

Міністерство охорони здоров'я України  
Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти  
МОЗ України  
Українська медична стоматологічна академія

С.В.Міщенко, І.В. Міщенко, В.М.Соколенко

# ***ФІЗІОЛОГІЯ СИСТЕМИ КРОВІ***

Навчальний посібник  
для студентів стоматологічних факультетів  
вищих медичних закладів освіти  
III-IV рівнів акредитації

Київ-2004

**Фізіологія системи крові: Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації/С.В.Мищенко, І.В.Мищенко, В.М.Соколенко.-** Львів, 2004.- 98 с.

**Рецензенти:**

Філімонов В.І., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної фізіології Запорізького медичного університету;

Русяев В.Ф., доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біофізики Кримського медичного університету

Шевчук В.Г., доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АНУ України, завідувач кафедри нормальної фізіології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця

Друкується з дозволу Комісії з медицини науково-методичної ради Міністерства освіти і науки України (протокол № 3 від 07.06.2004 р.).

Основне призначення навчального посібника - поглиблене вивчення розділу "Кров" у курсі медичної біофізики, нормальної фізіології та внутрішніх хвороб вітчизняними та іноземними студентами у підготовці до лабораторних занять, самостійної роботи, до іспитів. Посібник доповнений інформацією про особливості функції крові при стоматологічних захворюваннях, що є необхідним для студентів стоматологічного факультету, а також особливостями функцій крові у дітей, що є необхідним для студентів - педіатрів.

Підручник - практикум може доповнювати відомі підручники та практикуми з цього розділу біофізики та фізіології. Видання містить лабораторні роботи, в яких викладена інформація з клінічних методів дослідження крові.

Може бути рекомендований не тільки студентам, а й інтернам, ординаторам та лікарям.

## ЗМІСТ

<b>Біофізичні та фізіологічні властивості крові .....</b>	<b>6</b>
1. Основні функції крові.....	6
2. Кількість крові в організмі.....	8
3. Склад крові.....	9
3.1. Плазма крові	
3.2. Білки крові	
4. Фізико - хімічні властивості крові.....	11
4.1. Колір крові	
4.2. Густина крові	
4.3. В'язкість крові	
4.3.1. Лабораторна робота	
4.4. Осмотичний тиск крові	
4.5. Онкотичний тиск	
4.6. Реакція крові	
4.6.1. Лабораторна робота	
5. Формені елементи крові.....	16
5.1. Еритроцити	
5.1.1. Форма і розміри еритроцитів	
5.1.1. Лабораторна робота	
5.1.2. Мембрана еритроцитів та її властивості	
5.1.3. Кількість і склад еритроцитів	
5.1.4. Функції еритроцитів	
5.1.5. Фізіологія еритропоезу	
5.1.5.1. Специфічний шлях регуляції еритропоезу	
5.1.5.2. Неспецифічний шлях регуляції еритропоезу	
5.1.5.2.1. Мікроелементи	
5.1.5.2.2. Вітаміни	
5.1.5.2.3. Гормони	
5.1.5.3. Нервово-рефлекторна регуляція еритропоезу	
5.2. Еритроцити і їхнє значення в стоматології	
5.3. Лабораторна робота	
6. Лейкоцити (білі кров'яні тільця).....	30
6.1. Кількість лейкоцитів	
6.2. Характеристика окремих видів лейкоцитів	
6.2.1. Нейтрофіли	
6.2.2. Базофіли	
6.2.3. Еозинофіли	
6.2.4. Моноцити	
6.2.5. Лімфоцити	

6.3. Роль лейкоцитів у захисних реакціях організму	
6.3.1. Неспецифічні форми захисту організму	
6.3.1.1. Фагоцитоз	
6.3.1.2. Система комплементу	
6.3.1.3. Інші гуморальні фактори неспецифічного захисту	
6.3.2. Специфічні фактори захисту – імунітет	
6.3.2.1. Стадії імунної відповіді	
6.3.2.2. Регуляція імунітету	
6.3.2.3. Особливості імунного захисту в дитини	
6.3.2.4. Лейкоцити й апоптоз	
6.4. Регуляція лейкопоезу	
6.5. Захисні функції порожнини рота	
6.6. Лабораторна робота	
7. Групи крові.....	53
7.1. Система АВ0	
7.2. Система резус та інші	
7.3. Групи крові та захворюваність	
7.4. Расові особливості груп крові	
7.5. Успадкування груп крові	
7.6. Лабораторна робота	
8. Тромбоцити.....	61
8.1. Кількість тромбоцитів	
8.2. Функції тромбоцитів	
8.3. Регуляція тромбоцитопоезу	
9. Система гемостазу.....	63
9.1. Судинно-тромбоцитарний гемостаз	
9.1.1. Лабораторна робота	
9.2. Процес згортання крові	
9.2.1. Плазмові фактори згортання крові	
9.2.2. Фактори згортання крові у формених елементах	
9.2.2.1. Тромбоцитарні фактори згортання крові	
9.2.2.2. Еритроцитарні фактори згортання крові	
9.2.2.3. Лейкоцитарні фактори згортання крові	
9.2.2.4. Тканинні фактори згортання крові	
9.2.3. Механізм згортання крові	
9.3. Захисна роль системи згортання крові в порожнині рота	
9.4. Лабораторна робота	
9.5. Природні антикоагулянти	

9.6. Фібриноліз

9.7. Лабораторна робота

9.8. Регуляція судинно-тромбоцитарного гемостазу,  
згортання крові та фібринолізу

9.9. Лабораторна робота

Тестові питання для самоконтролю.....	90
Відповіді на запитання та тести.....	96
Література.....	97

## БІОФІЗИЧНІ ТА ФІЗІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ

Система крові – це кров, що циркулює, органи кровотворення, кроворуйнування та регуляції.

Кров – рідка сполучна тканина внутрішнього середовища, що знаходиться в замкненій кровоносній системі та постійно циркулює завдяки діяльності серця та кровоносних судин. Вона є одним із видів тканин внутрішнього середовища організму. Останнє представлено тканинною рідиною (інтерстиціальною), лімфою та кров'ю, склад та властивості яких тісно пов'язані між собою. Проте дійсно внутрішнім середовищем організму є інтерстиціальна рідина, адже вона контактує з клітинами організму. Кров, безпосередньо стикаючись з ендокардом та ендотелієм судин, забезпечує їхню життєдіяльність. Вона деякою мірою через тканинну рідину втручається в роботу всіх без винятку органів і тканин. Проте слід зазначити, що судинна стінка безпосередньо впливає на склад і властивості крові, оскільки виділяє в неї гормони та різні біологічно активні речовини – ферменти, пептиди, простагландини, лейкотрієни та багато інших.

### 1. Основні функції крові.

Основними функціями крові є транспортна, захисна та регуляторна. Усі решта численних функції, що належать крові, є похідними від вищезгаданих.

**Транспортна функція** – кров переносить необхідні для життєдіяльності органів і тканин різноманітні речовини, гази і продукти обміну. Багато речовин переносяться кров'ю в незмінному вигляді, деякі вступають у нестійкі сполуки з різними білками. Завдяки транспорту здійснюється дихальна функція крові, що зумовлює перенесення газів, їхній перехід з крові в легені та тканини і назад. Кров переносить поживні речовини, продукти обміну, гормони, ферменти, пептиди, солі, кислоти, луги, мікроелементи та багато інших речовин. З транспортною функцією пов'язана і секреторна – виділення з організму води (завдяки функції нирок та потових залоз) та непотрібних чи надлишкових речовин.

**Захисна функція крові** різнопланова. З наявністю в крові білих кров'яних тілець (лейкоцитів) пов'язаний специфічний (імунітет) та неспецифічний (головним чином фагоцитоз) захист організму. В крові знаходяться всі компоненти такої захисної системи як система комплементу, що відіграє важливу роль як у специфічній, так і в

неспецифічній системі захисту. До захисних функцій крові належить збереження під час циркуляції її рідкого стану та зупинка кровотечі (гемостаз) у випадку порушення цілісності кровоносної судини. Наявність у мембранах формених елементів крові ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази та інших) забезпечує підтримання відповідного рівня процесів перекисного окислення ліпідів, що впливає на функціональну активність різних тканин та органів.

**Регуляторна функція крові** – це участь у гуморальній регуляції діяльності організму, що пов'язане з знаходженням у циркуляцію гормонів, біологічно активних сполук, продуктів обміну. Завдяки цій функції спостерігається збереження сталості кислотно-лужної рівноваги, регуляція гемопоезу та перебіг інших фізіологічних процесів.

Усі вищезгадані функції крові найтіснішим чином пов'язані між собою та невід'ємні одна від одної.

### **Система крові і стоматологічні проблеми.**

Система крові - один із найчутливіших індикаторів, який відображає стан організму. Відхилення констант може служити діагностичною ознакою низки хвороб. При хворобах крові різною мірою ушкоджується і слизова оболонка рота.

Взаємозв'язок слизової оболонки рота з органами кровотворення закладений ще в ембріогенезі. Слизова оболонка формується в ембріона до 12-го дня, є не тільки анатомічним утвором, але виконує функцію кровотворного органа. По мірі розвитку плоду ця функція переходить до печінки, селезінки та кісткового мозку. Тільки на 3-му місяці ембріонального розвитку мезенхімальне кровотворення повністю зникає, а на 7-й місяць внутрішньоутробного життя кістково-мозкове кровотворення стає основним. Єдність джерела розвитку сполучної тканини та кровотворних органів (мезодерма) пояснює скупчення лейкоцитів насамперед у тканинах та органах, що багаті на строму. До них належить шкіра з підшкірною клітковиною та слизова оболонка порожнини рота.

Патологічні процеси на різних ділянках слизової оболонки рота нерідко стають первинними ознаками ушкодження кровотворної системи, що змушує хворих звертатися до стоматологів. Обстежуючи таких хворих, лікар повинен звернути увагу на колір слизової оболонки рота (блідий, блідо - жовтий, темно – червоний, синюшний), на стан ясен (почервоніння, тріщини, афтозні висипи, іноді гладенький блискучий язик з атрофованими сосочками), слизової оболонки інших



відділів рота, мигдалика. На слизовій оболонці можуть бути численні різних розмірів крововиливи. При тяжких ушкодженнях кровотворної системи в ротовій порожнині та на мигдалику розвиваються некротичні зміни. Хворі можуть скаржитись на відчуття пекучості кінчика язика.

Такі прояви не є специфічними, вони не характерні для окремих захворювань крові, але вказують на прихований патологічний процес в організмі. У таких випадках клінічне обстеження стоматологічних хворих необхідно доповнити дослідженнями, серед яких найважливіше місце займають клініко-фізіологічні аналізи крові. Результати цих аналізів дають інформацію про стан всього організму та нерідко допомагають пояснити симптоми, які проявляються з ротовій порожнині при захворюваннях крові. Дослідження крові - це завдання відповідної лабораторії, але лікар повинен знати, яке саме дослідження треба провести для виявлення певної хвороби.

## 2. Кількість крові в організмі

Кількість крові в людини складає від 6 до 8% від маси тіла. У середньому це дорівнює 4-6 літрам. У жінок крові приблизно на 1,0-1,5 літра менше ніж у чоловіків. У новонароджених загальна кількість крові досягає 15% (11-20%) від маси тіла. До кінця 6 місяців маса крові складає в середньому 11-12% від маси тіла і навіть до кінця першого року життя вона складає близько 10%. Лише у віці 11-12 років кількість крові в дитини стає такою ж самою у відсотковому значенні, як і в дорослих. У хлопчиків загальна кількість крові дещо більша, ніж у дівчаток.

У стані спокою об'єм циркулюючої крові постійний, незважаючи на вживання води та всмоктування її зі шлунка й кишечника. Це пояснюється суворим балансом між надходженням та виділенням води з організму. Нормальний об'єм циркулюючої крові називається нормоволемією. Зменшення кількості циркулюючої крові (спостерігається при крововтратах, тяжкому фізичному навантаженні, роботах у жарких цехах та надмірному потовиділенні) визначається як гіповолемія. Збільшення, яке відбувається за припливу дуже великої кількості рідини, гіперволемія.

Близько 2/3 крові знаходиться у венах, 1/3 – в артеріях. Оскільки кількість крові, що надходить до серця, має дорівнювати кількості крові, що відтікає з нього, то стає ясно, що 1/3 крові вилучена з кровообігу. Ця кров дістала назву *депонованої*.



Об'єм депонованої крові в дорослої людини може доходити до 1,5-2,0 літрів. До органів депо належить селезінка, печінка, кишечник, легені та підшкірні судинні сплетення. Скорочення селезінки забезпечує надходження у кровоток за короткий проміжок часу до 200-300 мл крові. Її не випадково часто називають депо крові першого порядку у наслідок того, що вона першою реагує викидом крові у разі необхідності.

Депонована кров відрізняється своїм складом – у ній міститься більше еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів і може бути збільшена концентрація білка. Об'єм депонованої крові може змінюватись. При його зменшенні відбувається збільшення кількості циркулюючої крові: це спостерігається при м'язовому навантаженні, підвищенні температури зовнішнього середовища та температури тіла, за недостатності кисню в тканинах (підйманні на велику висоту), кровотечах, вагітності, ін'єкції адреналіну.

У стані спокою об'єм циркулюючої крові постійний. Розподілення крові в депо: в селезінці - до 16%, у печінці – до 20%, у судинах шкіри – до 10% від загальної кількості крові.

### 3. Склад крові

Кров складається з рідкої частини – плазми та клітинних (формених) елементів (еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів). Між плазмою та форменими елементами існують певні співвідношення – гематокритне число. Відповідно до нього об'єм клітин крові людини складає 36-48%, решта (64-52%) припадає на плазму. Для характеристики гематокритного числа звичайно вказують лише об'єм щільної частини крові. У чоловіків він більший (40-48%), ніж у жінок (36-44%). Гематокритне число капілярної крові в середньому дорівнює 32%.

У дитини співвідношення інші. У перший день після народження гематокритне число може досягати 55-60%, що зумовлено високим умістом числа еритроцитів у новонародженого. Надалі воно зменшується: до 5-8 дня відповідно 50-55%, а до кінця першого місяця життя - 40-45%. У віці 1 рік воно складає до 35%. До моменту статевого дозрівання досягає норми дорослого, проте в дівчат дещо менше, ніж у хлопців.

#### 3.1. Плазма крові

Рідка частина крові – плазма – становить собою жовтуватого кольору дещо опалесценіну рідину, до складу якої входять вода, різні солі (електроліти), білки, жири, вуглеводи, продукти обміну речовини.

ферменти, вітаміни та розчинні в ній газів. У плазмі до 90% води, 7-8% білка, 1,1% інших органічних речовин і до 0,9% неорганічних компонентів.

Склад плазми відносно сталий і багато в чому залежить від уживання їжі, води і солей. У той же час концентрація глюкози, білків, усіх катіонів, хлору, бікарбонатів утримується на більш-менш постійному рівні і лише на короткий час може виходити за межі норми. Уміст інших складових елементів плазми – фосфатів, сечовини, сечової кислоти, нейтрального жиру може змінюватись у досить широких межах, не викликаючи розладів функцій організму.

Розчини, що мають однаковий із кров'ю осмотичний тиск, отримали назву ізотонічних, або фізіологічних. До таких розчинів для теплокровних тварин та людини належать 0,9% розчин хлориду натрію та 5% розчин глюкози. Розчини, що мають більший осмотичний тиск, ніж кров, називаються гіпертонічними, а менший – гіпотонічними. Через відсутність колоїдів (білків) сольові розчини не здатні на тривалий час затримувати воду в організмі і вона швидко виводиться нирками, а також переходить у тканини. Ось чому в клінічній практиці застосовують колоїдні розчини як кровозамінники.

### 3.2. Білки плазми крові

Білки плазми крові складаються з альбумінів, глобулінів і фібриногену.

**Альбуміни** – це білки з відносно малою молекулярною масою – близько 70000 Д, їх близько 4-5%.

**Глобуліни** – це макромолекулярні білки (до 45 000 Д), їхня кількість - до 3%.

**Фібриноген** має молекулярну масу до 340 000 Д, на його частку припадає 0,2-0,4 %.

У новонародженої дитини вміст білків складає 5-6%, у недоношених – 4-5% від маси плазми. До кінця першого місяця життя кількість білка навіть зменшується й знаходиться в межах 4,5-5,0%. Надалі постійно збільшується й у віці 3-4 років наближається до норми дорослих. Уміст альбумінів у новонароджених знижений (3,0-3,8%). У перші дні життя дитини підвищений вміст  $\gamma$ -глобулінів, оскільки вони переходять від матері через плаценту. Проте вже у 3-4 місяці їхній вміст навіть стає нижчим.

Функції білків плазми досить різноманітні. Альбуміни визначають онкотичний тиск плазми, беруть участь у транспортуванні кров'ю різноманітних речовин (наприклад, білірубину, солей важких металів,

жирних кислот, фармакологічних препаратів). Вони є основним резервом амінокислот, беруть участь у синтезі білків. Глобуліни беруть участь у підтриманні захисних функцій крові (гуморального імунітету як антитіла, системи комплементу, згортання крові, фібринолізу). Крім того, глобуліни забезпечують буферні властивості крові, беруть участь у транспортуванні жироподібних та водорозчинних речовин.

Білкам належить важлива роль у процесах репарації, росту та розвитку різних клітин організму, в утворенні тканинної рідини, лімфи, сечі, всмоктування води.

#### 4. Фізико-хімічні властивості крові

**4.1. Колір крові** визначається наявністю в еритроцитах особливого білка – гемоглобіну. Артеріальна кров характеризується яскраво-червоним забарвленням, що залежить від умісту в ній гемоглобіну, насиченого киснем (оксигемоглобіном). Венозна кров має темно-червоне із синюватим відтінком забарвлення, що пояснюється наявністю в ній відновленого гемоглобіну. Чим орган активніший, чим більше гемоглобін віддає кисню тканинам, тим більше темною виглядає венозна кров.

**4.2. Густина крові** коливається у вузьких межах від 1,058 до 1,062 і залежить від умісту в ній формених елементів, білків, ліпідів. У жінок відносна щільність крові дещо нижча, ніж у чоловіків. У новонароджених у порівнянні з дорослими збільшена кількість еритроцитів і тому щільність їхньої крові коливається в межах 1,060-1,080. Проте вже через два тижні цей показник наближається до норми дорослих людей.

**4.3. В'язкість крові** визначається відповідно до в'язкості води і відповідає 4,5-5,0 (якщо в'язкість води прийняти за одиницю). Залежить в'язкість від умісту в ній формених елементів (головним чином еритроцитів) і білків плазми. В'язкість венозної крові дещо більша, ніж артеріальної. Вона зростає також при звільненні депо, при посиленому білковому харчуванні. Це несприятлива ознака для людей, хворих на атеросклероз, а також тих, що схильні до ішемічної хвороби мозку та серця.

В'язкість крові у чоловіків дещо більша, ніж у жінок. У новонароджених вона досягає величин 10-14, на 5-6 день народження дорівнює в середньому 8,0, а до місячного віку - 4,0- 5,0.

### 4.3.1 Лабораторна робота

**Тема:** В'язкість крові.

**Матеріальне та методичне забезпечення:** В'язкозиметр ВК-4, скляний циліндр, скляні кульки, секундомір, лінійка, кров.

**Завдання 1.** *Визначити в'язкість крові в'язкозиметром ВК-4.*

Промити скляні наконечники спиртом, опустити кінець однієї піпетки в дистильовану воду і засмоктати її до позначки "0". Закрити кран першої піпетки. Засмоктати кров у другу піпетку до позначки "0".

Відкрити крани і засмоктати кров до позначки "1". Визначити відстань, пройдену водою і кров'ю.

Дослід зробити три рази і знайти середнє значення, дані занести у протокол

#### Література

1. Ливенцев Н.М. Курс фізики.- М.,1978. -С.26-31.
2. Ремизов А.Н. Курс фізики.-М.,1982.-С.162-163, 1987.-С.169-177.

**4.4. Осмотичний тиск крові** - це сила, що дозволяє переходити молекулам води через напівпроникну перетинку з менш концентрованого в більш концентрований розчин. Він знаходиться на відносно постійному рівні – 7,3-7,6 атм.

Осмотичний тиск крові залежить в основному від розчинених у ній низькомолекулярних сполук, головним чином, солей. Близько 95% загального осмотичного тиску припадає на частку неорганічних електролітів, із них 60% - на частку хлориду натрію. Осмотичний тиск у крові, лімфі, тканинній рідині, тканинах приблизно однаковий і сталий. Навіть якщо в кров потрапляє значна кількість води чи солі, то й у цих випадках осмотичний тиск суттєво не змінюється. За надлишкового надходження води у кров вона швидко виводиться нирками, а також переходить у тканини й клітини, що відновлює початкову величину осмотичного тиску. Якщо ж у кров потрапляє підвищена концентрація солі, нирки починають посилено її виводити, оскільки в судинне русло переходить вода з тканинної рідини. На осмотичний тиск невеликою мірою можуть впливати продукти перетравлювання білків, жирів і вуглеводів.

Підтримання сталості осмотичного тиску відіграє важливу роль у життєдіяльності клітин.

**4.5. Онкотичний тиск** є частиною осмотичного і залежить від умісту макромолекулярних сполук (білків) у розчині. Хоча концентрація білків у плазмі крові досить велика, загальна кількість молекул через їхню велику молекулярну масу відносно мала, завдяки

чому онкотичний тиск не перевищує 25-30 мм рт. ст. Онкотичний тиск більшою мірою залежить від альбумінів (на їхню частку припадає до 80% онкотичного тиску), що пов'язано з відносно малою молекулярною масою і великою кількістю молекул у плазмі.

Онкотичний тиск відіграє важливу роль у регуляції водного обміну. Чим більша його величина, тим більше води затримується в судинному руслі і тим менше її переходить у тканини, і навпаки. Онкотичний тиск не лише впливає на утворення тканинної рідини чи лімфи, але й регулює процеси утворення сечі, а також усмоктування води в кишечнику. Якщо концентрація білка в плазмі знижується, що спостерігається при білковому голодуванні, а також при тяжких ураженнях нирок, то виникають набряки, оскільки вода перестає затримуватись у судинному руслі і переходить у тканини.

Онкотичний тиск на момент народження дитини не перевищує 15-18 мм рт. ст. Надалі він поступово зростає й досягає норми дорослих у віці 3-4 років.

**4.6. Реакція крові** визначається концентрацією водневих іонів. Для її оцінки використовують негативний десятичний логарифм концентрації іонів водню, який позначається **pH** і називається водневим показником. pH нейтральної дистильованої води дорівнює 7,0. Якщо pH менше 7,0, то в розчині будуть переважати іони водню над іонами гідроксилу (OH<sup>-</sup>) і таке середовище буде називатись кислим. Якщо pH буде більше 7,0, то середовище виявиться лужним. У нормі pH крові слабо лужне і складає 7,36 (в артеріальній крові – 7,36-7,42, у венозній – 7,26-7,36).

У різних фізіологічних умовах pH крові може змінюватись як у кислий (до 7,3), так і в лужний (до 7,5) бік. У наслідок інтенсивної м'язової роботи в кров людини може надходити впродовж кількох хвилин до 90 г молочної кислоти. Проте pH у цих умовах змінюється дуже мало, що пояснюється наявністю буферних систем крові. Крім того, в організмі сталість pH зберігається за рахунок роботи нирок, легень, що видаляють у кров CO<sub>2</sub>, надлишок кислот.

Сталість pH підтримується буферними системами: гемоглобіновою, карбонатною, фосфатною та білками плазми.

Найпотужнішою є **буферна система гемоглобіну**. На її частку припадає 75% буферної ємності крові. Ця система містить у собі відновлений гемоглобін і калієву сіль відновленого гемоглобіну.

**Карбонатна буферна система** за своєю потужністю займає друге місце. Вона складається з вугільної кислоти, бікарбонатів натрію та калію. При надходженні більш сильної кислоти, ніж вугільна, аніони

сильної кислоти взаємодіють з катіонами натрію й утворюють нейтральну сіль. У той же час іони водню з'єднуються з аніонами  $\text{HCO}_3$ . При цьому виникає малодисоційована вугільна кислота. Під дією ферменту карбоангідрази, що міститься в еритроцитах, вугільна кислота розпадається на воду і  $\text{CO}_2$ . Вуглекислий газ виділяється легенями та змін реакції не спостерігається.

**Фосфатна буферна система** утворена дигідрофосфатом натрію та гідрофосфатом натрію. Перше з них поводить себе як слабка кислота, друге – як сіль слабкої кислоти. Якщо у кров потрапляє більш сильна кислота, то вона реагує з гідрофосфатом натрію, утворюючи нейтральну сіль і збільшуючи кількість дигідрофосфату натрію. Його надлишкова кількість буде видалятися із сечею.

**Білки плазми крові** відіграють важливу роль буфера, оскільки мають амфотерні властивості, завдяки чому в кислому середовищі поведуться як основи, а основному – як кислоти.

Основні солі слабких кислот, що містяться у крові, утворюють так званий лужний резерв крові. Його величина визначається за тією кількістю вуглекислоти, яка може бути зв'язана у 100 мл крові при напруженні  $\text{CO}_2$ , що дорівнює 40 мм рт. ст.

Постійне співвідношення між кислотними та лужними еквівалентами дозволяє говорити про **кислотно-лужну рівновагу крові**.

Кислотно-лужний стан характеризують наступні показники (параметри): актуальний рН, парціальна напруга  $\text{CO}_2$ , актуальний бікарбонат крові, стандартний бікарбонат крові, буферні основи крові, надлишок буферних основаній.

**Актуальний рН** – фактичне значення негативного логарифму концентрації іонів  $\text{H}^+$  плазми артеріальної крові, яку виміряли при  $38^\circ$  Норма 7,35 – 7,45.

**Парціальна напруга  $\text{CO}_2$**  – парціальний тиск  $\text{CO}_2$  над кров'ю, яка знаходиться у рівновазі з розчиненим  $\text{CO}_2$  в артеріальній крові при  $38^\circ$ . Норма в середньому 40 мм.рт.ст. Відхилення 35-45 мм.рт.ст. При патології 10-130 мм.рт.ст. При затримці дихання може бути 90 мм.рт.ст. При довільної гіпервентиляції – 20 мм.рт.ст.

