до гемоглобіну, і, таким чином, це запобігає закисленню середовища. Крім того, в тканинах збільшення кількості H^+ (при утворенні вугільної кислоти із CO_2) знижує спорідненість Hb до кисню. У капілярах легень, навпаки, протон вивільняється, і O_2 зв'язується з Hb .

2,3-ДФГ – метаболіт, який утворюється з 1,3-ДФГ (проміжний продукт гліколізу) та знижує спорідненість гемоглобіну до кисню, що сприяє вивільненню O_2 у тканинах.

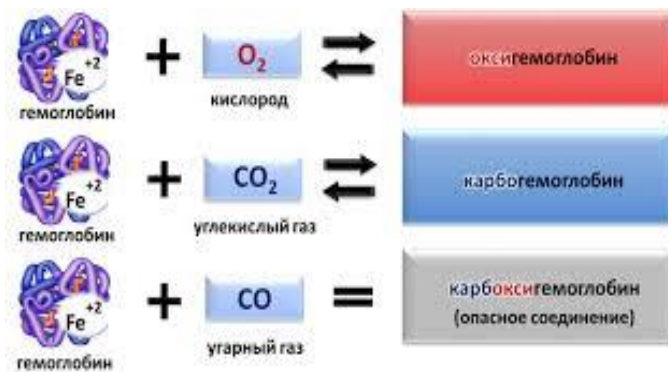


Гемоглобін, який віддає кисень, має назву **дезоксигемоглобін**, або **відновлений гемоглобін (Hb)**.

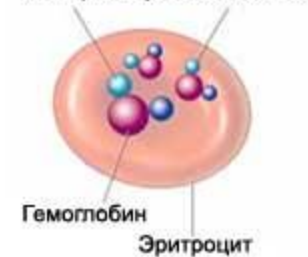
Приєднання вуглекислого газу призводить до утворення **карбгемоглобіну $HbCO_2$** (CO_2 з'єднується з N-кінцевими групами гемоглобіну).

У складі цього похідного транспортується до 20 % CO_2 .

Молекула гемоглобіну може утворювати комплекси з іншими газами. Так, комплекс гемоглобіну з чадним газом – **карбоксигемоглобін ($HbCO$)** є міцною сполукою. Спорідненість Hb до CO у 200 разів вище, ніж до кисню, тому утворення карбоксигемоглобіну блокує утворення оксигемоглобіну та транспорт кисню. Саме тому навіть незначні кількості чадного газу в повітрі є небезпечними для життя. У крові людини, яка живе в місті, концентрація карбоксигемоглобіну становить менше ніж 2 %. У крові людей, які палять, ця концентрація зростає до 10 %.



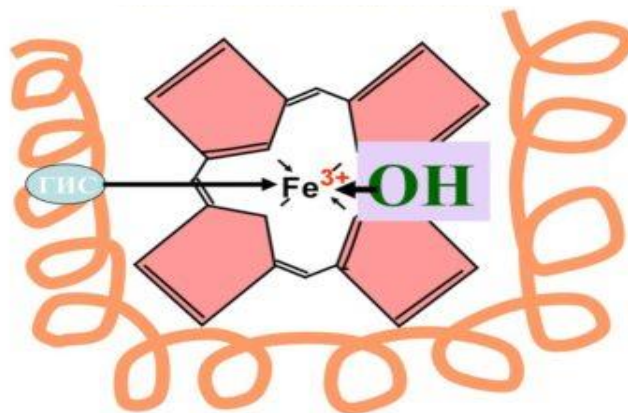
Гемоглобин переносит кислород и углекислый газ