**Актуальний бікарбонат крові** – концентрація бікарбонатного аніона при фактичному стані плазми артеріальної крові в кровеносному руслі. Раніше показник називався “лужний резерв” крові. Норма 22-25 ммоль/л.

**Стандартний бікарбонат крові** – концентрація бікарбонатного аніона у плазмі крові при стандартних умовах (повне насичення



гемоглобіну киснем, рівновагі с газовим середовищем, яка має  $P_{CO_2}$  40 мм.рт.ст. і  $38^{\circ}$ . У здорової людини дорівнює показникам актуального.

**Буферні основи крові** – загальна сума концентрації усіх аніонів крові, володіючих буферними властивостями при стандартних умовах (див.вище). Норма 46 – 52 ммоль/л.

**Надлишок буферних основаній (НБО)** – найбільш важливий метаболічний параметр кислотно-лужного стану крові. Характеризує різницю між фактичною величиною буферних основаній крові, знайдених у досліджуємого, і їх значенням в стандартних умовах. Знаходиться за номограмами. Якщо число буферних основаній в досліджуємой крові більше стандартного, то параметр НБО позначається знаком "+", якщо менше – знаком "-" і називається дефіцитом буферних основаній. Норма от -2 до +2. В умовах патології коливання від -30 до +30.

Захищеність крові буферними системами все ж не завжди може протистояти зміні кислотно-лужної рівноваги. Якщо виникає зсув активної реакції в кислий бік, то цей стан називається ацидозом, у лужний – алкалозом. Як показують результати експериментів та клінічні спостереження, крайні значення рН, що сумісні з життям – 7,0 та 7,8.

Відразу ж після народження в дитини виявляється виражений ацидоз – рН відповідає 7,13 - 7,23, що пов'язане з утворенням недоокислених продуктів обміну в крові новонародженого. Наслідком ацидозу є відносно низька величина лужного резерву крові. Протягом уже перших годин життя дитини ацидоз постійно зменшується і на 3-5 добу після народження рН дорівнює нормам для дорослої людини.

#### **4.6.1. Лабораторна робота**

**Тема:** Фізико - хімічні показники крові.

**Матеріальне та методичне забезпечення.** Скарифікатор, піпетки для дослідження крові, розбавники крові, прилад Панченкова, пробірки, центрифуга, кров.

**Завдання 1.** *Техніка взяття крові для аналізу (тут і надалі всі дослідження крові виконуються в гумових руковичках).*

Безіменний палець руки (мочки вуха) обтерти ватою, змоченою спиртом. Стерильним скарифікатором уколоти м'якоть пальця (мочки вуха). Першу краплю крові витерти сухою ватою. В другу обережно (без бульбашок) набрати кров до відповідної мітки. Для цього потрібно помістити піпетку (яку саме - в залежності від дослідження) в повну



краплю крові. Кінчик піпетки обтерти сухою ватою та залежно від характеру дослідження проводити необхідні маніпуляції з кров'ю.

**Завдання 2.** *Визначити осмотичну резистентність еритроцитів*

У штатив помістити 10 пробірок та пронумерувати. Гіпотонічні розчини розлити по 1,0 мл у відповідні пробірки (концентрації хлориду натрію від 0,6 до 0,15 % із різницею в 0,05 % у кожній пробірці). У кожну пробірку додати по одній краплі крові досліджуваного. Обережно змішати та залишити на 15 хв. при кімнатній температурі. Після цього пробірки центрифугувати при 1500 об/ хв. протягом 5 хвилин. Визначити межі осмотичної резистентності еритроцитів.

**Завдання 3.** *Визначити швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).*

Промити капілярну піпетку Панченкова 5 % розчином лимонно – кислого натрію. Набрати цього розчину до відмітки 75 / 25 мм<sup>3</sup> та за допомогою гумової груші видути його на годинникове скло.

Обробити палець, проколоти шкіру та набрати кров до відмітки 100 мм. Кров видути на годинникове скло та змішати з розчином лимонно – кислого натрію в співвідношенні 1:4. Заповнити піпетку одержаною сумішшю точно до відмітки "К" та помістити в штатив Панченкова строго вертикально рівно на 1 годину. Через годину визначити в мм висоту стовпчика плазми над форменими елементами, що осіли.

### Література

1. Нормальна фізіологія: Підручник /за ред. В.І. Філімонова -К.: Здоров'я, 1994.-608 с.
2. Общий курс физиологии человека и животных : В 2 кн./под ред. А.Д. Ноздрачева.-М.: Высшая школа., 1991.
3. Руководство по гематологии: В 2 т. /Под редакцией А.И. Воробьева.-М.: Медицина, 1985.
4. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи: Навч. посібник / Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. -Львів: Світ, 2001.- 176 с.
5. Посібник з нормальної фізіології / Под ред. В.Г.Шевчука, Д.Г.Наливайка. – К.: Здоров'я, 1995. – С. 106-113.

### 5. Формені елементи крові

Усі формені елементи крові – еритроцити, лейкоцити, тромбоцити – утворюються в кістковому мозку з єдиної стовбурової клітини. Але, незважаючи на це, вони виконують різні специфічні функції. У той же час, спільність походження наділила їх і спільними властивостями. Так, усі формені елементи, незалежно від їхньої специфіки, беруть участь у

транспортуванні різноманітних речовин, що виконують захисні та регуляторні функції.

## 5.1. Еритроцити

### 5.1.1. Форма та розміри еритроцитів

Еритроцити, або червоні кров'яні тільця (диски), у крові здорової людини можуть знаходитись у вигляді декількох форм: дискоцит (дископодібна форма, нормальний подвійно ввігнутий еритроцит), ехіноцит (у вигляді морського їжака з різним ступенем вираженості зубчастих відростків), книзоцит (здавлений з різних боків), сфероцит (сферичної форми), тороцит (напівкруглої форми, з тонким центром). Основна форма еритроцитів - дискоцит (до 76%).

Припущення про те, що подвійноввігнутий диск краще пристосований до насичення киснем, не отримало експериментального підтвердження. Проте об'єм, що відповідає диску, має в 1,7 раза більшу поверхню, ніж такий самий об'єм, що відповідає сфері й може помірно змінюватись без розтягнення мембрани клітин. Без сумніву, форма подвійноввігнутої лінзи, збільшуючи поверхню еритроцита, забезпечує транспорт більшого об'єму різних речовин. Крім того, така форма дозволяє еритроцитам закріплюватись у фібриновій сітці при утворенні тромбу. Але, мабуть, найголовніше в тому, що така форма забезпечує проходження еритроцита через капіляри. При цьому еритроцити перекручуються в середньо-вузький капіляр.

Мінливі й розміри еритроцитів. Їхній діаметр у нормі дорівнює 7,0-7,7 мкм, товщина - 2 мкм, об'єм - 76-100 мкм, площа поверхні - 140-150 мкм<sup>2</sup>. Такі еритроцити називають **нормоцитами**. Еритроцити, що мають діаметр менше 6,0 мкм, мають назву **мікроцити**, якщо діаметр перевищує норму, то такі еритроцити називають **макроцитами**.

*Кубова Ірина - Іхтоса*

#### 5.1.1.1. Лабораторна робота

**Тема:** Визначення розмірів еритроцитів з допомогою дифракції лазерного випромінювання.

**Матеріальне та методичне забезпечення:** Гелій - неоновий оптичний квантовий генератор, мазки крові, лінійка, міліметровий папір.

**Теоретичне обґрунтування теми.** Із законів оптики відомо, що в однорідному середовищі світло поширюється прямолінійно. Якщо в темному приміщенні на шляху паралельного пучка світла поставити будь-який предмет, розміри якого значно перевищують довжину світлових хвиль, то на екрані ми одержимо чітку геометрично правильну тінь цього предмета.

Якщо цей предмет замінити тонкою дротиною чи ниткою, то в центрі екрана, де повинна бути тінь, виникає світла смуга, а по обидва боки від неї – ряд темних світлих смуг, яскравість яких поступово зменшується. З цього можна зробити висновок, що світло огинає тонку дротину чи нитку, виникає явище дифракції світла і закон прямолінійного поширення його порушається. Нитка чи дротина розділяє пучок світла на 2 пучки, які огинають її і, накладаючись один на одного, інтерферують. Тому на екрані ми одержуємо інтерференційну картину – ряд темних і світлих смуг, що чергуються. Аналогічну картину ми можемо одержати за допомогою дифракційної ґратки, а також від маленьких круглих отворів, діаметр яких сумісний із довжиною світлової хвилі. В останньому випадку ми одержуємо дифракцію променів. У центрі екрана збираються світлові промені з оптичною різницею ходу хвиль, що дорівнює нулю, тому вони завжди підсилюють один одного. Виникає так званий центральний максимум світла. Далше від центрального максимуму знаходяться кільця, оптична різниця ходу променів яких буде дорівнювати непарному і парному числу півхвиль і світлові хвилі будуть послаблювати або посилювати одна одну. Тому на екрані одержуємо темні та світлі кільця, що чергуються. Перше темне кільце буде в тому місці екрана, для якого оптична різниця ходу хвиль дорівнює  $\frac{1}{2}$  (мінімум першого порядку). Світле кільце буде знаходитись у тому місці на екрані, куди промені прийдуть із різницею ходу – 2, рівною парному числу півхвиль (максимум першого порядку). Різниця ходу для всіх наступних світлих кілець буде відповідно дорівнювати 4 (максимум другого порядку), 6 (максимум третього порядку) і т.д.

Аналогічне явище виникає на екрані, коли монохроматичне світло проходить через шар монодисперсних частинок, діаметри яких порівнянні або менші за довжину світлової хвилі. До таких частинок належать еритроцити, розмір яких порівнянний із довжиною когерентного випромінювання гелій - неоновому лазера. Технічні методи вимірювання таких частинок є складною задачею. Вона може бути успішно розв'язана за допомогою дифракційного методу вимірювання з досить високою точністю. Таким методом можна

вимірювати і розміри еритроцитів у монохроматичному, когерентному світлі.

Монохроматичний пучок променів від оптичного квантового генератора попадає на еритроцит радіусом  $r$ , дифрагує на ньому і на екрані дає дифракційну картину, що знаходиться на відстані  $L$  від еритроцита. При цьому на екрані з'являються концентричні кільця – дифракційних максимумів і мінімумів. Але дифракційна картина від одного еритроцита буде дуже слабкою. Для її підсилення в площині  $S$  у місці, де знаходився один еритроцит, розміщуємо мазок із моношаром еритроцитів. Більшість еритроцитів у моношарі мазка буде давати однакові дифракційні картини, що накладаються одна на одну, і тоді на екрані отримаємо чітку дифракційну картину.

Хаотичність розподілу еритроцитів на моношарі мазка крові визначає можливість систематичного інтерференційного ефекту між світловими пучками, що дифрагують на різних еритроцитах. Тому, якщо пучок когерентного лазерного випромінювання попадає на  $N$  частинок, то контраст дифракційної картини підсилюється в  $N$  раз, але не змінює своєї структури. Найбільша частина світлового потоку (84%) припадає на центральний нульовий максимум. Умови спостереження дифракційної картини еритроцитів повинні задовольняти вимоги, що  $L \gg \frac{2r^2}{\lambda}$ . При цьому відстань від мазка до екрана повинна бути 20-30 см.

**Завдання 1.** Помістити мазок у штатив, включити лазер і добитися чіткої дифракційної картини. Виміряти відстані від центра нульового максимуму до першого, другого і т.д. мінімуму та максимумів ( $l_1, l_2, l_3, l_4$  і т.д.).

Підставити значення  $L$  та  $l_1$  в нижченаведені формули і визначити радіус еритроцита, враховуючи, що довжина хвилі = 632,8 нм.

Для першого мінімуму:  $r_1 = 0,61 \lambda \cdot (\sqrt{L^2 + l_1^2}) / l_1$

Для першого максимуму:  $r_2 = 0,81 \lambda \cdot (\sqrt{L^2 + l_2^2}) / l_2$

Для другого мінімуму:  $r_3 = 1,12 \lambda \cdot (\sqrt{L^2 + l_3^2}) / l_3$

Для другого максимуму:  $r_4 = 1,33 \lambda \cdot (\sqrt{L^2 + l_4^2}) / l_4$

Знайти середнє значення радіуса еритроцита

### Література

1. Ливенцев Н.М. Курс фізики.-М.,1978.
2. Ремизов А.Н. Курс фізики.-М.,1987.
3. Лабораторний практикум по біофізиці.- Полтава,2002 / Доценко В.І., Лазарович В.Г., Пилипченко В.І., Чайка О.М.-167 с.

### 5.1.2. Мембрана еритроцитів та її властивості

Еритроцити оточені плазматичною мембраною, що володіє вибірковою проникністю для газів, води, аніонів, іонів. Через неї майже не проходять більшість катіонів і вона зовсім не пропускає білків. Вона несе інформацію про групи крові та тканинні антигени.

Якщо клітинна мембрана еритроцитів порушується, то клітина набуває сферичної форми і може гемолізуватися. При цьому в плазму виходить її вміст (гемоглобін) і кров набуває лакового кольору. В штучних умовах гемоліз еритроцитів може бути викликаний, якщо їх помістити у гіпотонічний розчин. Верхня (мінімальна) межа осмотичної стійкості еритроцитів складає 0,42-0,48% хлориду натрію. Повний же гемоліз настає при 0,3-0,40% хлориду натрію (максимальна межа). Гемоліз може бути викликаний хімічними агентами, отрутою комах і змій. При сильному струшуванні ампули з кров'ю також спостерігається гемоліз (механічний). Він може спостерігатись у хворих із протезами клапанів серця й судин. Іноді він може бути термічний (перегрівання крові, її заморожування та відтавання). Виникає також при переливанні крові.

У новонародженої дитини і навіть у грудних дітей верхня межа осмотичної стійкості підвищена - 0,48-0,50% хлориду натрію, нижня – знижена і дорівнює 0,24- 0,32% хлориду натрію.

Мембрана еритроцитів на поверхні несе негативний заряд, завдяки чому еритроцити відштовхуються один від одного. Якщо негативний заряд зменшується, що може бути пов'язане з адсорбцією позитивно заряджених білків чи катіонів, то створюються сприятливі умови для склеювання еритроцитів між собою. В цьому випадку еритроцити склеюються, утворюючи так звані монетні стовпчики. Якщо це явище спостерігається в організмі, то в'язкість крові зростає, що може створювати сприятливі умови для внутрішньосудинного згортання крові, а також підвищення кров'яного тиску. Більш того, такі монетні стовпчики, застряючи в капілярах, перешкоджають нормальному кровопостачанню клітин, тканин і органів.

Якщо кров помістити у пробірку, перед цим додавши в неї речовину, яка перешкоджає згортанню, то через деякий час можна побачити, що вона розділяється на два шари: верхній – складається з плазми, а нижній становить собою формені елементи, головним чином, еритроцити. Ця реакція отримала назву **швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)**.

Величина ШОЕ залежить від віку та статі. У чоловіків вона дорівнює 1-10 мм/год., у жінок – 2-15 мм/год., у людей похилого віку обох статей - до 15-20 мм/год. У новонароджених ШОЕ дорівнює 1-2 мм/год., що в значною мірою пов'язане з низькою концентрацією глобулінів та фібриногену, а також із високим вмістом еритроцитів. Починаючи з другого місяця після народження, ШОЕ трохи зростає і в грудному віці дорівнює 3-4 мм/год. Уже до кінця першого року життя незалежно від статі дитини ШОЕ приблизно відповідає нормам дорослих людей і надалі до статевого дозрівання коливається від 4 до 10 мм/год. У дівчат із появою менструацій ШОЕ може досягати 15 мм/год.

Найбільше сприяє ШОЕ білок фібриноген. При підвищенні його концентрації понад 3,0 г/л ШОЕ підвищується. Зменшення ШОЕ часто спостерігається при підвищенні рівня альбумінів. При зростанні гематокритного числа ШОЕ знижується (при поліцитемії), а при його зменшенні – збільшується (анемія).

ШОЕ різко збільшується під час вагітності, коли вміст фібриногену в плазмі різко підвищується. Збільшення ШОЕ спостерігається за наявності патологічних процесів (запалення, інфекцій, опіків та інших). Величина ШОЕ більшою мірою залежить від властивостей плазми, ніж еритроцитів.

### 5.1.3. Кількість і склад еритроцитів

У нормі число еритроцитів дорівнює  $4,0-5,0 \times 10^{12}/л$ . У жінок еритроцитів менше, ніж у чоловіків, - не більш  $4,5 \times 10^{12}/л$ . Під час вагітності число еритроцитів може досягати 3,5 і навіть  $3,2 \times 10^{12}/л$ . Це вважають нормою.

Збільшення кількості еритроцитів називається еритроцитозом. Він виникає при гіпоксії і, як компенсаторна реакція, спостерігається у жителів гір. Виражений еритроцитоз виникає при захворюванні системи крові – поліцитемії. Зменшення числа еритроцитів називається еритропенією. Найчастіше це характерне для анемії (недокрів'я).

У складі еритроцитів особливе місце займає гемоглобін. Це білок хромопротейд із молекулярною масою 68800 Д. Складається з білкової (глобін) і залізовинної (гем) частин. На одну молекулу глобіну припадає 4 молекули гему.

У крові здорової людини вміст гемоглобіну коливається в межах від 120 до 160 г/л. У жінок рівень гемоглобіну дещо нижче (до 150 г/л), ніж у чоловіків (до 160 г/л). У вагітних вміст гемоглобіну може падати до 110 г/л. У жителів гір на висоті 2000 метрів кількість гемоглобіну в



середньому на 10 г/л, а на рівні 3000 метрів – на 20 г/л більше, ніж на рівнині. При цьому одночасно спостерігається підвищення числа еритроцитів.

У новонародженої дитини число еритроцитів досягає  $7,0 \times 10^{12}/л$ , а гемоглобіну – до 220-240 г/л. Така велика кількість еритроцитів пояснюється тим, що під час пологів організм відчуває стан гіпоксії (оскільки встановлюється зовнішнє дихання, завдяки чому в його крові підвищується вміст еритропоетинів). Однак на 5-7 добу число еритроцитів починає зменшуватися, а на 10 добу – й вміст гемоглобіну у зв'язку з масовим гемолізом еритроцитів (фізіологічна жовтяниця новонароджених). До кінця першого місяця життя число еритроцитів і рівень гемоглобіну в дитини залишаються високим і перевищують норми дорослого: еритроцитів – до  $5,0-5,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобіну – 150-190 г/л. До 2-6 місяця рівень гемоглобіну стає нижчим, ніж у дорослих (100-130 г/л). Аналогічна динаміка характерна й для еритроцитів, кількість яких складає  $3,0-4,5 \times 10^{12}/л$ . Надалі вміст еритроцитів і гемоглобіну може незначно зростати чи падати навіть до статевого дозрівання.

Більша частина гемоглобіну дорослої людини (95-98%) складається із фракції А (від слова *adultus*-дорослий). Від 2 до 3% усього гемоглобіну припадає на фракцію А<sub>2</sub>. В еритроцитах дорослої людини знаходиться так званий фетальний гемоглобін (від латинської *foetus* – плід) чи гемоглобін F<sub>1</sub>, вміст у нормі його не перевищує 1-2%. Гемоглобін А і А<sub>2</sub> виявляється практично в усіх еритроцитах, тоді як гемоглобін F<sub>1</sub> міститься в них не завжди. Останній гемоглобін має більшу спорідненість до кисню, ніж гемоглобін А, що дозволяє тканинам плоду не викликати гіпоксії, незважаючи на відносно низьке напруження кисню у крові. Існує ще багато аномальних видів гемоглобіну (більше 300).

Гемоглобін має здатність утворювати сполуки з киснем – оксигемоглобін – гемоглобін, що приєднав кисень. Відновлений (деоксигенований) гемоглобін – гемоглобін, що віддав кисень. Оксигемоглобін міститься переважно в артеріальній крові, від чого її колір стає яскраво-червоним. У венозній крові до 35% усього гемоглобіну припадає на відновлений. Крім того, у венозній крові 10-20% гемоглобіну зв'язані з СО<sub>2</sub>. Ця сполука отримала назву карбогемоглобін. Сполука гемоглобіну із СО називається карбоксигемоглобіном. Спорідненість гемоглобіну з чадним газом значно вища, ніж із киснем. Ось чому гемоглобін Б, що приєднав СО, не здатний вступати у взаємозв'язок з О<sub>2</sub>. Проте при вдиханні чистого



кисню різко зростає швидкість розпаду карбоксигемоглобіну, чим на практиці користуються при отруєнні чадним газом.

Якщо змінюється ступінь окислення заліза в гемоглобіні (тобто з двовалентного воно стає тривалентним, то утворюється гемоглобін, що має назву **метгемоглобін**. При цьому порушується транспортування  $O_2$  і це може призвести до тяжких наслідків і навіть смерті.

У скелетних та серцевих м'язах знаходиться м'язовий гемоглобін – **міоглобін**. Це дихальний пігмент червоного кольору. Він дуже схожий на гемоглобін, проте киснезв'язувальні властивості міоглобіну значно відрізняються від гемоглобіну. У зв'язку з меншою, ніж у гемоглобіну, щільністю в нього різко зростає спорідненість до кисню. Тому міоглобін винятково пристосований до депонування  $O_2$ . Це має велике значення для постачання м'язів киснем, особливо у випадку довготривалих ритмічних скорочень (жувальні м'язи, серцевий м'яз). Під час діяльності цих м'язів у фазі скорочення відбувається здавлювання капілярів, так, що рух крові крізь тканину в цій фазі практично зупиняється. Саме в цей момент міоглобін є важливим джерелом кисню, бо він зберігає  $O_2$  при розслабленні та віддає його під час скорочення м'язів.

Про вміст в еритроцитах гемоглобіну судять за так званим показником – відносній величині, що характеризує насичення в середньому одного еритроцита гемоглобіном. Інакше це називається **кольоровим показником**. Це відсоткове співвідношення гемоглобіну та еритроцитів. При цьому за 100% гемоглобіну умовно приймається величина, що дорівнює 166,7 г/л, а за 100% еритроцитів –  $5,0 \times 10^{12}/л$ . Якщо в людини вміст гемоглобіну й еритроцитів дорівнює 100%, то кольоровий показник буде дорівнювати 1,0. У нормі цей показник коливається від 0,75 до 1,0. У цьому випадку еритроцити називають **нормохромними**. Якщо кольоровий показник менше 0,7, то такі еритроцити називають **гіпохромними**, більше 1,0 – **гіперхромними**. Гіпо- та гіперхромні еритроцити зустрічаються при анеміях.

#### 5.1.4. Функції еритроцитів

Функції еритроцитів практично повторюють функції крові. **Транспортна** - перенесення кисню та вуглекислого газу, амінокислот, поліпептидів, білків, вуглеводів, ферментів, гормонів, жирів, холестерину, різноманітних біологічно активних сполук, мікроелементів та інших. **Захисна** функція – еритроцити відіграють важливу роль у специфічному захисті (імунитеті) та неспецифічному, у

гемостазі, фібринолізі. **Регуляторна** - регуляція рН крові, іонного складу плазми, водно-солевого обміну, еритропоезу, жовчоутворення.

За допомогою еритроцитів зберігається відносна сталість складу плазми. Це стосується не лише солей, а й білків, глюкози, гепарину та інших.

### 5.1.5. Фізіологія еритропоезу

Еритропоез здійснюється в кістковому мозкові. Клітинні елементи еритропоезу розмножуються занадто швидко. Так, за добу в кістковому мозкові утворюється до  $2 \times 10^{11}$  еритроїдних клітин. Спочатку з'являється ериробласт, який через ряд проміжних стадій дає покоління юних еритроцитів, що отримали назву **ретикулоцити**. З одного ериробласта внаслідок мітозів з'являється від 16 до 32 ретикулоцитів. Еритроцит, що досяг стадії ретикулоцита, ще протягом доби знаходиться в кістковому мозкові, а потім потрапляє у кровоток, де за 50-70 годин перетворюється на молодий еритроцит, або **нормоцит**. У крові здорової людини знаходиться не більше 1% ретикулоцитів. За таким умістом 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.

У кровотоці еритроцити живуть від 60 до 120 діб. Тривалість життя еритроцитів у чоловіків на 10-20 діб більша, ніж у жінок.

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

**5.1.5.1. 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.

Еритропоетини - це глікопротеїд із молекулярною масою 36000 Д. Він діє безпосередньо на клітини попередники еритроїдного ряду і його функції такі: прискорює та посилює утворення еритробластів, збільшує число мітозів клітин еритроїдного ряду, виключає один чи кілька циклів мітотичних поділів, прискорює дозрівання нормобластів та ретикулоцитів, збільшує вихід ретикулоцитів із кісткового мозку в загальний кровоток, посилює синтез гемоглобіну.

Для росту кровотворних клітин необхідні також й інші цитокіни – це інтерлейкіни (IL), зокрема, IL -1 і IL -3. До регуляторів еритропоезу належать також такі цитокіни як ростостимулюючі, колонієстимулюючі та колонієутворюючі фактори.

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

#### **5.1.5.2.1. Мікроелементи.**

**Залізо.** Для нормального еритропоезу за добу потрібно до 25 мг заліза. Воно надходить до кісткового мозку в основному при руйнуванні еритроцитів. Дорослій людині для здійснення еритропоезу необхідно, щоб із їжею та водою надходило не менше 12-15 мг заліза за добу. Проте, із цієї кількості в кишечнику всмоктується не більше 1 мг, що компенсує втрати заліза з калом, сечею та шкірою, яка злущується. Залізо відкладається в різних органах і тканинах, головним чином, у печінці, селезінці. Це так зване депо заліза. Якщо в організм надходить мало заліза, то розвивається залізодефіцитна анемія.

Усмоктуванню заліза в кишечнику сприяє аскорбінова кислота. У слизовій кишечнику міститься переносник заліза – трансферин – який вступає у зв'язок із залізом. Трансферин постачає залізо клітинам, що мають трансферинові рецептори. На зрілих еритроцитах їх немає, але їх багато на еритроблестах та ретикулоцитах. У цих клітинах залізо використовується для синтезу гемоглобіну. У клітинах залізо з'єднується з білком феритином. Він міститься практично в усіх тканинах і зберігає залізо в клітині. Залізо в поєднанні з феритином може бути перенесене безпосередньо від клітин зберігання до клітин - попередників еритроцитів.

**Мідь.** Безпосередньо засвоюється в кістковому мозкові і бере участь у синтезі гемоглобіну. Якщо мідь відсутня, то еритроцити дозрівають лише до стадії ретикулоцита. Мідь каталізує утворення гемоглобіну,

оскільки сприяє включенню заліза до структури гему. За недостатності міді може також розвинути анемія.

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

#### 5.1 5.2.2. Вітаміни.

Вітамін  $B_{12}$  – зовнішній фактор кровотворення, синтезується мікроорганізмами, променистими грибами, деякими водорослями. Для його утворення потрібний кобальт. В організм вітамін  $B_{12}$  потрапляє з їжею: печінкою, м'ясом, яєчним жовтком. Для всмоктування вітаміну  $B_{12}$  потрібний внутрішній фактор кровоутворення, який називається гастромукопротеїном. Ця сполука є складним комплексом пептидів, які утворюються при переході пепсиногену в пепсин, та мукоїдних речовин, що секретуються парієтальними клітинами шлунка. Потрапивши у шлунок, вітамін  $B_{12}$ , 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  $B_{12}$  надходить у кістковий мозок, де й бере участь в еритропоезі, зокрема, в синтезі глобіну. Він зумовлює утворення в еритроцитах нуклеїнових кислот, які є одними з основних будівельних матеріалів клітини.

Основна маса вітаміну  $B_{12}$  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  $B_9$  – водорозчинний вітамін, що міститься в багатьох рослинних продуктах, а також у печінці, нирках і яйцях. Вона відкладається в печінці і під впливом вітаміну  $B_{12}$  і аскорбінової кислоти переходить в активну сполуку - фолінову кислоту.

Вітамін  $B_6$  – каталізує утворення активної форми фолієвої кислоти і сприяє адсорбції вітаміну  $B_{12}$  у кишечнику. Цим пояснюється його лікувальна дія при деяких видах анемії, що не піддаються лікуванню вітаміном  $B_{12}$  і фолієвою кислотою.

Вітамін  $B_2$ , рибофлавін – бере участь у засвоєнні заліза для синтезу гемоглобіну. Він стимулює перетворення  $B_{12}$  в активну форму. За недостатності рибофлавіну призначення вітаміну  $B_{12}$  викликає ще більше зниження рибофлавіну в печінці і ще сильніше сприяє розвитку анемії.

**Вітамін С** – впливає на функціональний стан кровотворення. Механізм його дії зводиться до того, що він сприяє резорбції заліза з кишечника й печінки і тим самим регулює синтез гемоглобіну. Крім того, вітамін С сприяє кращій утилізації інших вітамінів кровотворення.

**Вітамін А, вітамін Е, пантотенова кислота** за умови їхньої недостатності або ж при гіпервітамінозах можуть впливати на функції кровотворної тканини.

**5.1.5.2.3. Гормони.** Усі гормони, що регулюють обмін білків (соматотропний, тиреотропний, тироксин) і кальцію (паратгормон, тиреокальцитонін), необхідні для нормального еритропоезу.

Чоловічі статеві гормони (андрогени) злегка стимулюють еритропоез, тоді як жіночі (естрогени) - гальмують його.

Крім активаторів еритропоезу описані й інгібітори цього процесу. Вони були виявлені в крові сечі здорових людей, що дає підстави думати про їхню участь у фізіологічній регуляції еритропоезу.

**Нервово-рефлекторна регуляція еритропоезу.** Вплив нервової системи на еритропоез не такий важливий, як вплив гуморальних факторів. Збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи, як і фізичне навантаження, призводять до збільшення числа еритроцитів у периферичній крові. Ця реакція має дещо перерозподільний характер і залежить від спустошення депо крові, насамперед селезінки.

У той же час відомо, що адреналін, норадреналін взаємодіють з адренорецепторами нирок, активують аденілатциклазу, завдяки чому посилюється еритропоез.

У гіпоталамусі виявлені центри, що регулюють інтенсивність еритропоезу. Так, подразнення заднього гіпоталамуса, як і руйнування переднього, призводять до посилення еритропоезу і збільшують у крові кількість еритроцитів, зокрема й ретикулоцитів. До протилежних зрушень призводить подразнення передніх чи руйнування задніх відділів гіпоталамуса.

### **Еритроцити і їхнє значення в стоматології.**

Гуморальними регуляторами еритропоезу є специфічні речовини – еритропоетини. Вони виробляються не лише нирками, але і слинними залозами. Тому в стоматологічній практиці можна зустрітися з анеміями, причиною яких є патологія слинних залоз.

Кількість еритроцитів, їхній кольоровий показник та вміст гемоглобіну в них змінюються при різних захворюваннях, зокрема і пов'язаних із патологією порожнини рота, слинних залоз, флегмон,

абсцесів щелепно-лицевої ділянки та інших процесів цієї локалізації. Тому в практиці стоматолога оцінка функції еритроцитів може служити додатковим критерієм для визначення діагнозу та при лікуванні тих чи інших хвороб.

### 5.3. Лабораторна робота

**Тема:** Фізіологія еритроцитів.

**Матеріальне та методичне забезпечення:** мікроскоп, лічильна камера Горяєва, скарифікатори, змішувачі, розчини, спирт, вата, апарат для автоматичного підрахунку еритроцитів, гемометр Салі, розчин НСІ.

**Завдання №1.** *Визначити кількість еритроцитів у крові.*

У деяких клініках поки ще визначають кількість еритроцитів традиційним способом, а саме – підрахунком їх у камері Горяєва під мікроскопом. У сучасній клініці вже давно це робиться за допомогою автоматичних систем підрахунку.

На цьому лабораторному занятті студенти ознайомлюються з підрахунком еритроцитів у камері Горяєва, а визначають кількість еритроцитів за допомогою автоматичних приладів.

1. Підрахунок еритроцитів за допомогою камери Горяєва: набрати кров у спеціальний змішувач до мітки 0,5 або 1,0. Витерти кінчик змішувача ваткою і набрати в нього до мітки 101 3 % розчин хлориду натрію. Ретельно перемішати вміст змішувача протягом 1 хвилини, випустити на вату 1-2 краплі крові і наступною порцією заправити камеру Горяєва, заздалегідь притерти до неї покривне скло. Еритроцити під великим збільшенням рахують у 5 великих квадратах (розділених на 16 маленьких), які розташовані по діагоналі сітки. Рахують еритроцити, які знаходяться всередині кожного квадрата, а також на верхній та лівій його межі. Знайдену кількість еритроцитів підставляють у формулу:

$$X = A \times 4000 \times 200 / 100 \times 10^6 / 80,$$

де  $X$  – кількість еритроцитів,  $A$  – кількість еритроцитів у 5 великих (80 маленьких) квадратах.  $1/4000$  – мкл/мм<sup>3</sup> – об'єм одного маленького квадрата, 200 – ступінь розведення крові, 10 – коефіцієнт для перерахунку в міжнародну систему одиниць СІ.

2. Автоматичний підрахунок числа еритроцитів – інструкція до методу видається викладачем залежно від типу апарата.

**Завдання 2.** *Визначити вміст гемоглобіну в крові.*

Як і число еритроцитів, визначення вмісту гемоглобіну в крові проводиться головним чином традиційним способом методом Салі. У наш час є багато автоматичних способів визначення кількості гемоглобіну в крові.



1. Визначення вмісту гемоглобіну методом Салі: в градуйовану пробірку Салі налити до нижнього кільця розчин  $\text{HCl}$  (0,1 н.). Піпеткою від гемометра набрати точно 0,02 мл крові і видути її на дно пробірки. Стеклою палочкою ретельно перемішати її вміст. Суміш повинна постояти при кімнатній температурі 5-10 хвилин. Соляна кислота викликає гемоліз еритроцитів і руйнує гемоглобін. Гем, який виділився, вступає в сполучення з  $\text{HCl}$  і перетворюється в солянокислий гематин. У результаті цієї реакції вміст пробірки набуває темно – коричневого кольору. Через 5 – 10 хвилин добавляють до суміші дистильовану воду доти, доки колір дослідної рідини не буде однаковий із кольором стандартного розчину. Позначити по шкалі, на якій відмітці стоїть рівень розчину солянокислого гематину. Отриману цифру необхідно помножити на 10. Результат буде відповідати кількості гемоглобіну в досліджуваній крові в грамах на літр.

2. Визначення вмісту гемоглобіну автоматичним способом – інструкція до методу видається викладачем залежно від типу апарата.

**Завдання 3. Розрахувати кольоровий показник крові.**

Кольоровий показник характеризує ступінь насичення еритроцитів гемоглобіном. Він обчислюється за формулою:

$$\text{КП} = \frac{\text{Х гемоглобін} \times 5,0 \times 10^{12}}{167 \times \text{Х еритроцитів}}$$
, де  
 Х гемоглобін – знайдений уміст гемоглобіну (г/л).

Х еритроцитів – знайдений уміст еритроцитів у 1 л крові.

167 – уміст гемоглобіну в 1 л крові (г/л).

### Література

1. Філімонов В.І. Нормальна фізіологія. - К.: Здоров'я, 1994.
2. Общий курс физиологии человека и животных / Под ред. А.Д. Ноздрачева.-М.: Высшая школа.1991.
3. Физиология человека. В 4-х томах /Под. ред. Р.Шмидта.-М.: Мир,1986.
4. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. М.:Медицинское информационное агенство, 2002.-958 с.
5. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. -Львів : “Світ”, 2001.- 176 с.
6. Посібник з нормальної фізіології / Под ред. В.Г.Шевчука, Д.Г.Наливайка. – К.: Здоров'я, 1995. – С. 113-126.
7. Вільям Ф.Ганонг Фізіологія людини: Підручник / Переклад з англ. Наук. ред. перекладу М.Гжегоцький, В.Шевчук, О.Зячківська. – Львів: БаК, 2002. – С. 489-492.



## 6. Лейкоцити (білі кров'яні тіลця)

Це утвори різної форми й величини. За своєю будовою лейкоцити поділяються на дві великі групи: зернисті (гранулоцити) і незернисті (агранулоцити). Поділ цей чисто умовний, бо під електронним мікроскопом можна бачити, що ті й інші лейкоцити містять різноманітні гранули. Однак у світловому мікроскопі зерна в агранулоцитах практично невидимі.

До зернистих лейкоцитів належать: нейтрофіли (Н), еозинофіли (Е), базофіли (Б). До агранулоцитів – лімфоцити (Л) та моноцити (М).

### 6.1. Кількість лейкоцитів

У нормі кількість лейкоцитів у дорослих людей коливається від 4,5 до  $9,0 \times 10^9$ /л. Число лейкоцитів підвладне сезонними коливаннями. Їх більше восени й зимою, менше весною і ще менше літом. Їхня кількість змінюється протягом доби: вночі менше, ніж удень.

Якщо їхня кількість перевищує норму, то це називається лейкоцитозом. Лейкоцитоз може бути фізіологічний та патологічний. Фізіологічні форми лейкоцитозу:

**Харчовий** – виникає після вживання їжі, кількість лейкоцитів може збільшуватись незначно й рідко виходить за межі верхньої фізіологічної норми. Найбільш інтенсивний такий лейкоцитоз після вживання білкової їжі, що пояснюється її антигенним характером. При харчовому лейкоцитозі велика кількість лейкоцитів накопичується у підслизовій основі тонкої кишки. Тут вони виконують не лише захисну функцію (перешкоджають потраплянню чужорідних агентів у кров та лімфу), але й беруть участь у перетравлюванні їжі (внутрішньоклітинне травлення). Харчовий лейкоцитоз має перерозподільний характер та забезпечується надходженням лейкоцитів у циркуляцію з депо крові.

**Міогенний лейкоцитоз** спостерігається після важкого й навіть нетривалого м'язового навантаження. Число лейкоцитів при цьому може зростати у 3-5 разів, особливо під час бігу на марафонські дистанції, гри у футбол, хокей, баскетбол. Такий лейкоцитоз зберігається протягом кількох годин. При фізичному навантаженні величезна кількість лейкоцитів накопичується у м'язах. Міогенний лейкоцитоз має головним чином перерозподільний характер, але при цьому відбувається мобілізація клітин із кістково-мозкового резерву. Після інтенсивної м'язової роботи відбувається поживлення кістково-мозкового кровотворення.

**Емоційний лейкоцитоз** (як і при больовому подразненні) рідко досягає високих значень, має перерозподільний характер. Він характерний для періоду новонародженості.

При **вагітності** велика кількість лейкоцитів накопичується у підслизовій матки. Цей лейкоцитоз, головним чином, має місцевий характер. Його функція зводиться до запобігання потраплянню інфекції в організм та у стимулюванні скоротливої функції матки.

**Під час пологів** число лейкоцитів збільшується в декілька разів. Зберігається у післяпологовому періоді до 3-5 днів, пов'язане з надходженням лейкоцитів із депо та кістковомозкового резерву.

Збільшення кількості лейкоцитів може спостерігатись під час нападів судом, при нудоті та блюванні.

Зменшення числа лейкоцитів називається **лейкопенією**. Вона зустрічається в патологічних станах, із підвищенням радіаційного фону, внаслідок уживання деяких лікарських препаратів.

У нормі й патології враховується не лише кількість лейкоцитів, а й їхнє відсоткове співвідношення, що отримало назву **лейкоцитарної формули**. У нормальних умовах лейкоцитарна формула досить постійна й представлена такими співвідношеннями: нейтрофіли – 50-70% (юні – 0-1%, паличкоядерні – 1-4%, сегментоядерні – 50-65%), еозинофіли – 1-4%, базофіли – 0-1%, лімфоцити – 25-40%, моноцити – 2-8%.

Збільшення у крові кількості юних та паличкоядерних нейтрофілів свідчить про омолодження крові і має назву **зсув вліво**. Цей зсув часто спостерігається при лейкозах (білокрів'ї), інфекційних та запальних захворюваннях. Зсув уліво свідчить не лише про тяжкість патологічного процесу, а й про реактивність організму. При зниженні кількості цих лейкоцитів спостерігається старіння крові, **зсув управо**.

Одразу після народження число лейкоцитів дуже велике й може досягати  $20 \times 10^9/\text{л}$  і навіть більше. Цей фізіологічний лейкоцитоз обумовлений тяжким стресом, що отримує дитина, переходячи до нового середовища існування. Протягом першої доби число лейкоцитів може навіть зростати, що пов'язане із згущенням крові. Потім постійно відбувається зменшення кількості лейкоцитів. У грудному віці в різні місяці рівень лейкоцитів коливається в дуже широких межах – від 6 до  $12 \times 10^9/\text{л}$ . Норми, що характерні для дорослої людини, встановлюються у віці 9-10 років.

Лейкоцитарна формула новонародженого дуже нагадує таку в дорослих, хоча й спостерігається зсув уліво за рахунок переважання, головним чином, паличкоядерних нейтрофілів. Із другої доби кількість

нейтрофілів починає зменшуватися, а лімфоцитів зрівнюється й дорівнює 42-45% для кожної популяції. Це так званий **перший перехрест** відносно вмісту нейтрофілів та лімфоцитів. Далі кількість нейтрофілів продовжує зменшуватись, а лімфоцитів збільшується повільнішими темпами і до третього місяця лейкоцитарна формула становить собою дзеркальне відображення для дорослої людини. При цьому число нейтрофілів досягає 25-30%, а лімфоцитів - до 65%. Таке співвідношення зберігається до 9-10-місячного віку. Після цього починається планомірне збільшення кількості нейтрофілів і падіння кількості лейкоцитів, що призводить до появи у віці 5-6 років **другого перехресту**. Після цього число лімфоцитів постійно знижується, а кількість нейтрофілів зростає і на момент статевого дозрівання стає таким, як у дорослих.

Щодо інших клітин білої крові, то їхня відносна кількість зазнає протягом цього розвитку дитини лише незначних коливань і мало відрізняється від показників лейкоцитарної формули дорослої людини.

## 6.2. Характеристика окремих видів лейкоцитів

**6.2.1. Нейтрофіли.** Дозрівають у кістковому мозку протягом 10 діб. Після дозрівання нейтрофіли затримуються в кістковому мозку на 3-5 діб, складаючи кістковомозковий резерв гранулоцитів.

У циркуляції нейтрофіли живуть від 8 до 10 годин. Частина з них вільно циркулює в судинах, частина займає крайове положення. Прикріплення їх до судин здійснюється за рахунок адгезивних молекул. Нейтрофіли постійно мігрують із судинного русла, вони не повертаються назад, піддаючись елімінації із секретами слизових оболонок (особливо в порожнині рота) чи протягом 2-6 діб гинуть у тканинах.

Нейтрофіли містять багатий набір біологічно активних субстанцій, зокрема здатних убивати бактерії, віруси, ракові клітини. Вони, рухаючись, легко потрапляють до екстравасальних просторів, тканин, високоактивні. Стимульовані нейтрофіли швидко реалізують свій цитолітичний матеріал відносно вірус-інфікованих та пухлинних клітин і можуть запускати в них генетичні програми апоптозу (запрограмованої загибелі). Їм властивий фагоцитоз, вони синтезують та секретують протизапальні цитокіни (IL-1,6,8 і 2, інтерферон та інші), фактор, що активує тромбоцити, та інші.

Нейтрофіли здатні адсорбувати антитіла та переносити їх до джерела запалення. У них містяться деякі протеази: еластаза – серинова протеаза із широкою специфічною відносно білкових субстратів, вона

розщеплює структурні елементи сполучної тканини, сприяє інфільтрації лейкоцитами джерела запалення, має антимікробну функцію, пригнічує в ендотеліоцитах синтез простагліну, сприяє адгезії та агрегації тромбоцитів; катепсин G – нейтральна серинова протеаза, здатна руйнувати гемоглобін, фібриноген, колаген, еластин та інші білки, може руйнувати білки; активатор плазміногену – серинова протеаза, яка відіграє суттєву роль у фібринолізі фізіологічних та патологічних станів.

Крім того, нейтрофіли містять колагеназу, желатиназу, супероксиддисмутазу, лейкотрієни.

Збільшення числа нейтрофілів називається нейтрофілією, або нейтрофіліозом, а зменшення – нейтропенією. Перше спостерігається при багатьох запальних процесах та інфекційних захворюваннях, нейтропенія – при вірусних захворюваннях та рентгенорадіотерапії.

**6.2.2. Базофіли.** Утворюються в кістковому мозку, живуть до 12 годин. Між тим, у різних тканинах, зокрема в судинній стінці, містяться опасисті клітини (або тканинні базофіли), що виконують ті ж функції, що й базофіли, і мають строк життя місяць й навіть роки.

Функції базофілів та опасистих клітин багато в чому схожі.

На мембрані базофілів знаходяться специфічні рецептори, до яких приєднуються окремі глобуліни крові, і в результаті утворення такого імунного комплексу з гранул звільняється особлива речовина, названа тканинним гормоном, – гістамін, що розширює кровоносні судини, викликає спазм бронхів, свербіжний висип. Крім того, вони продукують гепарин, що перешкоджає згортанню крові, збільшують проникність кровоносних судин та гіалуронову кислоту, що впливає на проникність судинної стінки.

Базофіли здатні синтезувати й секретувати фактор активації тромбоцитів (ФАТ), тромбокساني, лейкотрієни, простагландини, протеолітичні ферменти – трипсин, хімотрипсин та інші.

Головне призначення базофілів зводиться до очищення середовища від багатьох біологічно активних сполук, здатних завдавати шкоди організму. Особливо важливу роль відіграють ці клітини при алергічних реакціях (бронхіальна астма, кропив'янка глистяні інвазії, медикаментозна алергія), коли під впливом комплексу антиген-антитіло відбувається дегрануляція базофілів і біологічно активні речовини надходять до крові, зумовлюючи клінічну картину цих хвороб.

Збільшення числа базофілів називається базофілією. Остання зустрічається при базофільних лейкозах. Їхня кількість зростає при стресах, трохи збільшується при запаленнях.

**6.2.3. Еозинофіли.** Утворюються в кістковому мозку, живуть 4-12 діб. У кровотоці перебувають до 12 годин, після чого потрапляють у тканини, де живуть 10-12 діб, а потім руйнуються. Еозинофіли мають фагоцитарну активність, особливо активно вони фагоцитують коки. У тканинах еозинофіли накопичуються переважно в тих органах, де міститься гістамін (у слизовій та підслизовій шлунка, тонкого кишечника, в легенях). Еозинофіли захоплюють гістамін та руйнують його за допомогою особливого ферменту – гістамінази. Ці клітини беруть участь у руйнуванні токсинів білкового походження, чужорідних білків та імунних комплексів.

В еозинофілах містяться катіонні білки, що активують компоненти калікреїн-кінінової системи і впливають на згортання крові. Припускають, що катіонні білки, ушкоджуючи ендотелій, відіграють важливу роль у розвитку деяких видів патології серця й судин.

Уміст еозинофілів зростає (еозинофілія) при алергічних захворюваннях. У цих випадках відбувається дегрануляція базофілів та виділення анафілактичного хемотаксичного фактора, що приваблює еозинофіли. При цьому еозинофіли виконують роль “чистильників”, фагоцитуючи та інактивуючи продукти, що виділяються базофілами. За тяжких інфекційних хвороб кількість еозинофілів різко зменшується (еозинопенія), а іноді при підрахунку лейкоцитів вони взагалі не виявляються. Якщо у мазку крові починають з’являтися еозинофіли, то це вважається доброю ознакою й отримало назву “рожевої зорі одужання” (зважаючи на колір еозинофілів).

**6.2.4. Моноцити.** Живуть у циркуляції від 36 до 104 годин, а потім надходять у тканини, де утворюють численну родину тканинних макрофагів. Моноцити та макрофаги утворюють разом систему мононуклеарних фагоцитів. Вони можуть рухатись, характеризуються найвищою фагоцитарною активністю. Вони розпізнають антиген та переводять його в імуногенну форму.

Моноцити утворюють біологічно активні сполуки, названі монокінами, що діють, головним чином, на лімфоцити. Крім того, моноцити відіграють суттєву роль у протиінфекційному та протираковому імунитеті, синтезують окремі компоненти системи комплементу, а також фактори, що беруть участь у судинно-тромбоцитарному гемостазі згортанні крові та фібрinolізі

**Моноцитоз** – збільшення числа моноцитів, спостерігається при ревматизмі та інших колагенозах, а також при лейкозах, гнійних процесах, туберкульозі, глистяних інвазіях. Зменшення числа моноцитів – **монопенія** - може зустрічатись при хронічному лімфолейкозі.

**6.2.5. Лімфоцити.** Утворюються в кістковому мозку, а потім надходять у циркуляцію. Тут одна популяція лімфоцитів надходить до тимуса, де перетворюється на так звані **T-лімфоцити**. Інша популяція лімфоцитів у птахів потрапляє до сумки Фабриціуса (у людини її роль виконує кістковий мозок) і перетворюється на **B-лімфоцити** (від слова bursa – сумка). Частина лімфоцитів не проходить диференціювання в органах імунної системи. Ці клітини утворюють групу так званих **0-лімфоцитів**, або попередників T - і B - лімфоцитів. До 0-лімфоцитів належать особливі клітини, які називаються натуральними кілерами, або NK- кілерами.

Різноманітні лімфоцити, що мають однакову будову, відрізняються своїми рецепторами, які специфічні для окремого антигена. Крім того, вони відрізняються своїми маркерами, які становлять собою окремі молекули, розташовані на мембрані й названі CD (cluster designation). Для кожної клітини нашого організму характерний свій кластер – CD.

T – лімфоцити поділяють на окремі мінорні субпопуляції. Усі T – лімфоцити мають на клітинних мембранах молекулу CD3, що складається з трьох поліпептидних ланцюгів; ці ланцюги зміцнюють специфічні рецептори з боків на поверхні лімфоцитів.

T – лімфоцити поділяють на T - хелпери, T - кілери. T - хелпери (CD4+) за продукцією цитокінів підрозділяють на три клони – Tх0, Tх1 і Tх2.

Tх0 секретиють різноманітні цитокіни, але інтенсивність цього процесу невелика. CD4+ диференціюються в Tх1 під впливом ІЛ-12. Tх1 сприяють активації моноцитів і підключають їх до взаємодії з антигеном фагоцитів. Tх2 утворюється з CD4+ під впливом ІЛ-4. При алергічних захворюваннях число Tх2 різко зростає й може досягати 90% у слизових, а в крові становити понад 40%.

T – кілери (CD8+) - це цитотоксичні лімфоцити. Вони взаємодіють з антигеном.

Серед B-лімфоцитів виділяють 2 субпопуляції: B-1 і B-2. B-1 лімфоцити диференціюються поза кістковим мозком та продукують імуноглобуліни без взаємодії з T-лімфоцитами. Їхні імуноглобуліни належать до класу M. Вони розподілені в черевній порожнині у



невеликий кількості містяться в селезінці та практично відсутні в лімфовузлах. В-2 – це лімфоцити, що пройшли “навчання” у кістковому мозку і здатні продукувати імуноглобуліни всіх класів. Параметри, що відрізняють В-лімфоцити, – це наявність кластерів CD19, CD20, CD22, CD72.

В організмі дорослої людини близько 1-2% лімфоцитів знаходяться в циркуляції, решта – в лімфоїдних органах – кровотворному кістковому мозку, тимусі, селезінці, лімфовузлах, лімфоїдних підсистемах бар’єрних тканин (слизових та шкіри).

Кількість Т-лімфоцитів від загального числа лімфоцитів складає 40-70%, В-лімфоцитів – 20-30% і О-лімфоцитів – 10-20%.

Лімфоцити мають специфічність до антигенів. Якщо антиген потрапляє ззовні до внутрішнього середовища організму через покривні бар’єри (шкіра, слизові), то зустріч із ним відбувається в регіонарних лімфовузлах. Якщо антиген потрапляє через кров, то таким органом є селезінка. Час рециркуляції лімфоцитів приблизно дорівнює годині. За цей строк лімфоцит виходить із крові до тканин і повертається знову в кров.