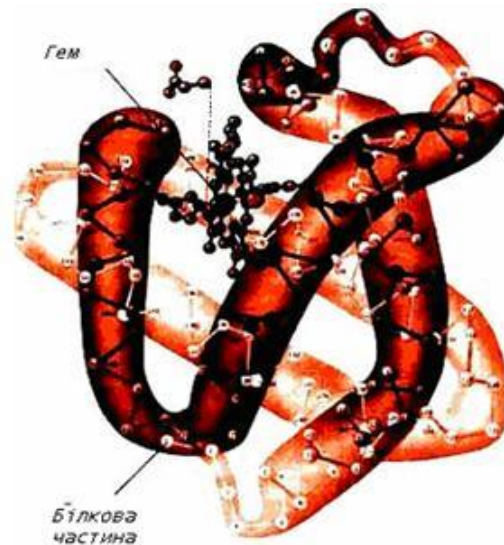
При деяких патологічних станах, наприклад при отруєннях потужними окисниками (перманганат калію, бертолетова сіль, сульфаніламідні препарати та ін.), залізо у складі гему окислюється до тривалентного стану – утворюється **метгемоглобін MetHb**. Цей похідний гемоглобіну не може зв'язувати кисень. У нормі в еритроцитах міститься до 2 % метгемоглобіну, який утворюється в результаті аутоокиснення. Така незначна кількість не пригнічує газообміну. Накопиченню метгемоглобіну перешкоджає функціонування ферменту **метгемоглобінредуктази**, яка відновлює MetHb.

Метгемоглобінемія (підвищення концентрації MetHb) може мати спадковий характер (при дефіциті метгемоглобінредуктази) та розвиватися внаслідок надходження в організм значної кількості окисників – нітритів, аніліну, нітробензолу та ін. (розвивається гостра токсична метгемоглобінемія).

Метгемоглобін



У скелетних м'язах і міокарді знаходиться м'язовий гемоглобін, що має назву **міоглобін**. Його простетична група ідентична гемоглобіну крові, але білкова частина – глобін – має меншу молекулярну масу. У зв'язку з меншою, ніж у гемоглобіну, щільністю в нього різко зростає спорідненість до кисню. Майже 14 % загальної кількості кисню в організмі зв'язує міоглобін людини. Ця властивість міоглобіну відіграє важливу роль у постачанні м'язів, які працюють. Міоглобін, винятково пристосований до депонування O_2 , має велике значення для постачання м'язів киснем, особливо у випадку довготривалих ритмічних скорочень (жувальні м'язи, серцевий м'яз).



Міоглобін

Функції гемоглобіну

Основні функції еритроцита:

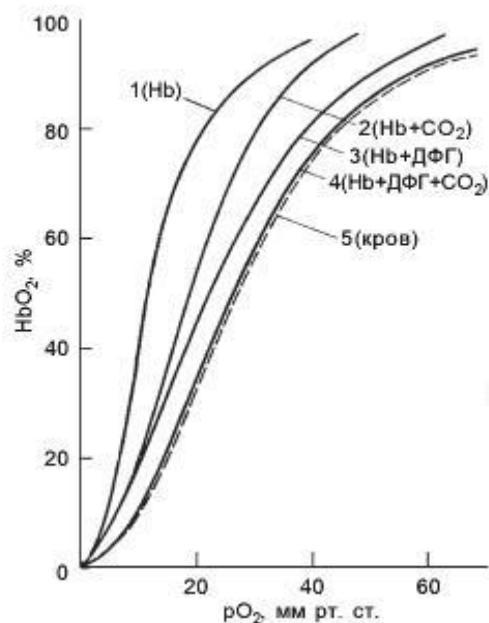
1. Дихальна функція.
2. Буферна функція.

Виконання зазначених функцій гемоглобіном можливе лише при збереженні цілісності еритроцитів, тому що при гемолізі еритроцитів і виході гемоглобіну в плазму крові він швидко виводиться з організму за рахунок фагоцитозу клітинами мононуклеарної фагоцитуючої системи, а також через швидке виведення нирками.

Один моль гемоглобіну може зв'язати до 4 молей кисню, а 1 г гемоглобіну – 1,34 мл кисню. **Киснева ємність крові** – це максимальна кількість кисню, що може бути зв'язана 1 мл крові. Насичення гемоглобіну киснем складає 96-98%. Зв'язування киснем відбувається в **процесі** так званої **оксигенації**, а не справжнього окиснення. Залізо в оксигемоглобіні залишається двовалентним.