### **6.3. Роль лейкоцитів у захисних реакціях організму**

Головне призначення лейкоцитів – участь у захисних реакціях організму проти чужорідних агентів, що здатні завдати йому великої шкоди. Розрізняють неспецифічний та специфічний захист.

#### **6.3.1 Неспецифічні форми захисту організму**

Неспецифічний захист (або резистентність) спрямований на знищення будь-якого чужорідного агента і працює не через антигенні детермінанти, на відміну від специфічної форми захисту (іmunітету).

До неспецифічної резистентності належать фагоцитоз та піноцитоз, система комплементу, природна цитотоксичність, дія інтерферону, лізоциму, лізинів та інших гуморальних факторів захисту.

Важлива роль у здійсненні неспецифічного захисту належить адгезивним молекулам. Адгезія – це контакт між клітинами, забезпечення цілості тканин. До адгезивних молекул належать: **інтегрини** – це білки на мембрані клітин, що виконують роль рецепторів; **суперродина імуноглобулінів та селектини (E,P,L)**, що беруть участь у прикріпленні нейтрофілів до ендотелію за рахунок їхньої адгезії до ліганду.

**6.3.1.1. Фагоцитоз** – поглинання чужорідних частинок чи клітин та їхнє подальше знищення. Притаманний нейтрофілам, еозинофілам, моноцитам, макрофагам. Усі фагоцити в процесі активації продукують



значну кількість біологічно активних сполук, що відіграють важливу роль у регуляції фізіологічних функцій організму.

Усім фагоцитам властива амебоподібна рухливість. Зчеплення із субстратом, по якому рухається лейкоцит, називається адгезією. Лише адгезовані (фіксовані) лейкоцити здатні до фагоцитозу. Фагоцит може захоплювати віддалені сигнали (хемотаксис) та мігрувати у їхньому напрямку (хемотаксис). Рухливість лейкоцитів виявляється лише за наявності особливих сполук – хемоатрактантів (їх більше 20). До них можуть належати продукти розпаду сполучної тканини, імуноглобуліни, фрагменти активних компонентів комплексу, деякі фактори згортання крові та фібринолізу, простагландини, лейкотрієни, лімфокіни, монокіни.

Завдяки хемотаксису фагоцит цілеспрямовано рухається у бік ушкодженого агента. Чим вища концентрація хемотрактанту, тим більша кількість фагоцитів спрямовується в зону ушкодження і там вони рухаються з великою швидкістю. Ця функція залежить від клітинних медіаторів цАМФ і цГМФ.

Лейкоцит, рухаючись, здатний долати перешкоди, зокрема, проходити через ендотелій капіляра. Примикаючи до судинної стінки, він випускає псевдоподію, що пронизує стінку судини. У цей виступ поступово переливається тіло лейкоцита. Далі лейкоцит відокремлюється від стінки судини і може пересуватись у тканинах.

На другій стадії фагоцитозу відбувається контакт фагоцита з об'єктом, що може бути пов'язане з різницею електричних зарядів, підвищеним ступенем гідрофобності чи гідрофільності ліганду, наявністю на його поверхні лектинів. Проте найчастіше контакт відбувається за рахунок особливих сполук – опсонинів, що посилюють фагоцитоз. До них належать імунні комплекси, деякі фрагменти системи комплексу, С-реактивний білок, агреговані білки, фібронектини та інші. Як тільки ліганд взаємодіє з рецептором, настає конформація останнього і сигнал передається на фермент, що зв'язаний із рецептором у єдиний комплекс. Врешті-решт ліганд оточує мембрана фагоцита. Фагосома, що утворюється при цьому, переміщується до центру клітини, де зливається з лізосомами, в результаті з'являється фаголізосома, у якій і гине об'єкт. Такий тип фагоцитозу називається завершеним. Але є й незавершений – фагоцитований об'єкт може жити й розвиватись у фагоциті. Подібне явище спостерігається при деяких інфекційних захворюваннях – туберкульозі, гонорейі, менінгококковій інфекції, вірусній інфекції.

В останню фазу – знищення ліганду – відбувається процес, що називається перекисним окисненням ліпідів (ПОЛ). Продукти часткового відновлення кисню – пероксид водню, вільні радикали – викликають ПОЛ білків та нуклеїнових кислот, у результаті чого ушкоджується мембрана клітини. На момент контакту з рецептором фагоцитованого об'єкта настає активація оксидаз – мембранних ферментів, що переносять електрони та кисень і відбирають їх у відновлених молекул. При утворенні фаголізосоми відбувається посилений спалах окислювальних процесів усередині неї, в результаті чого настає загибель бактерії.

У процесі фагоцитозу кисень, що утилізується клітинами, перетворюється на супероксидний радикал. Фагоцити мають універсальну властивість звільняти супероксидні радикали. На фагоцитований об'єкт, що знаходиться у фаголізосомі, по системі мікротрубочок виливається вміст гранул, а також метаболіти, що утворились, зокрема, мієлопероксидаза нейтрофілів, яка, окислюючи мембранні білки, здатна інактивувати грампозитивні та грамнегативні бактерії, віруси, гриби.

У знищенні бактерій усередині фагоцита бере участь фермент лізоцим. Крім того, у гранулоцитах міститься унікальна субстанція – фагоцитин, що має антибактеріальну дію і здатна знищувати флору. І, нарешті, загибель фагоцитованого об'єкта відбувається внаслідок дії різних ферментів, що містяться у гранулах фагоцитів і руйнують мембрану бактерій і вірусів.

Фагоцитам відводиться окрема роль і у знищенні ракових клітин. Але клітина – надто великий об'єкт для фагоцитозу. У подібній ситуації фагоцит, зближуючись із мішенню, виділяє цитолітичні агенти і руйнує клітину.

У перші 6 місяців життя дитини нейтрофіли і моноцити не справляються із завершальною фазою фагоцитозу – знищенням ліганду, що особливо проявляється відносно патогенних мікроорганізмів. У цей час фагоцити дитини не здатні боротись із пневмококами, що пояснює досить часте виникнення пневмоній і відносно високу летальність у грудних дітей.

У новонародженої дитини, поряд із недосконалістю фагоцитозу, виявляється порівняно слабка цитотоксичність натуральних кілерів, у зв'язку з чим вони схильні до генералізації бактеріального запалення й виникнення сепсису.

Поступово фагоцитарна активність лейкоцитів збільшується і до кінця 1 року життя наближається до такої у дорослої людини.

Лейкоцити фагоцитують не лише тверді часточки, чужорідні клітини, бактерії, віруси, але й здатні поглинати з навколишнього середовища часточки рідини, зокрема й краплинки білка. Це явище назване піноцитозом. За своїм механізмом піноцитоз мало відрізняється від фагоцитозу, за винятком останньої стадії – перетравлювання, що здійснюється, головним чином, за рахунок дії лізосомальних ферментів.

**6.3.1.2. Система комплементу.** Комплемент – це ферментна система, що містить у собі близько 20 білків, які відіграють суттєву роль у неспецифічному захисті організму, перебігу запалення й руйнуванні (лізисі) мембран бактерій і різноманітних чужорідних клітин. До складу системи комплементу входять 9 компонентів, що позначаються латинською літерою С. Перший із них складається з трьох компонентів. До системи комплементу належать також регуляторні білки та особливі компоненти – інгібітори, що регулюють активацію цієї системи і ті, що циркулюють у крові. Усі компоненти комплементу циркулюють у крові у неактивному стані.

У процесі активації системи комплементу окремі її компоненти розбиваються на великі та малі фрагменти, що безпосередньо впливають на перебіг специфічних та неспецифічних захисних реакцій. Існує класичний та альтернативний шляхи активації системи комплементу. Класичний шлях активації починається з активації  $C_1$ ,  $C_4$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  і наступних до  $C_9$ . Альтернативний шлях активації починається з компонента  $C_3$ . Обидва шляхи стикаються на рівні формування  $C_5$  і призводять до появи так званого мембраноатакуючого комплексу (МАК) –  $C_5$ - $C_9$ , що виконує головні ефекторні функції. МАК здатен занурюватись у фосфоліпідний шар мембран чужорідних клітин, у результаті чого її вміст виливається в навколишнє середовище і клітина гине.

Головним активатором класичного шляху активації системи комплементу є імунні комплекси (антиген-антитіло), деякі віруси та уражені вірусом клітини. Активаторами альтернативного шляху є ліпополісахариди, бактерії, віруси, гриби, паразити, агреговані білки та інші.

Унаслідок активації системи комплементу посилюється руйнування чужорідних та старих клітин, активується фагоцитоз і перебіг імунних реакцій, підвищується проникність судинної стінки, прискорюється згортання крові, що впливає на перебіг патологічного процесу.

На момент народження дитини концентрація основних компонентів комплементу та регуляторних білків зростає, проте їхня активність у плода низька. Залишається вона також низькою й у новонародженого і складає не більше 50% від активності дорослої людини. Різко знижена у новонародженого активність  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ -компонентів комплементу. Однак, уже до кінця першого місяця життя дитини рівень і активність основних компонентів комплементу наближаються до таких у дорослих.

### 6.3.1.3. Інші гуморальні фактори неспецифічного захисту.

**Лізоцим** – це білок, що володіє ферментативною активністю. Він активно пригнічує ріст і розвиток збудників, руйнує деякі бактерії. Лізоцим міститься у кишковому та носовому слизі, слині, слізній рідині. У найбільших концентраціях він знаходиться у гранулах поліморфноядерних лейкоцитів, у макрофагах і при їхньому руйнуванні потрапляє у позаклітинну рідину.

На момент народження дитини вміст лізоциму у крові високий і навіть перевищує рівень у дорослої людини. Так само висока його активність у слині та інших рідинах організму.

**Інтерферони** – продукуються практично всіма клітинами організму людини, однак в основному вони утворюються за рахунок клітин крові та кісткового мозку. Синтез інтерферону відбувається під впливом антигенної стимуляції, хоч дуже незначна концентрація цих сполук може бути виявлена в нормі у кістковому мозку, бронхах, різних органах шлунково-кишкового тракту, шкірі та інших.

Важливу роль відіграють інтерферони в імунній відповіді при впливі інфекційних та неінфекційних агентів. Інтерферони спричиняють антибактеріальний, антивірусний, антипроліферативний та імуномодельюючий вплив. Важлива роль належить інтерферонам у боротьбі з клітинами злоякісного росту.

### 6.3.2. Специфічні фактори захисту – імунітет

**Імунітет** – це особлива біологічна властивість організму, спрямована на розпізнання антигенів у внутрішньому середовищі організму з метою деструкції та елімінації “зайвого” (віджилих клітин, мікроорганізмів, гельмінтів, харчових макромолекул та інших). Чужорідні для організму сполуки, здатні викликати імунну відповідь, називаються **антигенами**. Теоретично будь-яка молекула може бути антигеном.

**Антиген** – це особлива молекулярна структура, яку лімфоцит може розпізнати й зв'язати за допомогою рецептора. Антигени не

аутоантигени. За своєю природою антигени – це молекули зовнішніх мембран клітин, а також сполуки, що секретуються клітинами. До антигенів належать білки та їхні похідні – глікопротеїди, ліпопротеїди. Але антигенами можуть бути вуглеводи та ліпополісахариди. Під впливом антигенів в організмі утворюються антитіла, чи імуноглобуліни. На молекулі антигену наявні активні (специфічні) детермінанти (центри), що отримали назву епітонів, до яких специфічно (як ключ до замка) підходять активні центри синтезованих антитіл. При їхній взаємодії утворюються імунні комплекси, які надалі видаляються з організму.

Надзвичайно важливу роль в імунній відповіді відіграють антигени головного комплексу гістосумісності. У людини його називають HLA (від слів Human Leucocyte Antigens), адже вони вперше були виявлені на лейкоцитах. Без них імунна відповідь неможлива, оскільки лімфоцити розпізнають антигени лише в комплексі з HLA.

HLA – це комплекс генів (до цієї системи входить близько 400 генів).

Розрізняють клітинний та гуморальний імунітет.

**Клітинний імунітет** спрямований на знищення клітин і тканин та пов'язаний із дією Т - кілерів. Типовим прикладом клітинного імунітету є реакція відторгнення чужорідних органів чи тканин, наприклад, шкіри, що пересаджена одній людині від іншої.

В імунній відповіді беруть участь імунокомпетентні клітини, а саме: антигенпрезентуючі (що представляють антиген), регуляторні (що регулюють перебіг імунних реакцій) та ефекторні (що здійснюють завершальний етап у боротьбі з антигеном).

До антигенпрезентуючих клітин належать моноцити та макрофаги, ендотеліальні клітини, клітини Лангерганса дерми та деякі інші.

До клітин, що регулюють імунну відповідь, належать Т - і В - хелпери, супресори, Т - лімфоцити пам'яті.

До клітин ефекторів імунної відповіді належать Т - і В - кілери, В-лімфоцити.

Важлива роль в імунній відповіді належить особливим цитокінам, які називаються інтерлейкінами. Вони забезпечують зв'язок між окремими типами лейкоцитів в імунній відповіді. Це малі білкові молекули, їх на сьогодні виділяють 18 різновидів.

Гуморальний імунітет забезпечується утворенням антитіл і пов'язаний, головним чином, із функцією В-лімфоцитів. Якщо організм

гуморальний імунітет. Якщо організм стикається з вірусом, то в роботу включається переважно клітинний імунітет.

Для того, щоб антиген був знищений, він має бути розпізнаний імунокомпетентними клітинами, тобто має відбутись імунологічне розпізнання, що становить собою фізичні взаємодії колосальної кількості різноманітних молекул антигену з антигенрозпізнавальними рецепторами лімфоцита.

Клітинний імунітет пов'язаний із дією гуморальних факторів. Вони можуть виділятися цитотоксичними лімфоцитами (Т-кілерами). Ці речовини називаються **перфоринами та цитолізинами**. Вони діють на мембрану клітини-мішені та утворюють у ній пори, через які потрапляє вода, що розриває клітини.

Серед гуморальних факторів, що виділяють у процесі імунної відповіді, слід указати на фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерферони. ФНП секритується макрофагами та іншими клітинами, він призводить до регресії пухлинних клітин.

Гуморальна імунна відповідь забезпечується антитілами, або імуноглобулінами. У людини розрізняють 5 основних класів імуноглобулінів: **Ig A, Ig G, Ig M, Ig D**. Усі вони мають як загальні, так і специфічні детермінанти. Найважливішим імуноглобуліном у людини є **Ig G**. Його концентрація досягає в нормі 9-18 г/л. Він забезпечує протиінфекційний захист, зв'язує токсини, активує систему комплементу і виконує інші функції захисту. Це єдиний клас імуноглобулінів, що здатний переходити крізь плаценту, забезпечуючи новонародженій дитині пасивний імунітет.

Імуноглобулін А поділяється на сироватковий та секреторний. Перший – знаходиться у крові, другий – у різних секретах (слині, слизі трахеобронхіального дерева, сечостатевої шляхів, молоці, молозиві). Молекулярний **Ig A** наявний у внутрішніх секретах та рідинах (синовіальній, плевральній, спинномозковій). Концентрація сироваткового **Ig A** коливається від 1,5 до 4,0 г/л.

Імуноглобулін М бере участь у нейтралізації токсинів, аглютинації та бактеріолізісі, що здійснюється комплементом. Його концентрація в нормі коливається від 0,5 до 1,5 г/л.

Імуноглобулін Е може фіксуватись на базофілах і тучних клітинах та сприяє дегрануляції імунних комплексів. Його вміст - від 0,1 до 0,2 г/л.



### 6.3.2.1. Стадії імунної відповіді

Унаслідок потрапляння до організму антигену завжди з'являються антитіла. При первинній імунній відповіді процес утворення та накопичення відбувається у три стадії (фази).

**Латентна фаза** – час від моменту проникнення антигену до організму до виникнення перших антитіл у сироватці – може тривати від 1 дня до 7 діб.

**Фаза росту** - швидке збільшення титру антитіл у плазмі до виникнення максимальних величин – трває від 4 до 14 днів.

**Фаза зниження** – згасання імунної відповіді до повного зникнення антитіл – може тривати місяці й роки.

Якщо антиген (мікроорганізм) потрапляє до організму через бар'єрні тканини, він частково має бути захоплений антигенпрезентуючими клітинами, що починають продукувати цитокіни. Останні повинні підготувати лімфоцити й судини до активації, тобто участі лімфоцитів в імунній відповіді. Лімфоцити після цього повинні розпізнати антиген за допомогою своїх рецепторів. У результаті попередніх стадій повинна відбутися взаємодія Т- і В-лімфоцитів. У процесі взаємозв'язку відбувається проліферація лімфоцитів. Урешті-решт, лімфоцити повинні підготувати, тобто найняти інші клітини (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, опасисті /тучные - російською/ клітини) для деструкції антигену.

Імунна відповідь може здійснюватися безпосередньо в ураженому органі, такий імунітет називається місцевим. Наприклад, внутрішня поверхня кишечника досягає в дорослої людини 200-300 м<sup>2</sup>. Вона є місцем взаємодії організму з різними речовинами, продуктами розпаду, збудниками різних інфекцій – вірусами, бактеріями, найпростішими. На шляху цих чужорідних для організму агентів повинна стояти міцна перепона, об'єднана в імунну систему кишечника, що є найсильнішою системою та першим бар'єром на шляху проникнення мікробного, токсичного та алергенного матеріалу до організму. До її складу входять неспецифічні фактори захисту (комплемнт, інтерферони, лізоцим та інші), медіатори імунної відповіді (різні інтерлейкіни), гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли), опасисті клітини, макрофаги. Головним захисником організму тут є Т - і В - лімфоцити, плазмоцити та імуноглобуліни різних класів.

Основне значення в імунітеті шлунково-кишкового тракту відводиться тонкій кишці, у який організована лімфоїдна тканина,

вузлами брижі. Особливо важливу роль в імунитеті ШКТ відіграють пейєрові пляшки.

Відомо, що після вживання їжі розвивається харчовий лейкоцитоз. При цьому число лейкоцитів збільшується не лише в периферичній крові, але, головним чином, під слизовою тонкого кишечнику. Значить, імунна система кишечнику забезпечує розпізнавання й своєчасне знешкодження антигенів. Існує сувора спеціалізація функцій лімфоцитів до рецепторних поверхонь того чи іншого органа.

#### 6.3.2.2. Регуляція імунітету

Інтенсивність імунної відповіді багато в чому визначається станом нервової системи та ендокринного апарату. Подразнення різних підкоркових структур (таламус, гіпоталамус, сірий горб) може супроводжуватись як посиленням, так і гальмуванням імунної реакції на введення антигену. Збудження симпатичного відділу вегетативної нервової системи, як і введення адреналіну, посилює фагоцитоз та інтенсивність імунної відповіді. Підвищення тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи призводить до протилежних реакцій.

Стрес, а також депресії, пригнічують імунітет, що супроводжується не лише підвищеною сприйнятливістю до різних хвороб, але й створює сприятливі умови для розвитку злякисних новоутворів.

Комплекс вітамінів (С, Д, Е, В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, рибофлавін, тіамін, бета-каротин) та мікроелементів (цинк, мідь, селен, йод, кальцій, магній) сприяє значному посиленню імунітету.

#### 6.3.2.3. Особливості імунного захисту у дитини

Імунна система дитини переживає кілька періодів.

Період новонародженості – одразу після народження у відсотковому відношенні загальне число лімфоцитів та Т-лімфоцитів у дитини знижене. Т-лімфоцити несуть маркер незрілості.

На 5-у добу після народження, коли настає перший перехрест у вмісті формених елементів крові, відносне число лімфоцитів зростає, але їхня кількість через зменшення загального вмісту лейкоцитів залишається приблизно такою самою, як і при народженні. Пасивний імунітет дитини забезпечується материнським IgG, що пройшов до плоду через плаценту.

Важливу роль у цей період відіграє секреторний імуноглобулін А, що виконує бар'єрну функцію в ШКТ та органах дихання. Однак, у ШКТ новонародженого він відсутній і ось тут саме харчування дитини

грудним молоком дуже ефективно, бо саме воно містить багато цього IgA. Крім того, в молоці й молозиві містяться IgG, IgM, IgE, а також IL-8, що збільшує в молозиві число нейтрофілів.

Незважаючи на недосконалість власної імунної системи дитини, материнські IgG, що пройшли крізь плаценту, а також секреторний IgA молозива та материнського молока забезпечують йому захист від багатьох вірусних та бактеріальних хвороб.

Другий період (3-6 місяців) характеризується зникненням із крові дитини материнського IgG, в результаті чого зникає пасивний імунітет до дитячих хвороб. На введення більшості антигенів дитина реагує появою IgM, що не залишає імунної пам'яті, завдяки чому знову може проявитись рецидив перенесеного захворювання. У цей період починають секретуватись IgG. Для цього періоду життя дитини характерні хвороби дихального апарату, системи травлення та виникнення дитячих інфекцій.

Третій період – другий рік життя – рівень IgM досягає показників дорослих. Може синтезуватись IgG, підвищується концентрація IgM. Разом з тим місцевий імунітет ще недостатньо розвинений, тому діти чутливі до респіраторних вірусних інфекцій.

Четвертий період – 4-6 років життя – формується другий перехрест лімфоцитів та нейтрофілів і зменшується відносно число лімфоцитів. Завершується формування місцевого імунітету, концентрація IgG, IgM і IgA наближається до рівня дорослих. У цей період зростає частота atopічних, паразитарних та імунокомплексних захворювань із формуванням хронічних хвороб – пневмоній, пієлонефриту та інших.

П'ятий період – підлітковий – у дівчат настає до 12-13 років, у хлопців – до 14-15 років. Показники клітинного та гуморального імунітету наближаються до таких у дорослих. Дефіцити імунної системи можуть бути пов'язані переважно з особливостями гормонального статусу.

#### **6.3.2.4. Лейкоцити та апоптоз**

Апоптоз – це запрограмована форма загибелі, завдяки чому з організму видаляються окремі клони клітин, що диференціюються, чи надлишки непотрібних біологічно активних сполук. Це загальнобіологічна реакція, властива всім клітинам без винятку. Але він більше властивий лімфоцитам. Апоптоз – це одна із закономірностей роботи імунної системи.

Існують два варіанти загибелі клітин: некроз і апоптоз. Некроз – це травматична загибель клітин на тканинному рівні він завжди

супроводжується запаленням. Апоптоз – загибель клітини із середини, причому для своєї загибелі вона отримує сигнал, який може прийти ззовні клітини через спеціальний рецептор чи з геному. Але звідки б не прийшов цей сигнал, загибель клітини відбувається за рахунок дії власних руйнівних ферментів, синтезованих самою клітиною.

Характерною ознакою апоптозу є конденсація цитоплазми, ущільнення та збереження цілості плазматичної мембрани та внутрішньоклітинних органел, агрегація, а потім розщеплення хроматину (ДНК), фрагментація клітини з утворенням апоптозних тіл.

Клітина, що перенесла апоптоз, може посилати сигнал смерті до інших сусідніх клітин.

Запрограмована загибель клітин необхідна для протівірусного та протипухлинного захисту. Висока стійкість лімфоцитів до апоптозу може лежати в основі аутоімунної патології.

Апоптоз - занадто швидкий процес, він триває приблизно 1 годину. В той же час апоптоз клітин може сприяти розвитку патологічного процесу, що спостерігається при СНІД (загибель Т-хелперів у результаті апоптозу), діабеті, атеросклерозі (загибель фібробластів, макрофагів). Клітини, що мають дефект антиоксидантного захисту, легше піддаються апоптозу. Але, з іншого боку, посилення антиоксидантного захисту перешкоджає апоптозу.

#### 6.4. Регуляція лейкопоезу

Лейкопоез регулюється специфічними та неспецифічними шляхами.

Специфічний шлях – це лейкопоетини, що утворюються в печінці, селезінці, тимусі, нирках. Розрізняють лейкопоетини для кожного виду лейкоцитів (нейтрофілопоетини, базофілопоетини і т.д.). Лейкопоетини втручаються у процес диференціації клітин кісткового мозку.

Неспецифічні шляхи – це вітаміни, мікроелементи, гормони. Посилюють лейкопоез вітаміни С і В<sub>12</sub>. З мікроелементів найбільше значення має мідь, цинк, магній. Гормони – АКТГ (посилює нейтрофілопоез, але зменшує лімфоцитопоез та еозинофілопоез), жіночі статеві гормони посилюють лейкопоез, гормони щитоподібної залози посилюють лімфоцитопоез, але зменшують нейтрофілопоез.

Лейкопоез знаходиться у прямій залежності від розпаду лейкоцитів: чим більше їх розпадається, тим більше й утворюється. Лейкопоез зростає під впливом продуктів розпаду тканин, мікроорганізмів, токсинів.

Місцем руйнування лейкоцитів є слизова оболонка травного тракту, ретикулярна тканина.

### 6.5. Захисні функції порожнини рота

У ротовій порожнині створені досить сприятливі умови для розвитку мікрофлори – наявність залишків їжі, слабо лужний характер слини, вологість, оптимальна температура. Надзвичайно велика роль патогенної мікрофлори при уражених яснах. Особливу увагу слід звернути на розвиток у порожнині рота такого захворювання як пародонтоз, що може прискорити розвиток інших хвороб в організмі чи загострювати їхній перебіг. Як же в порожнині рота здійснюється захист від патогенної мікрофлори?

Вивченням мікробної флори порожнини рота виявлено, що вона має відносну стабільність, що перешкоджає поширенню патогенних мікроорганізмів. Ця стабільність багато в чому визначається складом слини, наявністю в ній сполук, що володіють бактерицидною й бактериостатичною дією.

Важлива роль у підтримці гомеостазу в ротовій порожнині належить ферменту лізоциму (муромідазі). Бактеріолітична дія цього ферменту пов'язана з руйнуванням мурамової кислоти в стінці деяких бактерій, у результаті чого змінюється її проникність і вміст дифундує в навколишнє середовище.

**Лактопероксидаза** слини виконує бактерицидну дію (бере участь у лізисі грамнегативних бактерій) за рахунок утворення бактерицидних альдегідів і вбудовування сильних окиснювачів (галогенів) в оболонку бактерій.

У слині виявлена **мілопероксидаза** – фермент, що сприяє перекисному окисненню ліпідів і приводить до загибелі бактерій.

**Лактоферин** конкурує за іон заліза з бактеріями й у випадку, якщо в останніх розвинена система цитохрому, приводить до їхньої загибелі.

У знищенні бактерій бере участь муцин слини, що сприяє прикріпленню значної кількості бактерій до епітелію. Ротова рідина змиває ці клітини і після заковтування слини відбувається їхнє перетравлення в шлунку. У кислому середовищі шлункового соку спостерігається одночасна загибель бактерій.

У ротовій рідині знаходяться **бета-лізини**, що проникають сюди з крові завдяки пасивній дифузії. Вони впливають на клітинну мембрану бактерій, приводячи їх до лізису.

Слина містить **інтерферони**, які здатні придушувати реплікацію різноманітних вірусів, а також володіють протипухлинною дією.

У слині знаходяться, **протеолітичні ферменти** широкого спектра дії, здатні ушкоджувати мембрани деяких бактерій.

Наявність іонів літію, **ціанідів** та інших елементів також приводить до загибелі мікроорганізмів.

Особливе значення в захисті порожнини рота мають антитіла. У ротовій рідині знаходиться **секреторний імуноглобулін А (Sig A)**. Вміст його в слині значно вищий, ніж у сироватці. Він синтезується місцево плазматичними клітинами, що утворюються з В - лімфоцитів, зосереджених, в основному, у підслизовому шарі, під впливом інтерлейкінів. Його основною особливістю є стійкість до протеолітичних ферментів слини, а також протеолітичних ферментів, секретованих деякими бактеріями. Він здатний зв'язувати екзотоксини, які виділяються різними мікроорганізмами. Відносно невеликі молекули, пенетруючі поверхню шлунково – кишкового тракту, здатні стимулювати місцевий синтез цього імуноглобуліну, що перешкоджає подальшому впровадженню антигенів, утворити з ними комплекси на мембрані. Крім того, цей імуноглобулін володіє вираженою антибактеріальною активністю, що пов'язане зі здатністю аглютинувати бактерії, обмежувати їхнє розмноження, перешкоджати прикріпленню до епітелію, без чого патогенні властивості збудників не реалізуються. Крім того, він володіє вираженою віруснейтралізуючою активністю. Про важливість цієї речовини в імунітеті порожнини рота свідчить той факт, що в осіб із дефектом цього імуноглобуліну виникають часті запальні захворювання.

У слині виявляються також **сироваткові імуноглобуліни А, G і Е**, що відіграють важливу роль у запобіганні розвитку інфекційних захворювань. Імуноглобулін G у невеликих кількостях може секретуватися плазматичними клітинами слизової оболонки порожнини рота. Імуноглобулін Е, як і сироватковий імуноглобулін А, потрапляє в слину з крові шляхом пасивної дифузії.

Нарешті, необхідно зазначити, що в слині містяться **компоненти системи комплементу (33, 34)**, що відіграють далеко не останню роль в активації фагоцитозу, а також стимулюють реакції клітинного і гуморального імунітету. Припускають, що компоненти комплементу потрапляють у слину з кровотоку через зубоясенну борозну.

Незважаючи на настільки потужний протиінфекційний і протизапальний захист, обумовлений функцією слинних залоз, не



гарантований захист ротової порожнини від проникнення збудників різних захворювань в організм.

Чимале значення в захисті від патогенних мікроорганізмів, токсинів та інших ушкоджувальних факторів мають особливі бар'єри, що оберігають клітини органів і тканин від зіткнення з ушкоджувальними агентами. Функцію таких бар'єрів у порожнині рота виконує епітелій слизової оболонки. Особливо могутньою бар'єрною функцією володіє язик, тому що він покритий ороговілим багат шаровим епітелієм. Ясна ж покриті одношаровим епітелієм і тому їхня бар'єрна функція виражена відносно слабо. У той же час цей, здавалося б, недолік компенсується великою кількістю клітин, здатних до фагоцитозу і розташованих безпосередньо в підслизовому шарі. Крім того, у сполучній тканині ясен знаходяться антитіла, де, очевидно, вони продукуються наявними там плазматичними клітинами. Зокрема, у слизовій ясен виявлені імуноглобуліни G, M, A. Немає ніякого сумніву, що імуноглобуліни цих класів відіграють важливу роль в імунитеті порожнини рота.

У тому разі, коли компоненти слини і тканинний бар'єр не справляються з захисними функціями й організму загрожує виникнення захворювань, у боротьбу з патогенною флорою включаються реакції неспецифічної резистентності й імунитету. Важлива роль у цих реакціях належить лімфоїдній тканині, зосередженій у порожнині рота, зокрема піднебінним і язиковим мигдаликам. У мигдаликах відбувається часткове знешкодження токсичних речовин і нейтралізація вірусів. Крім того, мигдалики є «будинком», у якому живуть T - і B - лімфоцити. Мігруючи в ротову порожнину, лімфоцити можуть руйнуватися і виділяти лізосомальні ферменти, що ушкоджують мембрани патогенних мікроорганізмів.

Важливу роль у захисті порожнини рота відіграє фагоцитоз, однак, його дія виявляється лише в умовах патології.

Відомо, що загибель лейкоцитів відбувається безпосередньо в тканинах, а також у селезінці. За добу гине близько 40 мільярдів лейкоцитів. Значна частина цих клітин виділяється з крові на поверхню слизових оболонок і, особливо, у ротовій порожнині. Відомий учений М.Я.Ясиновський підрахував, що за 24 години тільки з крові ясен у ротову порожнину виділяється близько 350-370 мільйонів лейкоцитів, тобто приблизно 1/80 частина всіх білих клітин крові, що знаходяться в судинному руслі. При запальних процесах у порожнині рота число мігруючих лейкоцитів може збільшуватися в 2-10 разів. У 1 см<sup>3</sup> слини міститься до 600 лейкоцитів. При підрахунку лейкоцитів

формули слини виявилось, що 95-97 % клітин складають нейтрофіли, 1-2 % - лімфоцити і 2-3 % - моноцити. Подібне співвідношення зберігається й у ясеній рідині пародонтальних кишень. Нейтрофіли ротової рідини здорової людини, за даними М.А.Ясиновського, не мають фагоцитарної активності. Однак вони виділяють ферменти, здатні впливати на слизові порожнини рота, а також на мікроорганізми, що тут знаходяться. У той же час, якщо виникають травми в порожнині рота, а також запальні захворювання, то лейкоцити виявляють виражену фагоцитарну активність.

Слід зазначити, що у змиві з ротової порожнини беззубих людей похилого віку лейкоцитів не виявлено, тому що вони мігрують тільки з країв ясен, що оточують зуби.

Недавно встановлено, що в слині містяться сполуки, які частково захищають лімфоцити від проникнення в них вірусу СНІДу. Відомо, що слина сприяє злипанню часток вірусу. Було висловлене припущення, що фактором, який забезпечує аглютинацію вірусів, є білок, що відрізняється своїми властивостями від муцину. Нині цей білок отриманий американськими вченими в чистому вигляді (він названий фузином), розроблена технологія його виробництва, і він з успіхом застосовується для лікування хворих з ураженнями легень, а також у стоматології.

Виявилось, що фузин секретується клітинами слинних залоз. Він зв'язується з оболонками лейкоцитів, захищаючи їх тим самим від входження вірусу. Передбачається, що цей білок блокує ті молекули оболонки, які сприяють проведенню вірусу крізь мембрану. У процесі входження вірусу в клітину виникає злиття, чи фузія вірусної і клітинної мембрани. Слід зауважити, що фузин своїм складом і функціями нагадує хемокіни. За відсутності останніх неможлива міграція клітин до хімічного подразника, а отже, і реакції фагоцитозу, клітинного і гуморального імунітету.

Імунітет при влученні антигену через ротову порожнину. Відомо, що епітелій слизової оболонки порожнини рота служить бар'єром на шляху проникнення антигенів, зокрема алергенів і канцерогенів, а також мікроорганізмів. Порушення бар'єрної функції епітелію приводить до виникнення численних захворювань порожнини рота. У той же час в епітелії слизової, а також на її поверхні постійно виявляються лейкоцити, здебільшого дегенеративно змінені нейтрофіли. Окремі нейтрофільні гранулоцити фагоцитують мікроорганізми і, можливо, є антигенпрезентуючими клітинами.

Значна кількість нейтрофілів, а також моноцитів знаходиться під епітелієм, крізь який вони мігрують із судин власної пластинки в просвіт ясенної борозни. Швидкість міграції нейтрофілів складає 30 за 00 у 1 хв; а їхній відносний об'єм в епітелії – 60 %.

В епітелії слизової оболонки порожнини рота можна знайти Т-лімфоцити. До 40 % Т-лімфоцитів перебівають в русі. Тут наявні також і В-лімфоцити. Вони можуть розташовуватися групами чи поодиночці. Інтерепітеліальні лімфоцити в багатьох ділянках піддаються апоптозу, значна частина їх здобуває фенотип клітин пам'яті і бере участь у вторинній імунній відповіді.

У забезпеченні бар'єрної функції епітелію порожнини рота важливу роль відіграють клітини Лангерганса, що складають близько 2 % клітинної популяції. Своїми морфофункціональними властивостями вони нагадують аналогічні клітини епідермісу. Здебільшого клітини Лангерганса перебувають у постійному русі, що полегшує їхню зустріч з антигеном. Це справжні антигенпрезентуючі клітини. Після зустрічі з антигеном вони мігрують у регіонарні лімфовузли, де здійснюється не тільки контакт і передача чужорідного агента лімфоцитам, але і проліферація останніх.

В епітелії слизової оболонки порожнини рота знаходяться дендритні антигенпрезентуючі клітини з фенотипом CD36, ультраструктурою подібні до макрофагів.

У процесі забезпечення захисних функцій клітини епітеліального шару – епітеліоцити, лімфоцити і клітини Лангерганса постійно взаємодіють між собою. Зокрема, епітеліоцити після зустрічі з антигеном починають продукувати ІЛ-1, що є стимуляторами клітин Лангерганса. У свою чергу, останні після контакту з антигеном і переходом в імуногенну форму самі здатні секретувати ІЛ-1 та ІЛ-6, що впливають на Т-лімфоцити. При включенні в імунну відповідь Т-лімфоцитів відбувається перехід В-лімфоцитів у плазматичні клітини, здатні продукувати імуноглобуліни. В епітелії слизової порожнини рота імуноглобуліни можуть знаходитися як у вільному, так і зв'язаному стані. Вільні імуноглобуліни наявні в сироватці, лімфі та тканинній рідині. Зв'язуючися з антигеном, імуноглобуліни утворюють імунні комплекси, що елімінуються фагоцитами. У слизовій порожнині рота найчастіше виявляються імуноглобуліни А та G. При запаленні в слизовій оболонці можна знайти також імуноглобулін М. Інтраепітеліальні імуноглобуліни беруть участь як в елімінації антигену, так і в процесі запалення.

Їхня спільна робота забезпечує разом із макрофагами цілу гамму імунологічних реакцій. Порушення рівноваги між фізіологічною функцією місцевих факторів, які сприяють і перешкоджають імунітету, лімфоцитами та іншими захисними компонентами крові призводить до розвитку хронічних запальних хвороб органів порожнини рота (наприклад, хвороб пародонта). Імуноглобуліни можуть проходити крізь епітеліальні клітини, чим пояснюється їх наявність у слині, тканинній рідині, позасудинному просторі, слизовій оболонці травного тракту. При деяких хворобах травного тракту (наприклад, токсико-алергічних стоматитах), має місце гіперімуноглобулінемія, викликана стимуляцією антигенами – бактеріями, токсинами, вірусами, іншими інфекційними агентами, харчовими білками, які наявні в травному тракті, лікувальними засобами.

Навіть деякі вищезгадані факти свідчать про важливу роль лейкоцитів у різних реакціях у нормі та при патології щелепно-лицевої ділянки. Тому знаходження кількості лейкоцитів, а за необхідності – окремих їхніх форм при тих чи інших хворобах стоматологічної ділянки стає необхідністю для повноцінної діагностики, а також оцінки ефективності терапії.

## 6.6. Лабораторна робота

**Тема: Лейкоцити**

**Матеріальне та методичне забезпечення:** мікроскоп, змішувач для підрахунку лейкоцитів, розчини, камера Горяєва, кров, гемоцитометри.

Кількість лейкоцитів, також як і еритроцитів, може бути визначена традиційним способом (підрахунок у камері Горяєва), та автоматичним.

**Завдання №1. Підрахунок кількості лейкоцитів у камері Горяєва.**

Кров набрати в меланжер для лейкоцитів до мітки 0,5 або 1,0. Витерти кінчик змішувача ваткою, а потім помістити його в розчинник – 5 % оцтову кислоту, підфарбовану метиленовим синім, набрати вміст змішувача. Випустити 1-2 краплі в лоток, третьою зарядити камеру. Лейкоцити підраховують під малим збільшенням у 25 великих квадратах ( 400 маленьких). Кількість лейкоцитів у 1 л крові юбчислюють за формулою:  $A \times 4000 \times 20 (10) \times 10^6 / 25 \times 16$ , де "А"- кількість лейкоцитів при підрахунку, 4000 – об'єм малого квадрата (мкл/ мм<sup>3</sup>), 20/10 ступінь розведення крові, 400 – число малих квадратів, 1- коефіцієнт перерахунку в міжнародну систему одиниць СІ.

**Завдання 2.** Підрахунок кількості лейкоцитів автоматичним способом.

Проводиться на одному з приладів за інструкцією, запропонованою викладачем.

### Література.

1. Нормальна фізіологія. / За ред. В.І. Філімонова.- К.: Здоров'я, 1994.
2. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. -Львів: Світ, 2001.
3. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. -М.: Медицинское информационное агенство, 2002.
4. Посібник з нормальної фізіології / Под ред. В.Г.Шевчука, Д.Г.Наливайка. - К.: Здоров'я, 1995.- С. 126-131.

## 7. Групи крові.

Не зважаючи на те, що кров намагалися переливати ще в глибокій давнині, цей метод стали широко застосовувати у клінічній медицині у ХХ ст. З відкриттям груп крові стало зрозумілим, чому в одних випадках трансфузії крові проходили без великих проблем, а в інших завершувалися трагічно.

### 7.1. Система АВО

Сироватка або плазма одних людей здатна аглютинувати (склеювати) еритроцити інших людей. Це явище дістало назву **ізогемаглютинації**. В її оснoві лежить наявність в еритроцитах антигенів, які називаються **аглютиногенами** і позначаються літерами **A** і **B**, а у плазмі - природних антитіл, або **аглютининів**, що позначаються  $\alpha$ ,  $\beta$ . Аглютинація еритроцитів спостерігається лише в тому разі, якщо зустрінуться однойменні аглютиноген і аглютинін.

Установлено, що аглютиніни як природні антитіла мають два центри зв'язування, тому одна молекула аглютиніну здатна утворювати місток між двома еритроцитами. Але кожний з еритроцитів може за участю аглютининів зв'язатись із сусіднім, завдяки чому виникає конгломерат (аглютинат) еритроцитів. Тому в крові однієї й тієї ж людини не може бути однойменних аглютиногенів і аглютининів, бо тоді б у здорових людей відбувалося б масове склеювання еритроцитів. Звідси випливає, що існують 4 комбінації, при яких не зустрічаються однойменні аглютиногени й аглютиніни: I - $\alpha\beta$ , II A $\beta$ , III - Ba, IV - AB.

Крім аглютининів у плазмі чи сироватці крові містяться сполуки, які називаються **гемолізинами**. Їх також два види і вони позначаються, як і аглютиніни, літерами  $\alpha$  і  $\beta$ . При зустрічі

однойменних аглютиногена й гемолізіну настає гемоліз еритроцитів. Дія гемолізинів проявляється при температурі 37-40<sup>0</sup> С. Ось чому при переливанні несумісної крові у людини вже через 30-40 сек. настає гемоліз еритроцитів. Якщо однойменні аглютиногени й аглютиніни зустрічаються при кімнатній температурі, відбувається аглютинація.

У плазмі людей II, III, IV груп крові є антиаглютиніни - аглютиногени, що залишили еритроцити, позначаються вони, як і аглютиногени, великими літерами А і В.

Серологічний склад основних груп крові представлений у таблиці №1.

Таблиця 1

## Серологічний склад основних груп крові в системі АВО

Групи крові	Еритроцити Аглютиногени	Плазма чи сироватка	
		Аглютиніни і гемолізینی	Антиаглютиніни
I (O)	-	$\alpha\beta$	-
II (A)	A	$\beta$	A
III (B)	B	$\alpha$	B
IV (AB)	AB	-	AB

З таблиці видно, що I група крові не має аглютиногенів А та В, а тому позначається як група O; II – називається А; III – В; IV – АВ.

Для вирішення питання про сумісність груп крові донедавна користувалися правилом, що середовище реципієнта (людини, якій переливають кров) має бути придатним для життя еритроцитів донора (людини, яка віддає кров). Але таким середовищем є плазма. Отже, в реципієнта потрібно враховувати аглютиніни й гемолізینی, що містяться у плазмі чи сироватці, а в донора - аглютиногени, що містяться в еритроцитах. Для вирішення питання про сумісність груп крові змішували еритроцити та сироватку (плазму), що отримували від людей із різними груповими ознаками. Сумісність груп крові за цими ознаками представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

## Сумісність різних груп крові

Групи плазми чи сироватки	Група еритроцитів			
	I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
I ( $\alpha\beta$ )	-	+	+	+
II ( $\beta$ )	-	-	+	+
III ( $\alpha$ )	-	+	-	+
IV (-)	-	-	-	-



З таблиці видно, що аглютинація відбувається у разі змішування сироватки I групи з еритроцитами II, III і IV груп, сироватки II групи з еритроцитами III і IV груп, сироватки III групи з еритроцитами II і IV груп.

На підставі аналізу даних цієї таблиці можна визначити групу крові. Якщо аглютинація не відбувається з усіма сироватками, то група крові I. Якщо аглютинація спостерігається з сироваткою I і III груп крові, то це II група крові. Наявність аглютинації з сироватками I і II груп вказує на III групу крові. І, нарешті, якщо аглютинація відбувається з усіма сироватками, за винятком IV, то група крові IV.

Нині для визначення груп крові користуються моноклональними антитілами проти аглютиногенів A і B, що отримали назву цоліклонів A і B. При цьому, якщо аглютинація не відбувається при змішуванні крові з обома цоліклонами, то група крові буде I. Якщо аглютинація спостерігається з обома цоліклонами, то група крові IV. Якщо аглютинація виявляється з цоліклоном A, то це II група крові, а з цоліклоном B – III група.

Як ми бачимо, у визначенні груп крові не враховують аглютиніни і гемолізینی донора. Це пояснюється тим, що аглютиніни і гемолізینی при переливанні невеликих доз крові (200 - 300 мл) розводяться у великому об'ємі плазми (2500 - 2800 мл) реципієнта, а також зв'язуються його антиаглютинінами, а тому не повинні становити небезпеку для еритроцитів.

Проте, лікарі у повсякденній практиці для вирішення питання трансфузії крові повинні користуватися правилом: кров переливати можна лише у крайньому разі, порівняно рідко. Правильніше користуватися переливанням не цільної крові, а трансфузією різних її компонентів: плазми, еритроцитарної, тромбоцитарної, лейкоцитарної маси залежно від того, що організму хворого найбільше потрібно на даний момент, навіть при масивній крововтраті бажано переливати не кров, а плазму, оскільки вводиться менша кількість антигенів, що значно знижує ризик посттрансфузійних ускладнень.

Посттрансфузійні ускладнення можуть виникнути через помилки у визначенні груп крові. Так, встановлено, що аглютиногени A і B мають багато різновидів (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> і т.д.; B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> і т.д.). Чим більший порядковий номер аглютиногену, тим він менш активний.

Слід також ураховувати, що більшість людських еритроцитів несуть антиген H. Цей антиген завжди знаходиться на поверхні клітинних мембран у людей із групою O, а також наявний як прихована

детермінанта на клітинах інших груп (А, В, АВ). Це антиген, з якого утворюються антигени А і В. Ця обставина може бути причиною гемотрансфузійних ускладнень при переливанні формених елементів І групи людям, що мають інші групи крові.

## 7.2. Система резус та інші

У 85% людей білої раси у крові міститься резус-аглютиноген, або резус-фактор. Таких людей називають резус-позитивними. У 15% людей немає у крові цього аглютиногена і їх називають резус-негативними.

Резус-фактор – це складна система, що містить більше 40 антигенів, які позначаються літерами, цифрами, символами. Найчастіше зустрічаються резус-антигени типу Д (85%), С (70%), Е (30%), е (80%) – вони володіють і найбільш вираженою антигенністю.

Система резус не має в нормі однойменних аглютининів, але вони можуть з'явитись, якщо резус-негативній людині перелити резус-позитивну кров. Найчастіше це відбувається при переливанні резус Д. Резус-фактор передається спадково. Якщо жінка резус-негативна, а чоловік резус-позитивний, то плід може успадкувати резус-фактор від батька, і тоді мати і плід будуть несумісні за резус-фактором. Установлено, що при такій вагітності плацента має підвищену проникність відносно еритроцитів плода. В результаті може розвинутих резус-конфлікт. Еритроцити плода, потрапляючи в кров матері, призводять до утворення антитіл, потрапляючи до крові плода перед пологами вони викликають аглютинацію та гемоліз його еритроцитів з усіма впливаючими звідси наслідками.

Резус-конфлікту слід більше остерігатись жінкам із групами крові II, III і IV.

Нині виділені ще численні системи аглютиногенів: MNSs, Келл, Лютеран, система Р, система Вел та інші.

Згідно з сучасними уявленнями, мембрана еритроцитів розглядається як набір різноманітних антигенів, яких нараховується більше 500. Тільки з цих антигенів можна скласти більше 400 мільйонів комбінацій чи групових ознак крові. Якщо ж ураховувати і решту антигенів, що зустрічаються у крові, то число таких комбінацій досягне 700 мільярдів, тобто значно більше, ніж людей на Земній кулі. Це мають ураховувати лікарі, які переливають кров.

### 7.3. Групи крові та захворюваність

Установлено, що люди, які мають різні групи крові, різною мірою схильні до тих чи інших захворювань. Так, у людей I (0) групи частіше зустрічається виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки. Ці факти пояснюються тим, що аглютиногени А і В, виділяючись разом із шлунковим та підшлунковим соком, запобігають ушкодженню стінок ШКТ протеолітичними ферментами. У власників I групи крові підвищений ризик формування абсцесів, лімфаденопатій, сифілісу, цирозу печінки, холециститу, апендициту, раку підшлункової залози, шлунка, печінки, молочних залоз, кишечника.

Люди, що мають II (А) групу крові, частіше страждають і тяжче переносять цукровий діабет, у них підвищене згортання крові і тому частіші інсульти та інфаркти міокарда.

У людей III (В) групи крові частіше зустрічаються дизентерія, рак кишечника, сечостатевої системи, лейкози.

У людей IV (АВ) групи крові тяжчий перебіг натуральної віспи, частіше виникають гнійні септичні інфекції, ГРВІ, вірусний гепатит, гемобластози, ураження ехінококом.

Слід, однак, зазначити, що зв'язки між групами крові та захворюваністю мають не прямий, а опосередкований іншими факторами характер.

### 7.4. Расові особливості груп крові

Існують дійсні відмінності групових ознак крові людей різних рас та національностей. Так, серед корінного населення Азії переважає група В, у європейців – група А, у корінних американців - група 0. У жителів України співвідношення таке: I група зустрічається у 30,5%, II група – у 37,5%, III – у 23,5% і IV - у 8,5%. Різноманіття груп крові залежно від раси серед населення Земної кулі в системі АВО пов'язане з численними селекційними процесами.

Визначення груп крові важливе для антропології.

### 7.5. Успадкування груп крові

Кожна людина має 2 гени за основними групами крові: один вона успадковує від матері, а інший – від батька. Із сукупності цих успадкованих двох генів і складається її власна група крові. Ознаки груп крові за системою АВО передаються трьома алелеморфними генами. Два з них – А і В-домінантні й один – О – рецесивний. Залежно від того, які гени успадковані, плід, що розвивається, може бути гомочи гетерозиготним. Це значить, що люди II і III груп крові можуть бути

гомозиготами чи гетерозиготами. Знаючи, що від кожного з батьків успадковується лише один ген, не важко визначити, що гомозиготи будуть обов'язково мати групу АВ, а гетерозиготи можуть мати будь-яку групу крові.

У матерів, що мають групу крові АВ, діти можуть стати носіями антигена А, В чи АВ. У цьому разі батько повинен обов'язково мати групу АВ. Зрозуміло, що при такій комбінації дитина може мати групу 0. Якщо ж мати має I групу крові, то діти ніколи не зможуть мати групу крові АВ. У той же час вони можуть належати до I групи крові, якщо батько має 0 групу чи є гетерозиготним – А0 чи В0. Діти таких батьків можуть мати також II чи III групу крові, незалежно від того, є батько гомо- чи гетерозиготним за названими групами крові. Якщо один з батьків буде гетерозиготним за групою А, інший – за групою В, то дитина може мати групу 0, А, В і АВ. У разі ж гомозиготного сполучення цих груп крові дитина не може мати I групу крові, але може належати до II, III і IV груп крові.

Наявність чи відсутність резус-фактора також визначається за генотипом людини. Гени, що забезпечують утворення резус-аглоїногена, є доміантними. Ось чому від резус-негативних батьків діти будуть лише резус-негативними. Якщо обоє батьків резус-позитивні, то й їхні діти будуть резус-позитивні. Якщо один із батьків резус-позитивний, а інший резус-негативний, то дитина може бути резус-позитивною (у 70% випадків) чи резус-негативною (близько 30%).

Користуючись визначенням як основних, так і додаткових груп крові, можна з достатньою часткою ймовірності вирішувати питання про батьківство чи материнство.

Після трансплантації кісткового мозку група крові може змінюватись.