При виконанні **дихальної функції** молекула гемоглобіну змінює свої розміри подібно до грудної клітки під час дихання. Це слугувало підставою для того, щоб назвати гемоглобін «**дихаючою молекулою**», або «**молекулярними легенями**».

Співвідношення між кількістю гемоглобіну та оксигемоглобіну визначається в значній мірі парціальним напруженням кисню в крові, хоча при цьому й не спостерігається лінійна залежність. Це співвідношення виражається у вигляді кривої дисоціації оксигемоглобіну.



1 – чистий Hb;
 2 – Hb при $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.;
 3 – Hb при наявності 1,2 моля ДФГ на 1 моль Hb (тетрамера $\alpha_2\beta_2$);
 4 – Hb при наявності ДФГ і CO_2 (в тих концентраціях, що й у випадках кривих 2 і 3);
 5 – кров при $pCO_2 = 30$ мм рт. ст.
 Розчини Hb: pH – 7,22 при 50 % насичення; кров: pH – 7,4.

Величина ефекту Бора падає із зменшенням концентрації гемоглобіну, підвищенням температури та збільшенням іонної сили розчину за рахунок солей. У дрібних тварин ефект Бора виражений більшою мірою, ніж у великих.

Транспорт двоокису вуглецю. До 15 % CO₂ (двоокису вуглецю), присутній у крові, переноситься молекулами гемоглобіну. У цьому процесі провідну роль відіграє **карбоангідраза** еритроцитів. Розчинений CO₂ дифундує градієнтом напруги з тканин в кров. У капілярах деяка кількість двоокису вуглецю залишається в плазмі в розчиненому стані, беручи участь у стимуляції центрального дихального механізму. Більшість CO₂ надходить в еритроцит і піддається гідратації з утворенням вугільної кислоти, що миттєво дисоціює на іони протона і гідрокарбонату:



У плазмі ця реакція протікає повільно, в еритроцитах – прискорена у 10 000 разів завдяки ефектам карбоангідрази. Накопичення HCO₃⁻ в еритроцитах приводить до того, що між його внутрішнім середовищем та плазмою крові створюється дифузійний градієнт. Одночасно з виходом з еритроциту кожного HCO₃⁻ -іона замість еритроцит надходить іон Cl⁻. Цей обмінний процес називається **хлоридним зсувом**. У міру дифузії CO₂ в еритроциті накопичується H⁺, що не призводить до зсувів рН внаслідок м'якості буферної гемоглобіну (гемоглобін зв'язує два H⁺ -іона на кожні чотири звільнені молекули O₂ і визначає буферну ємність крові).

Двоокис вуглецю може зв'язуватися також за допомогою приєднання до аміногруп білкового компонента гемоглобіну. Реакція протікає без участі ферментів, тобто не потребує каталізу. При цьому утворюється залишок карбамінової кислоти (карбамат) і вивільняється H⁺:



У ході утворення карбамінових комплексів знижується спорідненість гемоглобіну до кисню. Ефект подібний до дії низького значення рН. У тканинах, як відомо, воно потенціює вивільнення кисню з оксигемоглобіну при високій концентрації CO₂ (ефект Бору); зв'язування гемоглобіну знижує спорідненість його аміногрупи до кисню (**ефект Холдену**). Один літр крові поглинає до 1,8 ммоль CO₂; з 50 % CO₂, що міститься у венозній крові, 12% зберігаються у фізично розчиненому вигляді, 11 % – утворюють карбамінові сполуки з гемоглобіном, 27 % – транспортуються у вигляді HCO₃⁻ -іонів плазмою крові.

Насичення крові двоокисом вуглецю при різних значеннях його парціального тиску відбивають **сатураційні криві** (*saturation* – насичення). Загальний вміст вуглекислого газу крові складається з концентрацій фізично розчиненого та хімічно пов'язаного двоокису вуглецю, карбамату та гідрокарбонату . Зі збільшенням P_{CO₂} кількість пов'язаного CO₂ постійно зростає, оскільки утворення гідрокарбонату у крові майже лімітовано (у порівнянні з оксигенацією крові).