Групи крові можна визначити і за слиною, оскільки в ній знайдені білки, за своєю структурою близькі до аглоїногенів еритроцитів відповідної групи крові людини. Це може мати велике значення в судовій та кримінальній практиці.

## 7.6. Лабораторна робота

**Тема:** Визначення груп крові.

**Матеріальне та методичне забезпечення:** кров, фарфорова пластинка, скарифікатор, стандартні групоспецифічні сироватки, долікони, предметне скло, антирезусна сироватка.

## **Завдання №1. Визначити групу крові людини за системою АВО.**

### **А. За допомогою сироваток.**

Групи крові системи АВО визначають за допомогою реакції аглютинації. Для цього застосовують стандартні сироватки груп 0(I), А(II), В(III), АВ(IV). Стандартною сироваткою називається промислово очищена плазма донорів точно відомих груп крові, що не містять фібриногену та антитіл до одного або кількох антигенів однієї групової системи.

Групи крові системи АВО слід визначати при температурі не нижче 5° С і не вище 25° С при достатньому освітленні на фарфоровій чи іншій пластинці білого кольору. На пластинку слід нанести сироватку згідно з позначеннями груп крові. Поряд с кожною краплею сироватки скляною паличкою або кутом предметного скла наносять приблизно в 10 разів меншу краплю крові, взяту з пальця досліджуваної особи. Нанесені краплі змішують скляною паличкою або кутом предметного скла. Від моменту змішування крапель ведуть відлік часу. Відтак спостерігають за реакцією аглютинації протягом 5 хвилин. Пластинку періодично похитують. На 4-й хвилині до кожної краплі крові, у якій відбулася аглютинація, додають краплю фізіологічного розчину. Після того, як мине 5 хвилин, реєструють результати реакції. За наявності аглютинації в краплі спостерігається зернистість або великі частинки. У разі відсутності аглютинації видно рівномірно забарвлену гомогенну рідину.

Якщо в жодній із крапель не відбулася аглютинація, це означає, що досліджувана кров не містить групових аглютиногенів, а отже, належить до групи 0(I). Якщо сироватки груп 0(I) і В(III) спричинили аглютинацію еритроцитів, а сироватка групи А(II) дала негативний результат, це означає, що досліджувана кров містить аглютиноген А і належить до групи А(II). Якщо сироватки груп 0(I) і А(II) спричинили аглютинацію еритроцитів, а сироватка групи В(III) дала негативний результат, це означає, що досліджувана кров містить аглютиноген В і належить до групи В(III). Якщо всі три сироватки спричинили аглютинацію, то можна вважати, що досліджувана кров належить до групи АВ (IV).

### **В. За допомогою цоліклонів анти-А і анти-В.**

Останнім часом для визначення груп крові системи АВО людини замість стандартних ізогомаглютинуючих сироваток використовуються цоліклони анти-А і анти-В. Визначення груп крові системи АВО вимагає виявлення антигенів А і В в еритроцитах стандартними

антитілами і виявлення аглютининів у сироватці або в плазмі досліджуваної крові стандартними еритроцитами. Антигени А і В визначають за допомогою цоліклонів анти - А і анти - В.

Моноклональні анти-А і анти-В антитіла продукуються двома різними гібридомами. Цоліклони анти-А і анти-В - це розведена рідина, що відповідає гібридомі мишей - носіїв, у якій містяться специфічні імуноглобуліни класу М, спрямовані проти групоспецифічних антигенів А і В людини. Цоліклони не містять антитіл іншої специфічності, тому не спричиняють неспецифічної поліаглютинації еритроцитів.

Цоліклони не є продуктами клітин людини, тому не вимагають контамінації препаратів вірусами гепатиту і СНІДу.

Групи крові АВО визначають у нативній крові та крові, взятій із пальця. Визначають групу крові у приміщенні з добрим освітленням. Цоліклони наносять на планшет по одній великій краплі (0,1 мл) відповідно до написів "анти-А" і "анти-В". Поряд із краплями антитіл наносять кров, що досліджується по одній маленькій краплі, приблизно в десять разів меншій від краплі антитіл (0,01 мл). Антитіла і кров змішують вимитою сухою кулькою (скляною паличкою), похитуючи планшетом. Спостерігають за перебігом реакції з цоліклонами при легкому похитуванні пластинки протягом 2-3 хвилин. Результат реакції в кожній краплі може бути позитивним або негативним. Позитивний результат виявляється в аглютинації (склеюванні) еритроцитів. Оцінка результатів реакції аглютинації з цоліклонами анти-А і анти-В: якщо реакції не має - група крові 0(I), якщо з цоліклоном анти-А - група крові А(II), якщо з цоліклоном анти-В - група крові В(III), якщо з цоліклонами анти - А і анти-В - група крові - АВ(IV).

#### **Визначення резус - належності.**

Для визначення резус - належності на пластинку наносять одну краплю антирезусної стандартної сироватки, поряд із сироваткою розміщують однакового розміру краплю крові. Скляною паличкою змішують сироватку з кров'ю. Похитуючи пластинку, чекають результат. Через 3-4 хвилини оцінюють результат реакції після додавання однієї краплі фізіологічного розчину ( для вилучення неспецифічної аглютинації). Про резус - негативну кров свідчить відсутність аглютинації. Якщо аглютинація відбулася зі стандартною антирезусною сироваткою, кров має антигени системи СДЕ, а отже, є резус-позитивною



### Проба на індивідуальну сумісність.

На предметне скло нанести плазму крові реципієнта. Додати до цієї плазми краплю крові донора в 10 разів меншу, ніж плазми ( в співвідношенні 1:10). Оцінити її сумісність. Якщо реакції аглютинації не має – група крові сумісна.

### Література

1. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. -Львів: Світ, 2001.
2. Кузник Б.И. Физиология и патология крови. -Чита: Поиск, -2001.
3. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. -М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
4. Посібник з нормальної фізіології / Под ред. В.Г.Шевчука, Д.Г.Наливайка. – К.: Здоров'я, 1995. – С. 131-138.

### 8. Тромбоцити.

Тромбоцити, або кров'яні пластинки, утворюються з мегакаріоцитів у кістковому мозку. У кровотоці вони мають характерну дископодібну форму, їхній діаметр коливається від 2 до 4 мкм, а об'єм відповідає 6-9 мкм.

Стикаючись з поверхнею, що відрізняється з своїми властивостями від ендотелію, тромбоцит активується, розпластовується, набуває сферичної форми і в нього з'являються до десяти відростків, які можуть значно перевищувати діаметр тромбоцита. Наявність таких відростків дуже важлива для зупинки кровотечі.

На мембрані тромбоцитів знаходяться інтегрини, які виконують функції рецепторів. Особливістю інтегринів є те, що вони беруть участь у взаємодії тромбоцитів із тромбоцитами, а також тромбоцитів із субендотелієм при ушкодженні судин. Ці рецептори поділяються на **первинні, або основні**, доступні для агентів в інтактних тромбоцитах (до них належать багато рецепторів для екзогенних агентів, що пізнають колаген, фібронектин, ламінін, вітронектин, фібриноген, фактор Вілебранда) та **індуковані**, що стають доступними після збудження первинних рецепторів та структурної перебудови мембрани тромбоцитів – до них належать інтегрини, що можуть з'єднуватись із фібриногеном, фактором Вілебранда, фібронектином.

### 8.1. Кількість тромбоцитів.

У нормі число тромбоцитів у здорової людини відповідає  $1,55 - 3,5 \times 10^{11}/\text{л}$ . Збільшення числа тромбоцитів називається тромбоцитозом. У природних умовах число тромбоцитів значно коливається і їхня кількість зростає при больовому подразненні, фізичному навантаженні, стресі, але рідко виходить за межі норми.

Зменшення числа тромбоцитів називається тромбоцитопенією. Як правило, вона є ознакою патології і спостерігається при променевої хворобі, вроджених та набутих хворобах крові. Однак у жінок у період менструацій число тромбоцитів може зменшитись, хоча воно рідко виходить за межі норми (їхній вміст інколи досягає  $1,0 \times 10^{11}/\text{л}$ ), але ніколи не досягає критичних величин. Навіть при значній тромбоцитопенії, що досягає  $0,5 \times 10^{11}/\text{л}$ , кровоточивості не буває і лікарського втручання у подібних ситуаціях не потрібне. І лише при досягненні критичних цифр –  $0,25 - 0,30 \times 10^{11}/\text{л}$  виникає легка кровоточивість, що потребує лікувальних заходів. Усе це свідчить про те, що у крові містяться в наявний надлишок, що забезпечує надійний гемостаз у разі виникнення травм судини.

У новонародженого в перші години життя вміст тромбоцитів не відрізняється від величин, що характерні для дітей старшого віку та дорослих. У той же час у різних дітей він коливається у дуже широких межах від  $1,0 \times 10^{11}/\text{л}$  до  $4,0 \times 10^{11}/\text{л}$  і в середньому дорівнює  $2,0 \times 10^{11}/\text{л}$ .

У перші години після народження кількість тромбоцитів зростає, що може бути пов'язане зі згущенням крові, а до кінця доби знижується й досягає цифр, характерних для моменту народження дитини. До кінця двох діб кількість тромбоцитів знову збільшується, наближаючись до верхньої межі норми у дорослого. Однак на 7 – 10 добу їхнє число знову падає й досягає  $1,5 - 2,0 \times 10^{11}/\text{л}$ . У віці 14 днів відповідає цифрам новонародженого і лише надалі наближається до норм дорослого.

### 8.2. Функції тромбоцитів.

Головне призначення тромбоцитів – участь у процесі гемостазу. Кров'яні пластинки беруть участь в утворенні тромбоцитарної пробки й процесі зсідання крові. У першій реакції важлива роль належить тромбоксану  $A_2$  ( $TxA_2$ ), який синтезується з арахідонової кислоти, що входить до складу мембрани клітин (у тому числі й тромбоцитів), під впливом ферменту тромбоксансинтетази. У цій реакції беруть участь також вазоконстрикторні фактори, що виділяються з тромбоцитів – серотонін, адреналін, норадреналін та інші, а також такі речовини як

АДФ, контрактильний білок тромбостенін. У другій реакції важлива роль належить так званим тромбоцитарним факторам, що зосереджені, головним чином, у гранулах і мембрані тромбоцитів. Це частковий (неповний) тромбопластин, що становить собою шматочок клітинної мембрани, антигепариновий фактор, фібриноген, фібринстабілізуючий фактор, активатори й інгібітори розчинення фібринового згустку.

Інша важлива функція тромбоцитів - ангіотрофічна. Вони є своєрідними "годувальниками" судинної стінки, при різкій тромбоцитопенії трофіка судинної стінки порушується, що призводить до підвищення її проникності і зниження резистентності.

Тромбоцити беруть участь і в захисті організму від чужорідних агентів - вони володіють фагоцитарною активністю, містять імуноглобуліни, є джерелом лізоциму і В-лізинів, що здатні руйнувати мембрани бактерій.

Кров'яні пластинки необхідні також для репаративних процесів. Більше того, покриваючи фібриновий згусток, тромбоцити утворюють атромбогенний моношар, що нагадує своїми властивостями ендотелій судин.

Тромбоцити є джерелом багатьох біологічно активних речовин, зокрема й цитокінів, які беруть участь у регуляції різних фізіологічних функцій.

### 8.3. Регуляція тромбоцитопоезу.

Регуляція тромбоцитопоезу здійснюється спеціальними факторами - тромбоцитопоетинами. Вони утворюються у печінці, нирках і кістковому мозкові. Тромбоцитопетини звільнюються у кров, що циркулює при зниженні в ній числа кров'яних пластинок. Механізм їхньої дії зводиться до того, що вони посилюють ендомітоз у незрілих мегакаріоцитах.

До прямих регуляторів тромбоцитопоезу належать також деякі інтерлейкіни: ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-9, ІЛ-11, ІЛ-13, еритропоетин.

Тромбоцитопоез залежить також від медіаторів та гормонів. Так, адреналін прискорює утворення мегакаріоцитів. Гормони кори надниркових залоз стимулюють проліферацію клітин попередників мегакаріоцитів та утворення тромбоцитів.

## 9. Система гемостазу

Термін "гемостаз" означає комплекс реакцій, спрямованих на зупинку кровотечі при травмі судин. Насправді значення гемостазу набагато складніше і далеко виходить за межі боротьби з кровотечею.

Система гемостазу бере участь у збереженні рідкого стану крові, регуляції транскapілярного обміну, резистентності судинної стінки, впливає на перебіг репаративних процесів в організмі і в багатьох інших реакціях.

З клінічної точки зору прийнято розрізняти так званий судинно-тромбоцитарний гемостаз і коагуляційний, або процес зсідання крові. У першому випадку мова йде про зупинку кровотечі з дрібних кровоносних судин із низьким кров'яним тиском, у другому – про боротьбу з крововтратою при ушкодженні артерій і вен. Такий розподіл, звичайно має умовний характер адже при пошкодженні дрібних та великих судин завжди має місце той та інший процес. Однак, при проколі шкіри пальця, наприклад, відбувається кровотеча, що може бути й досить тривалою, а процес зсідання крові може бути в нормі. При патології зсідання крові час кровотечі при проколі шкіри пальця може не змінюватись, хоча утворення фібринового згустку може не наставати навіть годинами (наприклад, це характерно для гемофілії А і В).

### 9.1 Судинно-тромбоцитарний гемостаз

Судинно-тромбоцитарний гемостаз зводиться до утворення тромбоцитарної пробки чи тромбоцитарного тромбу. Умовно він підрозділяється на три стадії.

**Тимчасовий (первинний та вторинний) спазм судин.** Уже через частки секунд після травми спостерігається первинний спазм кровоносних судин, завдяки чому кровотеча у перший момент може й не виникнути чи має обмежений характер. Первинний спазм зумовлений викидом у відповідь на больове подразнення адреналіну та норадреналіну і триває не більше 10-15 сек. Потім настає вторинний спазм, зумовлений активацією тромбоцитів і віддачею у кров судинозвужувальних агентів із тромбоцитів – серотоніну, ТхА<sub>2</sub>, адреналіну та інших.

**Утворення тромбоцитарної пробки за рахунок адгезії та агрегації тромбоцитів.** Ушкодження судин супроводжується негайною активацією тромбоцитів, що пов'язане з появою високих концентрацій АДФ (із тромбоцитів та судин, що руйнуються), а також оголенням субендотелію, колагенових та фібрилярних структур. Після травми судини настає адгезія тромбоцитів до колагену та інших адгезивних білків субендотелію. Це зумовлено наявністю в плазмі й тромбоцитах, а також звільненням з ендотелію особливого білка фактора Вілебранда (ФВ), крім того, з адгезуючих тромбоцитів та

ендотелію звільняється АДФ. Під впливом цих речовин тромбоцити прилипають до приєднаних до ендотелію кров'яних пластинок, а також склеюються між собою, утворюючи агрегати, що є основою тромбоцитарної пробки. Посиленню агрегації сприяють: фактор активації тромбоцитів (ФАТ), тромбін, адреналін, фібрoneктин, вітронектин. Нарешті настає експресія рецепторів на мембрані тромбоцитів до фібриногену, завдяки чому за наявності іонів  $Ca^{++}$ , тромбоцити склеюються один з одним. На цьому етапі агрегації тромбоцитів може мати зворотний характер – дезагрегації. Така агрегація називається **первинною, або зворотною**. Вона не здатна зупинити кровотечу навіть із дуже дрібних судин.

Більш складний механізм **вторинної агрегації**, що супроводжується тромбоцитарною секрецією (арахідонової кислоти, що перетворюється на простагліцилін, тромбоксан  $A_2$ , та інші). Крім того, з тромбоцитів посилено секретується АДФ, адреналін, норадреналін, фібриноген, ФВ, фібрoneктин, вітронектин і багато інших, закріплюючи тромбоцитарний тромб у місці поранення. Одночасно відбувається утворення тромбіну, що різко посилює агрегацію тромбоцитів і призводить до появи сітки фібрину, в якій застряють еритроцити та лейкоцити. Однак через такий тромбоцитарний тромб кров продовжує просочуватись. Комплекс перерахованих реакцій призводить до скорочення актоміозину (тромбостеніну), і настає третій період судинно-тромбоцитарного гемостазу.

**Ретракція (уцільнення, скорочення) тромбоцитарної пробки** – тромбостенін, скорочуючись підвищує внутрішньоклітинний тиск, що призводить до секреторних реакцій та скорочення тромбоцитарної пробки. Так настає ретракція тромбоцитарного тромбу.

В умовах норми зупинка кровотечі за описаним механізмом настає за 2-4 хвилини. Цей показник у клініці називається **часом кровотечі**. Весь процес судинно-тромбоцитарного гемостазу можна представити у вигляді схеми (мал. 1).

Слід зазначити, що в доношених новонароджених виявляється порівняно низька адгезія кров'яних пластинок, а також менше виражена, ніж у дорослої людини, агрегаційна активність тромбоцитів. У той же час активність і вміст основних тромбоцитарних факторів мало відрізняються від дорослих. Час кровотечі у дітей незалежно від віку залишається у межах, характерних для дорослих.

**Судинно – тромбоцитарний гемостаз у порожнині рота.** У перший момент після травми дрібних судин (у порожнині рота це

трапляється щодня багато разів) відбувається їх короткочасний спазм. Після того тромбоцити вступають у контакт з оголеним колагеном судин і відбувається їх адгезія до пошкодженої поверхні. Паралельно з цим починається агрегація тромбоцитів із вивільненням із них гранул, в яких знаходяться різні речовини. Нарешті утворюється тромбоцитарний тромб та його ретракція.

У порожнині рота причиною кровотеч може бути порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу, пов'язаного зі зміною стану судин та тромбоцитів. При кількісних та якісних (порушення адгезії, агрегації, ретракції, реакції вивільнення) зрушеннях у тромбоцитах виникають геморагії. Насамперед це тромбоцитопатії – поширена форма геморагічних діатезів. З нею пов'язана більшість геморагій мікроциркуляторного типу – петехій, екхімозів, кровотеч з носа, ясен. Ці хвороби часто не діагностуються, і хворі лікуються у фахівців із гематології. У стоматологів, отоларингологів та інших фахівців вони нерідко підлягають безпідставним втручанням. Ці тромбоцитопатії можуть бути від народження (з переважним порушенням агрегаційної функції тромбоцитів та збереженою реакцією вивільнення – тромбостенія Гланцмана: з порушенням реакції вивільнення – аспіриноподібний синдром; із порушенням адгезії – хвороба Віллебранда), а також набутого характеру (при анеміях, цирозі, пухлинах, лікарських формах та ін.).

Клінічно більшість із них характеризується кровотечами із слизової оболонки рота та носа, особливо часті кровотечі з ясен.

При тромбоцитопеніях (зменшена кількість тромбоцитів) також часті кровотечі зі слизових. У порівнянні з тромбоцитопатіями тут зустрічаються також кровотечі з язика, мигдалика, задньої стінки глотки. Випадання молочних та прорізування постійних зубів при геморагічних тромбоцитопенічних пурпурах не викликає кровотеч. Разом з тим мають місце випадки сильних та тривалих кровотеч з ямки видаленого зуба і навіть смертельні випадки.

Діагностичними ознаками розглянутої патології є визначення не тільки кількості тромбоцитів, але і їхньої адгезії, агрегації, ретракції. Разом з тим, діагностика таких станів у деяких випадках неможлива без консультації з гематологом чи коагуологом. Хоча в багатьох випадках їх вияв, діагностика та лікування проводяться стоматологами.

Якщо ж проаналізувати кровотечі, наприклад, які виникають після операції видалення зуба, то їхній характер і тривалість визначаються як місцевими, так і загальними факторами. Місцеві причини, що викликають кровотечі, залежать від об'єму та ступеня



ушкодження тканин. До загальних причин кровотеч з ямки видаленого зуба належать різні хвороби. Захворювання, що викликають кровоточивість, ділять на дві групи: хвороби судин та хвороби гемостазу. Першу складають хвороби, при яких кровоточивість зумовлена змінами стінки судин: підвищеною проникністю, ламкістю (у чому значною мірою може бути і вина тромбоцитів). Ці захворювання різноманітні за етіологією, патогенезом та клінічними проявами, а кровоточивість при них є тільки симптомом. Одна з причин багатьох з них – це імунопатологічні зміни, пов'язані з алергічними реакціями, ендокринні та ін. Другу складають порушення згортання крові.

### 9.1.1. Лабораторна робота

**Тема:** Судинно – тромбоцитарний гемостаз.

**Матеріальне та методичне забезпечення:** мікроскоп, агрегатограми, камера Горяєва, покривні стекла, плазма, збагачена тромбоцитами, агрегатограф.

**Завдання №1.** *Визначити тривалість кровотечі.*

Проколоти шкіру пальця на глибину списа скарифікатора. Через кожні 30 сек. кров, яка витікає, витирати фільтрувальним папером. У нормі тривалість кровотечі становить 2-4 хвилини.

**Завдання №2.** *Провести аналіз агрегатограми.*

За агрегатограмою можна робити висновки про якісну неповноцінність і дисфункцію тромбоцитів, кількісні зміни тромбоцитів за різних патологічних процесів. Порушення цієї функції тромбоцитів буде супроводжуватися кровотечею з ясен, слизової порожнини рота.

Студент повинен розшифрувати агрегатограму за такими показниками: кут агрегації (величина, яка відображає швидкість настання агрегації – визначається крутизною агрегатограми після добавки індуктора агрегації); час агрегації – вимірюються від початку агрегації до крапки на кривій агрегатограми, відповідає максимальній агрегації і характеризує ступінь агрегації; тривалість латентного періоду - величина, що відображає процеси, які не рееструються фотоколориметром; кут дезагрегації - величина, яка відображає швидкість процесу дезагрегації; висота агрегації – величина, яка відображає ступінь агрегації, відповідає величині падіння оптичної густини тромбоцитарної плазми по ходу агрегації.

### **Завдання №3. Спостереження спонтанної агрегації.**

Спостереження спонтанної агрегації тромбоцитів проводять на великому збільшенні мікроскопа при розміщенні в камері Горяєва плазми, багатой на тромбоцити.

#### **Література**

1. Посібник з нормальної фізіології / Под ред. В.Г.Шевчука, Д.Г.Наливайка. – К.: Здоров'я, 1995. – С. 138-148.
2. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. -Львів.: Світ, 2001.
3. Кузник Б.И. Физиология и патология крови. -Чита: Поиск, 2001.
4. Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Пародонт и гемостаз. -Полтава: Рік, 2001.
5. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. - Полтава: АСМИ, 2003.

## **9.2. Процес зсідання крові**

При ушкодженні великих судин (артерій, вен) також відбувається утворення тромбоцитарної пробки, але вона не здатна зупинити кровотечу, адже легко вимивається струменем крові. Основне значення в цьому процесі належить зсіданню крові, що супроводжується утворенням щільного фібринового згустку. Зсідання крові – це ферментативний процес. У ньому бере участь комплекс білків, які містяться у плазмі (плазмові фактори), у формених елементах (тромбоцитах, еритроцитах та лейкоцитах) і майже в усіх тканинах та органах, особливо в судинній стінці.

### **9.2.1. Плазмові фактори зсідання крові**

Плазмові фактори розділяються на вітамін-К-залежні й вітамін-К-незалежні (для їхнього синтезу вітамін К не потрібний). Усі вони позначаються римськими цифрами. Їхня активація відбувається за рахунок протеолізу і в цьому разі для їхнього позначення до номера фактора приєднується літера "а".

**I, Фібриноген** – утворюється у печінці. Під впливом тромбіну переходить у фібрин. Бере участь в агрегації тромбоцитів, необхідний для репарації тканин. У нормі його вміст у крові від 2 до 4 г/л. При зменшенні його вмісту в крові (гіпофібриногенемія) зсідання крові уповільнюється. При збільшенні концентрації фібриногену в крові (гіперфібриногенемія) згортання крові зростає. Це буває при вагітності і практично при будь-якому запальному процесі.

**II, Протромбін** – глікопротеїн, утворюється в печінці за наявності вітаміну К. Під впливом протромбінази переходить у тромбін (III). У нормі його вміст 0,1- 0,15 г/л.

**III, Тромбопластин** – складається з білка апопротеїну III і комплексу фосфоліпідів, входить до складу мембран більшості клітин, що є матрицею для утворення протромбінази за зовнішнім шляхом.

**IV,  $Ca^{++}$** , бере участь в утворенні комплексів, що входять до складу протромбінази, необхідний для агрегації тромбоцитів, ретракції. У крові його вміст складає 0,03-0,04 г/л. Процес згортання крові залишається нормальним навіть при зниженні концентрації кальцію, що викликає судомний синдром.

**V, акцелератор-глобулін** – білок, що утворюється в гепатоцитах, вітамін-К-незалежний, активується тромбіном, входить до складу протромбінового комплексу. Вміст у нормі до 0,01 г/л. За вродженої відсутності цього фактора в крові розвивається хвороба Оурена, або парагемофілія.

**VII, проконвертин** – вітамін-К-залежний фактор, глікопротеїн, утворюється в печінці, бере участь у формуванні протромбінази загальним шляхом. Активується при взаємодії з тромбопластином і факторами XIIa, XIa, IXa і Xa. Вміст у нормі в крові близько 0,005 г/л. Уроджена відсутність цього фактор – хвороба Александра, або парагемофілія.

**VIII, антигемофільний глобулін А (АГГ)** – глікопротеїн, у плазмі утворює комплекс із ФВ і специфічним антигеном, активується тромбіном. Необхідний для утворення протромбінази внутрішнім шляхом. У нормі його вміст 0,01-0,02 г/л. За його відсутності чи різкого зниження виникає захворювання – гемофілія А.

**IX, фактор Крістмаса, антигемофільний фактор В** – глікопротеїн, утворюється в печінці за участю вітаміну К, активується тромбіном і фактором VIIa, переводить фактор X у Xa. У нормі його близько 0,003 г/л. За його відсутності чи різкого зниження концентрації виникає захворювання – гемофілія В.

**X, фактор Стюарт-Прауера** – глікопротеїн, утворюється в печінці за участю вітаміну К, є основною частиною протромбіназного комплексу. Активується він факторами VIIa, IXa, переводить фактор II у IIa. Його вміст у нормі близько 0,015 г/л.

**XI, плазмовий попередник тромбопластину** – глікопротеїн, активується факторами XIIa, калікреїном разом із високомолекулярним кініногеном (ВМК). Його вміст у нормі 0,005 г/л.

**XII, фактор Хагемана, або контакту** – білок, активується негативно зарядженими поверхнями, адреналіном, калікреїном. Запускає зовнішній і внутрішній механізм утворення протромбінази фібринолізу, активує фактор XI і прекалікреїн. Уміст його в нормі близько 0,03 г/л.

**XIII, фібринстабілізуючий фактор (ФСФ), фібриназа** – глобулін, синтезується фібробластами і мегакаріоцитами, стабілізує фібрин, необхідний для нормального перебігу регенеративних процесів. У нормі його вміст близько 0,01-0,02 г/л.

**XIV, фактор Флетчера, прекалікреїн** – білок, що бере участь в активації фактора XII, плазміногену і ВМК. У нормі його вміст близько 0,05 г/л.

**XV, фактор Фітцджеральда, ВМК** – активується калікреїном, бере участь в активації факторів XI, XII і фібринолізу. В нормі його вміст близько 0,05 г/л.

## 9.2.2. Фактори зсідання крові формених елементів

### 9.2.2.1. Тромбоцитарні фактори зсідання крові

Із тромбоцитів виділена велика кількість сполук, що беруть участь в зсіданні крові і фібринолізі. За загальноприйнятою номенклатурою вони позначаються арабськими цифрами. Багато з них нагадують плазмові фактори зсідання крові.

Наприклад, фактор 3 тромбоцитів – тромбопластичний (фосфоліпід) – сприяє утворенню протромбінази. Фактор 5 тромбоцитів – фібриноген тромбоцитів, аглютинабельний, необхідний для агрегації тромбоцитів. Фактор 8 – контрактильний білок, тромбостенін – викликає ретракцію згустку крові і тромбоцитарної пробки. Фактор 13 – фібринстабілізуючий – сприяє утворенню кінцевого фібрину.

### 9.2.2.2. Еритроцитарні фактори зсідання крові

В еритроцитах знайдені практично всі ті ж сполуки, що і в тромбоцитах.

Найважливіші з них такі: фосфоліпідний фактор або частковий тромбопластин (подібний до фактора 3 тромбоцитів), входить до складу мембрани; антигепариновий фактор – зв'язує гепарин; фібринстабілізуючий фактор – стабілізує фібрин; АДФ та інші.

При травмі судини близько 1% найменш стійких еритроцитів крові, що витікає, руйнуються, що сприяє утворенню тромбоцитарної пробки і фібринового згустку.

Особливо важлива роль еритроцитів у зсіданні крові за їх масивного руйнування, що спостерігається практично при будь-якому переливанні крові (особливо несумісної), резус-конфлікті матері та дитини і гемолітичних хворобах.

### 9.2.2.3. Лейкоцитарні фактори зсідання крові

У певних умовах лейкоцити можуть стати ініціаторами утворення кров'яного згустку. Їм належить важлива роль у здійсненні судинно-тромбоцитарного гемостазу і фібринолізу.

Зокрема, моноцити і макрофаги при стимуляції антигену синтезують білкову частину тромбопластину – апопротеїн III (тканинний фактор), що значно прискорює зсідання крові. Ці ж клітини продукують вітамін-К-залежні фактори згортання крові – IX, VII і X. Крім цього, в лейкоцитах є антигепариновий фактор, фібринстабілізуючий, активатори і інгібітори фібринолізу.

При багатьох запальних та інфекційних хворобах, коли активність і кількість лейкоцитів різко зростають, вони можуть бути важливими для розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові.

### 9.2.2.4. Тканинні фактори зсідання крові

Оскільки кров насамперед контактує зі стінками кровоносних судин (їхнім ендотелієм), то зупинимося на характеристиці факторів зсідання крові судинної стінки.

Судинна стінка відіграє надзвичайно важливу роль у зберіганні рідкого стану крові. Ушкодження ендотелію неминуче призводить до адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, завдяки чому утворюються білі (що складаються із тромбоцитів і лейкоцитів), або червоні (що містять у згустку еритроцити) тромби.

До факторів, що сприяють зупинці кровотечі, належить комплекс сполук, що приводять до адгезії й агрегації тромбоцитів, утворення і зберігання фібринового згустку. До перших належить тромбоксан А, ФВ, ФАТ, АДФ. До других – тканинний фактор – під впливом ІІ-1, ІІ-6, ФНО, адреналіну, гіпоксії, крововтрати він посилено синтезується ендотеліальними клітинами і надходить в кровообіг. Тканинний фактор запускає так званий зовнішній шлях утворення протромбінази. Будь-які стресові стани, м'язова активність, розвиток запальних та інфекційних захворювань призводять до утворення цього фактора і стимуляції процесу зсідання крові.

Активність цих речовин неоднакова в артеріях і венах, в артеріях вона більша, у венах менша. Є різниця в їхній активності в судинах

верхніх і нижніх кінцівок. У венах нижніх вона вища, ніж верхніх, що є одним із факторів більшої частоти тромбофлебітів у них.

### 9.2.2.5. Механізм зсідання крові

Процес зсідання крові становить собою ферментативний каскад, в якому проферменти, переходячи в активний стан, здатні активувати інші фактори згортання крові. При цьому активація факторів згортання крові здійснюється за рахунок протеолізу, що призводить до перебудови молекул і відщеплення пептидів, які мають слабку антикоагуляційну дію. Весь процес зсідання крові може бути розділений на 3 фази.

Перша складається з комплексу послідовних реакцій, що призводять до утворення протромбінази. Це може здійснюватися зовнішнім і внутрішнім шляхом. Зовнішній передбачає обов'язкову наявність тромбoplastину (тканинного фактора), внутрішній пов'язаний з участю тромбоцитів (частковий тромбoplastин). Разом з тим, той і інший шляхи утворення протромбінази мають багато спільного, бо активуються одними і тими ж факторами (фактор XIIa, калікреїн, ВМК і інші), а також викликають появу одного і того ж активного ферменту – фактора Xa, який виконує в комплексі з фактором Va функції протромбінази.

Формування протромбінази зовнішнім шляхом починається з активації фактора VII при його взаємодії з тромбoplastином, а також з факторами XIIa, IXa, Xa і калікреїном. В свою чергу фактор VIIa активує не тільки фактор X, але і IX.

Формування протромбінази внутрішнім шляхом починається з активації XII (чужорідної, ушкодженої поверхні, колагеном, адреналіном). Після цього XIIa переводить XI в XIa. У цій реакції бере участь калікреїн та ВМК. Фактор XIa впливає на IX, переводячи його в IXa. Останній діє на протеоліз X (переводячи його в Xa) за участю фактора VIII.

Друга фаза процесу зсідання крові – перехід фактора II у IIa під впливом протромбінази. У результаті з'являється тромбін.

Третя фаза процесу зсідання крові – перехід фібриногену у фібрин. Спочатку утворюється розчинний фібрин, а потім під впливом XIIIa він перетворюється на нерозчинний фібрин. Утворений фібриновий згусток завдяки тромбоцитам, які входять до складу його структури, скорочується і ущільнюється – настає ретракція фібринового згустку, який міцно закорковує судину.

Увесь комплекс наведених вище реакцій представлений на мал. 2.



### 9.3. Захисна роль системи зсідання крові в ротовій порожнині.

Під час їжі та при попаданні сторонніх тіл у порожнині рота нерідко виникають мікротравми, що повинні бути найшвидше ліквідовані. Особливо часте травмування тканин ротової порожнини виникає під час різних стоматологічних процедур. У наслідок хірургічного лікування найчастіше травмуються не тільки дрібні, але і порівняно великі кровоносні судини, що потребує здійснення швидкого гемостазу.

Так, при найпоширеніших хірургічних операціях у порожнині рота – видаленні зуба – кровотечі, за даними різних авторів, зустрічаються від 0,8 до 3 % випадків. Особливо небезпечні лункові кровотечі у хворих на гемофілію А і В, лейкози, а також в осіб, що вживали прямі та непрямі антикоагулянти. У літературі описано чимало випадків, коли після видалення зуба виникали рясні кровотечі, загрозливі для життя хворого. Потрібно пом'ятати про те, що травмовані тканини ротової порожнини стикаються зі слиною, що прискорює зсідання крові.

Установлено, що в слині міститься сполука, яка своїми властивостями нагадує **тканинний фактор (тромбопластин)**. Особливо багато тканинного тромбопластину в змішаній слині, що містить клітини крові та злущений епітелій. Однак паротидна слина, а також відцентрифугована і звільнена від клітин ротова рідина також містить тканинний тромбопластин. Крім того, в слині знаходиться неповний тромбопластин, що становить собою комплекс негативно заряджених фосфоліпідів (відламки клітинних мембран).

У слині в невеликій концентрації виявлені фактори V, VII, VIII, IX, X, XII, XIII. Однак у слині не знайдені протромбін і фібриноген, що унеможливує згортання слини. Але слина, стикаючись із кров'ю, що витікає з травмованих тканин, повинна сприяти зупинці кровотечі. Важлива роль у стабілізації фібрину належить фактору XIII, що також знаходиться в невеликих кількостях у слині. Відкладений стабілізований фібрин є матрицею для розвитку сполучної тканини, що сприяє репаративним процесам і швидкому загоєнню ран у порожнині рота.

Слина відіграє важливу роль не тільки в здійсненні надійного гемостазу і репаративних процесів. Швидке утворення фібринових згустків перешкоджає влученню інфекції в глибокі рани порожнини рота.

Складною проблемою можуть стати для стоматолога хворі на гемофілію.

Треба зазначити, що у хворих на гемофілію найпоширеніші каріозні ушкодження зубів. Напевно, це пов'язано з порушенням мінералізації зубів на тлі загальної декальцинації кісток унаслідок частих кровотеч. Крім того, в них відсутня надійна профілактика і дотримання гігієнічних правил догляду за порожниною рота у зв'язку з боязню викликати кровотечу. А часті кровотечі призводять до виникнення в порожнині рота згустків, які сприяють росту бактерій, розвитку запальних процесів у слизовій оболонці. Нарешті, хворі на гемофілію рідко звертаються до стоматолога через боязнь кровотечі, а лікарі – стоматологи намагаються уникнути втручання в порожнину рота таких хворих, у зв'язку з цим профілактичний огляд їх ускладнюється і стає неефективним. Усе це засвідчує необхідність особливого підходу до лікування цих хворих, зокрема і каріозного процесу. Особливого підходу потребує обробка пришийкових порожнин при вrostанні в них ясенного міжзубного сосочка.

Коагуляція слизової при таких процедурах небажана, оскільки некротизовані тканини можуть дати кровотечу. Тому краще слизову обережно віддавліювати ватним тампоном. Формуючи пломбу, треба пам'ятати, що травма міжзубного сосочка часто призводить до стійких кровотеч. Для ізоляції каріозної порожнини від слини також краще використовувати ватні тампони. Використання слиновідсмоктувачів у таких хворих небезпечно.

Не менше труднощів викликає лікування пульпітів. У гемофіліків частіше спостерігається виразково-некротичний пульпіт, рідше – гранулематозний. Лікування завжди необхідно проводити під рентгенконтролем, що дає можливість вибирати найбільш щадний режим. Метод ампутації й екстирпації пульпи під місцевою анестезією у цих хворих небажаний. Тому перевагу слід віддавати методу девіталізації пульпи з подальшою її ампутацією. Рекомендують для цього безмиш'яковисту пасту, яка містить параформальдегід, кокаїн і фенол. Така паста накладається на оголену пульпу на 8-10 діб і покривається зверху тимчасовою пломбою. Для профілактики кровотечі при гранулематозному пульпіті бажано до миш'яковистої пасти додати гемостатичну губку. Оскільки від цього дія пасти слабшає, то пульпу видаляють не раніше, ніж через 3-4 доби. Кровотеча з пульпи при цій операції може бути ліквідована аплікацією тампона з епсилонамінокапроновою кислотою. Суть її використання в тому, що слина, збагачена фібринолітичними компонентами, роз'їдає згусток і відновлює кровотечу.

Особливої складності набуває лікування у хворих на гемофілію періодонтиту. Лікування необхідно проводити лише під контролем рентгенограм і в декілька відвідувань. Для обробки каналів бажано використовувати ферменти (типу трипсину, хемотрипсину), антибіотики широкого спектру дії. Використання сильних кислот треба уникати.

У хворих на гемофілію збільшена частота ураження пародонтитом. Для лікування цих хворих краще використовувати консервативні методи. У хворих багато зубного каменя, його видалення потребує особливої уваги й обережності, можна під час цієї операції використовувати тампони з епсилон - амінокапроною кислотою.

При ураженні слизової цих хворих запальними процесами добрий ефект дають ферменти, непоганий - використання біологічної антисептичної пасти, тампона. Для специфічної стимуляції доцільне застосування анаболічних гормонів.

Особливу увагу потрібно звернути на профілактичні заходи в дітей із цим захворюванням. У стоматології дитячого віку це має особливо велике значення. Важливим моментом у розвитку щелепно - лицевого апарату має бути правильне годування дитини. Їжа має бути калорійною і вітамінізованою, в раціоні - багато солей (кальцію і фосфору), а також залізо і марганець. Обід і вечерю треба закінчувати яблуками, сирією морквою. Рекомендується частіше вживати в їжу рибу та овочі. У дітей цієї групи треба максимально зменшити вживання солодощів. Дітей із гемофілією треба вчити правильно чистити зуби, стараючись не травмувати слизову оболонку. У таких дітей частіше, ніж у інших, розвиваються аномалії прикусу, аномальне прорізування. В останньому випадку треба видаляти затримані молочні зуби. Ортодонтичне лікування можливе, краще - знімними протезами.

Екстракція зуба у хворих на гемофілію створює значні труднощі для лікаря - хірурга і загрозу для хворого. Тому вона виконується за суворими показаннями і в умовах стаціонару. Для видалення зубів краще користуватися етапними підходами. Передопераційний етап полягає не тільки в зборі анамнестичних даних, а і в одержанні рентгенограми, виготовленні спеціальних захисних пластинок із пластмаси для створення умов місцевого гемостазу (шляхом зняття зліпків). Такі пластинки одягаються напередодні або в день операції.

Операційний етап здійснюється, як правило, під місцевою анестезією (з добавкою адреналіну) з застосуванням тонкої голки. Усі маніпуляції при екстракції зуба щадні, з максимально обмеженими розривами слизової. Після ревізії лунки необхідний ретельний

місцевий гемостаз (тампоном, гемостатичною губкою, тромбіном, епсилон - амінокапроною кислотою, захисною пластинкою). Усі заходи у порожнині рота можливі тільки на тлі замісної терапії. Ступінь і ефективність її залежать від дози і правильності введення гемопрепаратів, від наявності в плазмі хворого імунних інгібіторів уведеного фактора. Наприклад, при гемофілії А непридатна консервована кров і плазма, оскільки фактор VIII не стійкий і не зберігається в крові і плазмі при їх зберіганні. Тому замісна терапія можлива тільки свіжою гемотрансфузією від донора до хворого.

Післяопераційний етап здійснюється на тлі тривалої замісної терапії за показаннями, набуті порушення гемокоагуляційного гемостазу вимагають специфічного лікування залежно від етіопатогенезу геморагій.

Зі слиною можуть виділятися прокоагулянти. Ураження слинних залоз, безперечно, призводить до порушення регуляторних механізмів, що забезпечують гемокоагуляційну постійність внутрішнього середовища. Зрушення в системі згортання крові змінюють коагуляційний потенціал слини. Порушення цих властивостей слини не тільки може змінити реакції місцевого гемостазу, а і вплинути на перебіг запальних і репаративних процесів у порожнині рота. Особливо важливу роль відіграють гемокоагулюючі сполуки слини при патологічних процесах у порожнині рота. Так, при пародонтиті, переломах нижньої щелепи, стоматитах, опіку слизової та інших, від концентрації й активності у слині цих факторів буде залежати швидкість перебігу запальних явищ, їхні ускладнення і регенеративні властивості тканин. Тому визначення гемокоагулюючих властивостей слини, з одного боку, має велике діагностичне значення, а з іншого – є показником ефективності застосованих методів лікування. Вивчення активності факторів зсідання в крові та слині здорових і хворих людей може сприяти розробці нових методичних підходів до обстеження, лікування і профілактики різних патологічних процесів у порожнині рота і слинних залозах.

#### **9.4. Лабораторна робота**

**Тема:** Сучасні принципи лабораторної діагностики процесу зсідання крові (експрес – коагулограма).

**Матеріальне та методичне забезпечення:** водяна баня, секундомір, плазма, розчини, капіляри, слина, центрифуга, коагулограми.

**Завдання №1.** *Експрес – діагностична коагулограма.*

Це набір лабораторних тестів, які дають змогу заздалегідь, але досить точно визначити порушення згортання крові. Після її оцінки лікар може призначити пацієнтові диференційовану коагулограму за його конкретною нозологічною формою.

Експрес – коагулограма в нормі:

1. Тромбоцити - 180- 400 x 10<sup>9</sup>/л

2. Агрегація тромбоцитів:

спонтанна – немає

на АДФ - є

3. Час рекальцифікації - 80- 140 сек.

4. Протромбіновий час - 12- 15 сек.

5. Тромбіновий час - 15- 18 сек.

6. Фібриноген - 2- 4 г/л

7. Фібриноліз еуглобулінів -120-240 хв.

**Час рекальцифікації:** загальний коагуляційний тест, що виявляє найгрубіші порушення в системі зсідання крові. Найбільше на показниках тесту відбивається дефіцит факторів, що беруть участь у внутрішньому механізмі утворення протромбінази.

**Протромбіновий час:** подовження цього часу за нормального вмісту в плазмі фібриногену і нормального тромбінового часу свідчить про дефіцит одного або декількох факторів протромбінового комплексу – факторів II, V, VII, X. За одночасного подовження тромбінового часу слід думати про гіпо- або дисфібриногенемію чи надлишок у крові антикоагулянтів – гепарину, продуктів фібринолізу та ін.

**Тромбіновий час:** характеризує вміст антитромбіну, фібриногену, гепарину. Подовжується за надлишку в плазмі антитромбіну, гіпофібриногенемії, гіпергепаринемії.

**Фібриноген:** визначення фібриногену в плазмі крові належить до найпоширеніших тестів, які застосовуються не тільки для діагностування порушень гемостазу, але і для розпізнавання й оцінювання тяжкості запальних, імунних, деструктивних процесів, при яких виникає гіперфібриногенемія як гострофазна реакція. Остання є також фактором підвищеного ризику артеріальних тромбозів та інфарктів органів. Зниження концентрації фібриногену спостерігається при лікуванні фібринолітиками, при вроджених гіпо- і дисфібриногенеміях, а також при гострому ДВЗ - синдромі.

**Еуглобуліновий фібриноліз:** відбиває активність фібринолізу (розчинення фібринового згустку) в умовах припинення інгібуючої дії антиплазміну. Його швидкість відображає, в основному, кількість плазміногену і ступінь його активації в плазмі.

**Завдання №2.** *Визначити деякі тести експрес-коагулограми.*

**Час рекальцифікації плазми:** до 0,1 мл плазми додати 0,1 мл фізіологічного розчину, пробірку помістити у водяну баню при  $37^{\circ}\text{C}$ , через 30 сек. додати 0,2 мл 0,277% розчину  $\text{CaCl}_2$ . За секундною стрілкою визначити час згортання плазми.

Дослід повторити, але замість фізіологічного розчину додати в одній із проб слину (0,1 мл). Скорочення часу зсідання плазми з добавкою слини свідчить про наявність у ній тромбoplastину (та других прокоагулянтів), подовження – про його відсутність.

Посилення таких властивостей слини спостерігається при пародонтиті, хронічному остеомієліті щелеп, при переломах щелеп, запальних процесах у порожнині рота, слинних залозах.

**Тромбіновий час:** до 0,1 мл плазми здорової людини добавляють 0,1 мл фізіологічного розчину і через 60 сек. після нагрівання пробірки на водяній бані добавляють 0,1 мл стандартного розчину тромбіну. За секундоміром визначають час утворення згустку.

Дослід повторити, але замість фізіологічного розчину додати таку ж кількість слини. Сповільнена поява згустку в другій пробі (зі слиною) свідчить про наявність у слині антикоагулянтів типу антитромбінів, скорочення – про наявність у слині речовин, які зв'язують гепарин (або інші антикоагулянти).

Антикоагулянтні властивості слини слабшують при пародонтиті, остеомієліті щелеп, їхніх переломах, при запальних ушкодженнях слизової оболонки порожнини рота.

**Визначити концентрацію фібриногену:** до 0,5 мл плазми додають 0,1 мл 5% розчину  $\text{CaCl}_2$ . Дочекатися появи щільного згустку, перенести його на паперовий фільтр та висушити до сухо-повітряного стану, зважити на торзійних вагах, одержані результати помножити на 2. Одержимо концентрацію фібриногену в 1,0 мл плазми.

#### Література

1. Кузник Б.И. Физиология и патология крови. -Чита: Поиск, 2001.
2. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. - Полтава: АСМИ, 2003.
3. Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Пародонт и гемостаз. -Полтава: Рік, 2001.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. -Москва: Ньюдиамед, 2001.



### 9.5. Природні антикоагулянти

Не зважаючи на те, що в циркуляції є всі фактори, необхідні для утворення фібринового згустку, в природних умовах за наявності цілих судин кров залишається рідкою. Це зумовлене наявністю в ній антикоагулянтів (речовин, що перешкоджають зсіданню крові).

Природні антикоагулянти поділяються на первинні та вторинні.

Первинні антикоагулянти завжди наявні в циркуляції, вторинні – утворюються внаслідок протеолітичного розщеплення факторів зсідання крові в процесі формування й розчинення фібринового згустку.

Первинними вважають речовини з антитромбопластичною дією – це інгібітор зовнішнього шляху зсідання крові (здатний інгібувати комплекс факторів III + VII + Ха і запобігає утворенню протромбінази за зовнішнім механізмом). До інгібіторів утворення протромбінази належать також вітамін-К-залежні протеїни С, S і синтезований ендотелієм тромбомодулін.

Розрізняють другу групу первинних антикоагулянтів – це антитромбіни. Одним із провідних є антитромбін III, який особливо проявляє свою активність у комплексі з гепарином. Сам гепарин також є антитромбіном. Інгібіторами тромбіну є також  $\alpha_2$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулін.

До первинних антикоагулянтів належать також аутоантитіла до активних факторів зсідання крові (до IIa, Ха та інших).

До вторинних антикоагулянтів належать відпрацьовані фактори зсідання крові, продукти деградації фібриногену та фібрину (ПДФ), що мають антиагрегаційні та протизсідальні властивості, а також стимулюють фібриноліз.

Антикоагулянти можуть виділятися зі слиною. Порушення цих властивостей слини може не тільки змінити реакції місцевого гемостазу, а і вплинути на перебіг запальних і репаративних процесів у порожнині рота.

### 9.6. Фібриноліз

Фібриноліз - це невід'ємна частина системи гемостазу, яка завжди супроводжує процес зсідання крові і навіть активується тими самими факторами (ХIIa, калікреїном, ВМК та іншими). Як важлива захисна реакція, фібриноліз запобігає закорковуванню кровоносних судин фібриновими згустками, а також приводить до реканалізації судин після зупинки кровотечі. Компоненти фібринолізу відіграють важливу роль у видаленні позаклітинного матриксу, регулюють ріст і

розвиток клітин, загоєння ран, регенерацію м'язів, ріст і метастазування пухлин і т.д.

Ферментом, що руйнує фібрин, є плазмін, який знаходиться в циркуляції у неактивному стані у вигляді плазіногену. Під дією активаторів відбувається перехід плазіногену в плазмін. Фібриноліз також може відбуватись зовнішнім та внутрішнім шляхом. Зовнішній шлях активації плазіногену відбувається за участю тканинних активаторів, які синтезуються головним чином в ендотелії. До них належать тканинний активатор плазіногену (ТАП). Крім того, активатором плазіногену є урокіназа, що утворюється у нирках. У зовнішньому шляху активації плазіногену беруть участь також лейкоцити, тромбоцити й еритроцити.

Внутрішній шлях активації фібринолізу відбувається плазмовими активаторами, поділяється на Хагеманзалежний та Хагеманнезалежний. Перший відбувається під впливом факторів XIIа, калікреїну та ВМК швидко й терміново. Другий може відбуватися під впливом протеїнів C і S.

Плазмін, що утворився внаслідок активації, виконує розщеплення фібрину. При цьому з'являються ранні (макромолекулярні), та пізні (низькомолекулярні) продукти деградації фібрину, або ПДФ (мал.3).

Фібринолітична активність крові значною мірою визначається за співвідношенням активаторів та інгібіторів плазіногену. До інгібіторів належать такі речовини:  $\alpha_2$ -антиплазмін,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$  макроглобулін та інші.

За прискорення зсідання крові та одночасного гальмування фібринолізу створюються сприятливі умови для розвитку тромбозів, емболії та ДВЗ-синдрому.

Висока регенеративна здатність слизової порожнини рота здебільшого зумовлена дією фібринолітичних агентів слини, які сприяють очищенню слизової від нальотів фібрину і злущених клітин, забезпечуючи регенерацію.

Підвищення ж фібринолітичних якостей слини має велике значення, оскільки сприяє очищенню тканин від різних продуктів розпаду і фібринозних нальотів. Крім того, активні фібринолітичні ферменти слини можуть сприяти толерантності тканин рота до гіпоксії. Разом з тим, різке підвищення фібринолітичних якостей слини може відігравати і негативну роль, призводячи до передчасного видалення фібрину і тим самим значно уповільнюючи загоєння запаленої поверхні. Тому визначення цих якостей слини може служити діагностичною ознакою необхідності застосування речовин, які

гальмують зсідання крові (антикоагулянтів), або фібринолітичної терапії (інгібіторів фібринолізу).

В перші дні запалення підвищений фібриноліз потрібний для очищення ран від нежиттєздатних тканин та продуктів їхнього розпаду. Коли ж рана очистилась і почалося розростання грануляційної тканини, фібриноліз може відіграти лише небажану роль. У цей час і необхідне його пригнічення застосуванням інгібіторів фібринолізу.