До тканинних капілярів зазвичай притікає повністю оксигенована кров. У міру проходження через капіляри кисень дифундує в тканини, при цьому здатність крові поглинати CO_2 збільшується. У легенях CO_2 з крові легко виділяється в альвеоли, тому що молекулярний CO_2 легше проникає через біологічні мембрани, ніж O_2 . З цієї причини CO_2 легко проникає у тканини та кров; в еритроцитах зв'язування CO_2 прискорюється карбоангідразою. Тканини мають велику буферну ємність, але не захищені від дефіциту O_2 , тому порушення газообміну CO_2 зустрічається рідше і менш болісно для організму, ніж порушення транспорту O_2 .

Механізм неспецифічної проникності еритроцитарних мембран за умов кисневіддачі. Сучасними фізико-хімічними дослідженнями дифузійних процесів в еритроцитах і тканинах показано, що в капілярах тканин – споживачів кисню гемоглобін буде деоксигенуватися та адсорбуватися на мембрані, а вуглекислота – входить до еритроциту у вигляді нейтральної молекули CO_2 та виходить – у вигляді негативних іонів HCO_3^- , вносячи назовні негативний заряд, що призводить до зниження трансмембранної різниці потенціалів, при цьому активується потік Na^+ в еритроцит і клітина повертається в стан, характерний для неї при вході в альвеолярний капіляр. Таким чином, процес деоксигенації пов'язаний з підвищенням проникності клітинної мембрани.

Участь гемоглобіну в регуляції рН (**буферна функція**) крові пов'язана з його роллю в транспорті кисню та вуглекислого газу, а також властивостями його як білка, що є амфолітом.

7. Надходження заліза в організм і синтез гемоглобіну

Синтез гемоглобіну здійснюється шляхом синхронної продукції гема та поліпептидних ланцюгів глобіну з подальшим утворенням остаточної молекули. Синтез гемоглобіну починається в нормоцитах. По мірі подальшого дозрівання еритроїдної клітини, зменшення кількості полісом у цитоплазмі знижується й синтез гемоглобіну. У ретикулоцитах ще можливий синтез гемоглобіну на рибосомно-цитоплазматичному рівні. Зрілі еритроцити не синтезують гемоглобін. Процес синтезу гемоглобіну при еритропоезі (процесі утворення еритроцитів) пов'язаний зі споживанням ендogenous заліза.

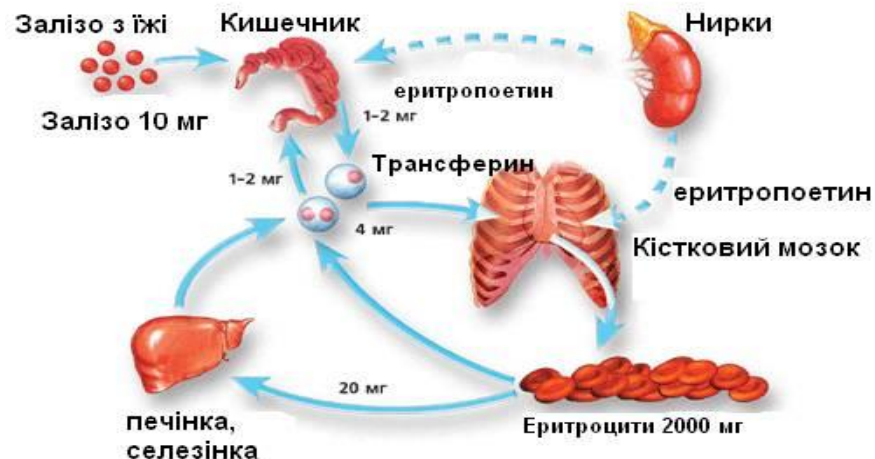


Важливу роль в обміні відіграють наступні білкові сполуки: **трансферин (сидерофілін), феритин і гемосидерин.**

Трансферин – специфічний білок, який міститься в плазмі крові, β -глобулін з молекулярною масою близько 80000 Д. Він виконує транспортну функцію, забезпечуючи переніс заліза зі слизової оболонки кишечника та синусів паренхіми селезінки в кістковий мозок, де утилізується в процесі еритропоезу.

Феритин – водорозчинний комплекс гідроксиду заліза з білком апоферитином. Молекулярна маса феритину складає близько 460000 Д, вміст заліза – приблизно 2 % від його маси.

Гемосидерин близький за складом до феритину, вміст у ньому заліза складає приблизно 30 % від загальної маси молекули. Основними місцями депонування гемосидерину є кістковий мозок, печінка та селезінка. В організмі здорової людини міститься в цілому близько 3-5 г ендogenous заліза, причому в фонді еритрону (еритроцити разом із кровотворною тканиною) приблизно 60-70 %, залізо запасів (феритину та гемосидерину внутрішніх органів) складає 30-40 %. У складі трансферину міститься близько 3-4 мг заліза, у ферментах різних органів і тканин є ще приблизно 150 мг заліза.



Абсорбція заліза епітеліальними клітками шлунково-кишкового тракту підсилюється при збільшенні концентрації трансферину в слизовій кишечнику, еритропоетичній активності кісткового мозку й знижується при збільшенні концентрації заліза в клітинах слизової оболонки кишечнику. Абсорбція Fe^{++} у кишечнику більше ефективна, ніж Fe^{+++} і речовини, що підтримують двовалентну форму заліза, його розчинність — аскорбінова кислота, фруктоза, амінокислоти (цистеїн, метіонін), прискорюють абсорбцію заліза. Важливою умовою абсорбції заліза в кишечнику є його біодоступність. Наприклад, залізо, що входить до складу гема (м'ясні продукти, кров'яна ковбаса) краще всмоктується в кишечнику, ніж залізо з їжі рослинного походження.



8. Зміни кількості еритроцитів

Кількісні зміни еритроцитів можуть носити фізіологічний, компенсаторний або патологічний характер, проявлятися у вигляді збільшення (понад $6 \times 10^{12} / \text{л}$) або зменшення кількості (понад $3,7 \times 10^{12} / \text{л}$) еритроцитів у периферичній крові.

Еритроцитоз – стан, який характеризується збільшенням кількості еритроцитів у периферичній крові. У відповідності до механізмів розвитку цього стану розрізняють відносний та абсолютний еритроцитоз.

Відносний еритроцитоз виникає в тому випадку, коли збільшується кількість еритроцитів в одиниці об'єму крові в зв'язку зі згущенням крові, але еритропоез не активується. Це може бути при фізичному навантаженні, а також опіках, коли виникає виражена плазмолізис крізь ранову поверхню, при нестримній блювоті у випадку кишкової непрохідності, токсикозі вагітності, при діареях, які супроводжують холеру, дизентерію та інші кишкові інфекції.

Абсолютний еритроцитоз – стан, який характеризується збільшенням кількості еритроцитів у периферичній крові внаслідок підсилення еритропоезу.

Абсолютний еритроцитоз буває двох видів:

1. **Компенсаторний еритроцитоз**, який забезпечує розвиток компенсаторно-приспосовувальних реакцій в умовах патології, наприклад при серцевій недостатності, у здорових людей – мешканців високогірних районів у зв'язку з хронічною гіпоксією та стимуляцією еритропоезу.
2. **Патологічний еритроцитоз**, який не забезпечує адаптаційних реакцій, має місце при пухлинному ураженні нирок, надниркових залоз, гіпофіза, що супроводжується підсиленням продукції гуморальних і гормональних факторів.

Еритропенія – стан, який характеризується зменшенням кількості еритроцитів у периферичній крові. У відповідності до механізмів розвитку еритропенії можуть носити відносний та абсолютний характер.

Відносна еритропенія обумовлена збільшенням надходження рідини в організм, розжиженням крові, що викликає зменшення кількості еритроцитів в одиниці об'єму крові при збереженому еритропоезі.

Абсолютна еритропенія пов'язана з різними патологічними факторами: пригніченням еритропоезу, підсиленням руйнування еритроцитів або з підсиленою крововтратою, що призводить до зменшення вмісту еритроцитів у периферичній крові.



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!