Фібринолітичні властивості слини неоднорідні. Найвищу фібринолітичну активність має змішана слина, меншу – слина підщелепної залози і найменшу – паротидний секрет. У слині містяться проактиватор і активатор плазміногену, інгібітори фібринолізу. Фібринолітична активність слини зумовлена багатьма причинами: наявністю епітелію, мікробів, виділенням цих компонентів із тканин, проток та залози. Можливо, частково вони фільтруються з крові.

У хворих на пародонтит посилюються фібринолітичні властивості слини, що має велике значення. Насамперед воно полягає в тому, що підвищення фібринолітичної активності слини сприяє очищенню тканин пародонта від різноманітних продуктів розпаду та фібринозних нальотів. Крім того, активні фібринолітичні компоненти слини можуть сприяти толерантності тканин до гіпоксії. У цьому разі дана реакція має позитивний характер. Тому не випадкове застосування в терапії цієї хвороби речовин, аналогічних діяльності трипсину, або навіть самого трипсину, який розріджує некротичні маси та покращує обмінні процеси в тканинах ясен. Однак питання про застосування інгібіторів та активаторів фібринолізу при пародонтиті складне і залежить від клінічного прояву цього захворювання. У будь-якому випадку тактика лікаря у виборі лікування цієї хвороби (та інших патологій ротової порожнини, які супроводжуються активацією чи інгібіцією цієї реакції) повинна будуватися на обов'язковому лабораторному дослідженні фібринолітичних властивостей крові та слини.

### 9.7. Лабораторна робота

**Тема:** Лабораторні дослідження фібринолізу плазми крові та слини.

**Матеріальне та методичне забезпечення:** водяна баня, секундомір, центрифуга, плазма. 1% розчин оцтової кислоти, розчин борату, розчин  $\text{CaCl}_2$  (0,277%), дистильована вода, слина.

**Завдання №1.** Визначення фібринолітичної активності крові.

До 8,5 мл дистильованої води доливають 0,15 мл 1% розчину оцтової кислоти та 0,5 мл досліджуваної плазми, перемішують та розміщують на 30 хв. у холодильник. Після цього пробірка центрифугується при 1500 об/ хв. протягом 5 хв. Рідину зливають, пробірку на кілька хвилин перевертають на фільтрувальний папір для висушування. До осаду додають 0,5 мл борату і розчиняють осад скляною паличкою, потім додають 0,1 мл розчину 0,277%  $\text{CaCl}_2$ . Усе це перемішують, ставлять на баню при  $37^\circ \text{C}$ , запустивши секундомір. У нормі час лізису дорівнює 120-240 хв.

### **Завдання №2. Визначення фібринолітичної активності слини.**

Усе виконують так само, як і в завданні №1, тільки в одну з пробірок додають 0,1 мл фізіологічного розчину (натрію хлориду), а в іншу – 0,1 мл змішаної слини. Скорочення часу лізису в порівнянні з контролем свідчить про посилення, а збільшення – про зниження фібринолітичної активності слини.

### **Завдання №3. Принцип лабораторної діагностики фібринолітичної кровотечі.**

Підвищення фібринолітичної активності крові, як правило, спостерігається у випадку активації зсідання крові. При цьому фібриноліз як першопричина геморагій - явище дуже рідкісне. Однак, якщо настає виражена активація фібринолізу, то спостерігається повна деградація не тільки фібриногену, а й інших факторів згортання крові. У цьому разі дійсно розвиваються кровотечі, які можна вважати фібринолітичними. У клінічній практиці, на жаль, лікар, не маючи достатньої підстави (не провівши лабораторної діагностики цього процесу), встановлює діагноз "фібринолітична кровотеча". Таке може статися і зі стоматологом за наявності кровотечі подібного роду з лунки видаленого зуба або за інших оперативних втручань у ротовій порожнині. Щоб позбутися підозри (або, навпаки, підтвердити її) щодо можливої фібринолітичної кровотечі, необхідно замовити в лабораторії набір тестів такого характеру: проба на прискорений фібриноліз (у нормі – 10 хв.), продукти деградації фібриногену (у нормі –  $7,3 \pm 3,9$  мг %), етаноловий тест (у нормі – негативний), протамінсульфатний тест (у нормі – негативний).

Якщо показник на прискорений фібриноліз збільшиться з одночасним падінням рівня продуктів деградації фібриногену, то це свідчить про зменшення фібринолітичних властивостей крові. У разі протилежної зміни та наявності позитивних етанолового та протамінсульфатного тестів робиться висновок про активацію системи фібринолізу.

## 9.8. Регуляція судинно-тромбоцитарного гемостазу, зсідання крові та фібринолізу

Зсідання крові здійснюється за 5-10 хвилин. Кількість часу йде на утворення протромбінази, тоді як перехід протромбіну у тромбін триває секунди, а фібриногену у фібрин - у межах десятків секунд чи хвилин. У природних умовах час зсідання крові може зменшуватись – гіперкоагуляція чи подовжуватись – гіпокоагуляція.

Розрізняють чотири рівні регуляції системи гемостазу та фібринолізу: **молекулярний** – передбачає підтримання гемостатичного балансу окремих факторів, що впливають на судинно-тромбоцитарний гемостаз, згортання крові та фібриноліз. Наприклад, тромбоксан - простациклін, прокоагулянти - антикоагулянти, активатори-інгібітори згортання крові та фібринолізу; **клітинний** – клітини, що продукують фактори зсідання крові та фібринолізу, несуть на собі рецептори до вказаних сполук, такі рецептори виявлені на багатьох клітинах до тромбіну, активатора плазміногену, плазміну, ПДФ та інших факторів, їх регуляція здійснюється за механізмом зворотного зв'язку; **органний** - забезпечує оптимальні умови функціонування системи гемостазу в різних ділянках судинного русла (в кожному органі є своя місцева система гемостазу, в парних органах вона асиметрична) і в результаті з'являється мозаїчність системи гемостазу: **нервово-гуморальний** – контролює стан системи гемостазу і фібринолізу від молекулярного до органного рівня, головним чином, через симпатичний та парасимпатичний відділи вегетативної нервової системи, а також гормони та різні біологічно активні сполуки.

Прискорення згортання крові та посилення фібринолізу пов'язане з підвищенням тонуусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи (наприклад, при болях, гіпоксії, крововтраті, м'язовій діяльності, стресі) із надходженням у кровоток адреналіну, норадреналіну. При підвищенні тонуусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи також спостерігається прискорення згортання крові й активація фібринолізу. Судинорозширювальні та судинорозширювальні впливи викликають із боку згортання крові та фібринолізу однотипний ефект – збільшення тканинного фактора й ТАП. Отже, основним еферентним регулятором згортання крові та фібринолізу є судинна стінка. Вона має відношення і до регуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу (виділяючи тромбоксан і простациклін).

Гіперкоагуляція, що розвивається, може змінитися гіпокоагуляцією, що в природних фізіологічних умовах має вторинний характер і зумовлена потребою у тромбоцитах і плазмових факторах згортання крові, утворенням вторинних антикоагулянтів, а також рефлекторним викидом у судинне русло антитромбіну III, гепарину у відповідь на появу тромбіну.

При багатьох захворюваннях, що супроводжуються руйнуванням тканин чи гіперпродукцією тканинного фактора ендотелієм, моноцитами й макрофагами розвивається неспецифічне універсальне явище, яке називається дісмінованим внутрішньосудинним згортанням крові (ДВЗ-синдром).

Цей синдром майже катастрофічний і розвивається за всіх видів шоку, травматичних та хірургічних операцій, гемолізу, в акушерсько-гінекологічній практиці, онкології, при опіках, імунних, алергічних та багатьох інших захворюваннях.

Розвиток ДВЗ починається з активації згортання крові (гіперкоагуляції за рахунок розпаду тканин, клітин, дії бактерій та інше); на другому етапі зростає тромбоцитопенія, коагулопатія і на третьому – гіпокоагуляція, через інтенсивну витрату тромбоцитів і факторів згортання крові, навіть до повного незгортання її, що супроводжується кровотечами, які важко піддаються терапії.

Результат ДВЗ-синдрому – це порушення мікроциркуляції в органах з їхньою дисфункцією. До органів - мішеней належать і тканини травного тракту, зокрема, пародонта. Ушкодження цих органів супроводжується глибокою осередковою дистрофією слизової оболонки, мікротромбуванням і стазом у судинах, появою численних геморагій, утворення ерозій і виразок.

У стоматологічній практиці зустрічаються місцеві порушення мікроциркуляції, пов'язані з агрегацією тромбоцитів і утворенням фібринового згустку в судинах пародонта. У таких випадках говорять не про ДВЗ-синдром, а про місцевий тромбогеморагічний синдром (ТГС). Досягнення позитивного терапевтичного ефекту в цьому випадку неможливе без відновлення мікроциркуляції у вогнищі ушкодження. При стоматологічних захворюваннях можуть спостерігатися рецидивуючі форми як місцевого ТГС, так і (значно рідше) хронічного ДВЗ-синдрому. При цьому мікроциркуляторні розлади мають слабо виражений характер і, як правило, легко піддаються терапевтичній корекції. За рецидивуючих форм ДВЗ-синдрому і місцевого ТГС часто активується судинно-тромбоцитарний



процес у самій судинній стінці, наприклад, у тканинах пародонта. Локальне утворення тромбоцитарних факторів, зокрема, тромбоцитарного фактора росту, супроводжується розростанням сполучної тканини. Зі сказаного очевидно, наскільки важливо в стоматології вчасно ліквідувати ці зміни. Тому що при запальних процесах у порожнині рота зростає стимулюючий вплив слини на згортання крові і фібриноліз (пародонтит, переломи щелеп, гострі запальні процеси в слизовій, стоматити, хірургічні втручання в порожнині рота й ін.), та у разі ушкодження тканин порожнини рота можливе проникнення слини і продуктів руйнування тканин у кровоток. Це є чинником розвитку місцевого ДВЗ- синдрому. Такі реакції в порожнині рота як Артюса, Санареллі- Шварцмана й інші є типовими варіантами ДВЗ-синдрому.

### 9.9. Лабораторна робота

**Тема:** Діагностика дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові – ДВЗ-синдрому.

**Методичне забезпечення:** набір коагулограм для діагностики ДВЗ-синдрому.

Для правильної діагностики ДВЗ-синдрому необхідна така коагулограма (набір тестів):

- |                                       |                               |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| 1. Тромбоцити                         | -180-400 x 10 <sup>9</sup> /л |
| (норма)                               |                               |
| 2. Агрегація тромбоцитів:             |                               |
| спонтанна:                            | - немає                       |
| на АДФ                                | - є                           |
| 3. Тромбіновий час                    | - 15- 18 сек.                 |
| 4. Фібриноген                         | - 2-4 г/л                     |
| 5. Антитромбін III                    | - 80-100 %                    |
| 6. Етаноловий тест                    | - негативний                  |
| 7. Протамінсульфатний тест-негативний |                               |
| 8. Продукти деградації<br>фібриногену | - 7,3±3,9 мг                  |
| 9. Фібриноліз еуглобулінів            | - 120-240 хв.                 |

### Література

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. -Москва: Ньюдиамед, 2001.
2. Кузник Б.И. Физиология и патология гемостаза. -Чита: Поиск, 2001.

3. Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Пародонт и гемостаз. - Полтава: Рік, 2001.
4. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. - Полтава: АСМИ, 2003.
5. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. -Полтава: Укручетиздат, 1998.
6. Мищенко В.П., Павленко А.П. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. –Полтава, 1997.

**1 стадія:**

тимчасовий спазм судин

**Ушкодження судин**АДФ, колаген  
адреналін,  
тромбоксан  $A_2$ 

Первинний спазм судин

Підвищення рівня у крові:  
адреналіну, норадреналіну

Активация тромбоцитів

Експресія глікопротеїдів

**2 стадія:**утворення тромбоцитарного  
тромбуАдгезія  
тромбоцитівАДФ  
фактор  
ВіллебрантаАгрегація  
тромбоцитів  
(первинна,  
оборотна)фібрин  
фактор активації  
тромбоцитів  
тромбін  
фібронектин**Реакція звільнення**Лизосоми:  
кінази  
ферментиАльфа-гранули:  
фактор 4  
фібриноген  
тромбостенін  
та іншіОптично-щільні гранули:  
АДФ  
адреналін  
серотонін  
 $TxA_2$   
та іншіАгрегація тромбоцитів  
(повторна, необоротна)

Вторинний спазм судин

**3 стадія:**

ретракція тромбоцитарного тромбу

Ретракція

## 1 фаза: утворення протромбінази

Зовнішній шлях

Ушкодження судин

Внутрішній шлях

Підвищення рівня адреналіну  
та норадреналіну у кровіТканинний  
фактор

XII—XIIa

Активація  
тромбоцитівКалікреїн  
+ВМК

XI—XIa

Фосфоліпід  
тромбоцитів

VII VIIa

IX IXa + VIIIa

+Ca<sup>2+</sup>+Ca<sup>2+</sup>

X Xa + Va

X Xa + Va

## 2 фаза: утворення тромбіну

II

IIa

XIII

XIIIa

## 3 фаза: утворення фібрину

I

Is

Ii

Мал. 2. Схема згортання крові

Умовні позначки: ВМК – високомолекулярний кініноген, Is –  
легкорозчинний, Ii – важкорозчинний  
фібрин

**Внутрішній шлях  
шлях**

**Зовнішній**

**Ушкодження судин**

**Підвищення рівня  
адреналіну і нор-  
адреналіну в крові**

**Плазміноген**

**XII**

**XIIa**

**Тканинний активатор  
плазміногену**

**Прекалікреїн**

**калікреїн  
+  
ВМК**

**Урокіназа**

**Інші**

**Хагеман – залежний**

**Активатори плазміногену з  
тромбоцитів, еритроцитів,  
лейкоцитів**

**Хагеман – незалежний**

**Плазмін**

**Фібриноген**

**Фібрин**

**Продукти деградації фібриногену / фібрину**

## Тестові питання для самоконтролю

### Розділ 3-4

1. Гематокрит 45 % означає, що в одиниці об'єму крові

- A. 45 % гемоглобіну є у плазмі
- B. 45 % від загального об'єму крові складає плазма
- C. 45 % від загального об'єму крові складають еритроцити, лейкоцити, тромбоцити
- D. 45 % гемоглобіну міститься у еритроцитах
- E. 45 % елементів крові становлять еритроцити

2. У вагітної показник ШОЕ виявився 24 мм/год. Чому?

- A. Збільшилась кількість еритроцитів.
- B. Несумісність еритроцитів плода та матері
- C. Зменшилась кількість еритроцитів
- D. Збільшився рівень фібриногену
- E. Розпочався запальний процес

3. Максимальна резистентність еритроцитів 0,34 % означає, що

- A. При такої концентрації хлориду натрію розпочинається гемоліз еритроцитів
- B. При такої концентрації хлориду натрію відбувається повний гемоліз
- C. Такий відсоток еритроцитів зруйнувався
- D. Така кількість еритроцитів резистентна до хлориду натрію
- E. Відсоток еритроцитів, що не зруйнувались

4. У хворого рН венозної крові 7,3. Це свідчить, що у нього:

- A. Ацидоз
- B. Алкалоз
- C. рН у нормі
- D. Іонів водню у 7,3 рази більше ніж іонів  $\text{OH}^-$
- E. Іонів водню у 7,3 рази менше ніж іонів  $\text{OH}^-$

5. В'язкість крові у досліді 5,0 означає, що

- A. Кров у 5 разів більш в'язка за фізіологічний розчин хлориду натрію
- B. Кров у 5 разів менш в'язка за фізіологічний розчин хлориду натрію
- C. Кров у 5 разів більш в'язка за плазму
- D. Кров у 5 разів менш в'язка за воду
- E. Кров у 5 разів більш в'язка за воду



## Розділ 5

1. У хворого в аналізі крові еритроцитів  $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 90 г/л  
Про що це може свідчить?
- У хворого крововтрата
  - У хворого запальний процес
  - Хворий мешкає у гірській місцевості
  - Це норма
  - Не одна відповідь невірна
2. Розрахуйте кольоровий показник у крові хворого із завдання 1
3. Хворому з отруєнням чадним газом призначають кисень. Який механізм його дії?
- Посилюється утворення деоксигемоглобіну
  - Прискорюється розпад карбоксигемоглобіну
  - Прискорюється розпад метгемоглобіну
  - Відновлюється гемоглобін
  - Утворюється F гемоглобін
4. В аналізі крові гірськолижника, який отримав травму еритроцитів  $6,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 180 г/л. Це означає, що у нього:
- Крововтрата
  - Фізіологічна еритропенія
  - Фізіологічний еритроцитоз
  - Низький рівень еритропоетинів
  - Анемія
5. У хворого після резекції шлунка виявлені зміни аналізу крові.  
Якими вони можуть бути?
- Еритроцитів  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 130 г/л.
  - Еритроцитів  $6,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 180 г/л.
  - Кольоровий показник 0,85
  - Еритроцитів  $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 80 г/л.
  - Еритроцитів  $6,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нв 80 г/л.

## Розділ 6

1. У хворого в загальному аналізі крові лейкоцитів  $16 \times 10^9/\text{л}$ , з них палочкоядерних 12%, ШОЕ 28 мм/год. Про що це свідчить?
- Алергічна реакція
  - Гострий запальний процес
  - Фізіологічний процес

Д. Лейкопенія

Е. Анемія

2. В аналізі крові виявлено 15 % еозинофілів. Про які патологічні зміни повинен насамперед думати лікар?

А. Алергічна реакція

В. Гострий запальний процес

С. Фізіологічний процес

Д. Лейкопенія

Е. Анемія

3. При обстеженні хворого перед операційним втручанням у щелепно-лицьовій ділянці виявлено, що кількість лейкоцитів  $7,5 \times 10^9/\text{л}$ , у тому числі паличкоядерних 4 %, сегментоядерних 65 %, еозинофілів 4 %, базофілів 0 %, моноцитів 6 %, лімфоцитів 30 %. Який можна зробити висновок?

А. Алергічна реакція

В. Гострий запальний процес

С. Норма

Д. Лейкопенія

Е. Аналіз проведено невірно

4. Дослідження крові проведено після прийому їжі. Які зміни слід очікувати?

А. Еритроцитоз

В. Тромбоцитоз

С. Лімфоцитоз

Д. Лейкоцитоз

Е. Лейкопенію

5. У хворого на бронхіальну астму дослідженням лейкоцитарної формули крові були виявлені зміни її складу, що дозволило припустити алергічний характер даного стану. Які зміни в складі крові дозволили зробити такий висновок:

А. Зменшення кількості нейтрофілів

В. Збільшення кількості еозинофілів

С. Зменшення кількості моноцитів

Д. Зниження кількості еозинофілів

Е. Збільшення кількості лімфоцитів

6. На медогляді хлопчика 5 років виявили значне підвищення числа еозинофілів в одиниці об'єму крові. Що із вказаного може бути причиною еозинофілії:

А. Ожиріння

- В. Гіподинамія
- С. Глистові інвазії
- Д. Гіпотермія
- Е. Фізичне навантаження

7. Які з перерахованих функцій не виконують лейкоцити:

- А. Алергічні й аутоімунні реакції
- В. Клітинні та гуморальні імунні реакції
- С. Реакції відторгнення трансплантата
- Д. Протипухлинний захист
- Е. Регуляція рН, осмотичного тиску.

8. Що з нижченаведеного не є ознакою запалення?

- А. Лейкопенія
- В. Лейкоцитоз
- С. Прискорення ШОЕ
- Д. Зсув лейкоцитарної формули вліво
- Е. Кількість юних нейтрофілів 5 %

9. У нормі в крові людини

- А. Еозинофіли є найпоширенішим типом лейкоцитів.
- В. Лімфоцитів більше, ніж нейтрофільних лейкоцитів.
- С. Нейтрофіли складають більшу частку лейкоцитів.
- Д. Лейкоцитів більше, ніж еритроцитів.
- Е. Базофілів більш, ніж лімфоцитів

10. При аналізі крові хворого виявлене незначне підвищення кількості лейкоцитів без змін інших показників. Яку дію виконав, ймовірно всього, цей пацієнт перед дослідженням, незважаючи на попередження лікаря?

- А. Палів тютюн
- В. Не спав
- С. Не снідав
- Д. Поснідав
- Е. Випив 200 мл солодкого чаю

## Розділ 7

№1. При визначенні групи крові за системою АВ0 аглютинацію еритроцитів досліджуваної крові викликали стандартні сироватки I та III груп і не викликала сироватка II групи. Які аглютиногени є в цих еритроцитах:

- А. А та В
- Б. Не має

Г. В

Д. С

№2. Під час хірургічної операції виникла необхідність переливання крові. Група крові потерпілого – III(B) Rh+. Якого донора треба вибрати:

- А. III(B) Rh+
- Б. II (A) Rh +
- В. IV(AB)Rh –
- Г. III(B)Rh-
- Д. I(0)Rh-

№3. При визначенні груп крові за системою ABO за допомогою стандартних сироваток були отримані такі результати: аглютинація відбулася в сироватках I та II груп і не відбулася в сироватці III групи. Яка група досліджуваної крові:

- А. I(0)
- Б. Неможливо визначити
- В. IV(AB)
- Г. II(A)
- Д. III(B)

№4. При визначенні групи крові за системою ABO за допомогою стандартних сироваток були отримані такі результати: аглютинація відбулася в сироватках I, II та III груп. Яка група досліджуваної крові:

- А. Неможливо визначити
- Б. IV(AB)
- В. I(0)
- Г. II(A)
- Д. III(B)

№5. У якій групі крові немає аглютиногенів A і B:

- А. Такого не може бути
- Б. Другої
- В. Третьої
- Г. Четвертої
- Д. Першої

№6. Хворому з резус-негативною кров'ю за життєвими показаннями перелили свіжу кров першої групи. Хворий загинув від гемотрансфузійного шоку. В чому була помилка лікаря:

- А. Лікар не з'ясував, чи переливалася кров раніше, враховуючи Rh
- Б. Потрібно було перелити четверту групу крові
- В. Треба було перелити кров в артерію, а не у вену

Г. При переливанні треба було кров підігріти до температури тіла

Д. Треба було перелити кров від близького родича

№7. Яка з перерахованих комбінацій антигенів відповідає другій групі крові за системою АВ0:

А. НН

Б. АВ

В. АА

Г. ВВ

Д. НА

№8. У крові якої групи не містяться аглютиніни системи АВ0:

А. I

Б. II

В. III

М. IV

№9. Де містяться аглютиногени крові А, В, Н.:

А. У білковій фракції крові

Б. У ліпідах плазми

В. У сироватці крові

Г. В еритроцитах

№10. Якщо аглютинація відбулася з цоліклоном анти-а, то яка це група крові:

А. I

Б. II

В. III

Г. IV

### Розділ 8-9

1. При обстеженні хворого перед проведенням оперативного втручання з'ясовано, що час кровотечі становить 10 хвилин. Дефіцит яких формених елементів може бути причиною таких змін?

А. Еритроцитів

В. Тромбоцитів

С. Лімфоцитів

Д. Лейкоцитів

Е. Моноцитів

2. В аналізі крові вагітної ШОЕ 28 мм /год. Які показники з наведених відповідають такому стану.

А. Еритроцитів  $4,5 \times 10^{12}/л$

- В. Фібріноген 6,2 г/л
- С. Еритроцитів  $4,5 \times 10^{12}/л$
- Д. Фібріноген 3,2 г/л
- Е. Тромбоцитів  $600 \times 10^9/л$

3. У хворого на остеопороз зменшена кількість кальцію в крові. Як це вплине на зсідання крові, якщо у нього винекне кровотеча?

- А. Зсідання уповільниться
- В. Ніяк
- С. Зсідання прискориться

4. Тривалість кровотечі по Дуже 7 хв. Зсідання крові триває 8 хв. Про що це свідчить?

- А. Порушення коагуляційного та судинно-тромбоцитарного гемостазу
- В. Порушення коагуляційного гемостазу
- С. Порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу
- Д. Норма
- Е. Не одна відповідь невірна

5. У хворого підвищений час кровотечі. Що не може бути причиною цього?

- А. Кількість фібріногену 1,2 г/л
- В. Час фібрінолізу 30 хв
- С. Введення гепарину
- Д. Надмірне вживання антекогулянтів
- Е. Підвищена кількість кальцію у крові

#### Відповіді на тестові запитання

Розділ 3-4: 1С, 2Д, 3В, 4А, 5Е

Розділ 5: 1А, 2 - 0,90, 3 В, 4С, 5Д

Розділ 6: 1В, 2А, 3Е, 4Д, 5В, 6С, 7Е, 8А, 9С, 10Д

Розділ 7: 1 В, 2 А, 3 Д, 4 Б, 5 Д, 6 А, 7 В, Д, 8 А, 9 Г, 10 Б

Розділ 8-9: 1В, 2В, 3А, 4С, 5



## Література

1. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. -М.: Медицина, 1993.- 176 с.
2. Баркаган З.С., Идельсон Л.И., Воробьев А.И. Руководство по гематологии: В 2 т. -М.: Медицина, 1985.-368 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. -М.: Ньюдиамед, 2001 – 296 с.
4. Вільям Ф.Ганонг Фізіологія людини: Підручник / Переклад з англ. Наук. ред. перекладу М.Гжегоцький, В.Шевчук, О.Зячківська. – Львів: БаК, 2002. – 784 с.
5. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Система крові. -Львів: Світ, 2001.-176 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. -Одесса.: АстроПринт, 1999.-604 с.
7. Исследование системы крови в клинической практике / Под редакцией Г.И. Козинца и В.А. Макарова.- М.: Триада-Х, 1997 .- 480 с.
8. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. -Чита. Поиск, 2001.-284 с.
9. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. -Полтава: Укручетиздат, 1998.- 164 с.
- 10.Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. - Полтава: АСМИ, 2003. –124 с.
- 11.Мищенко В.П., Павленко А.П. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови – патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. –Полтава, 1997.- 50 с.
- 12.Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Пародонт и гемостаз. -Полтава: Рік, 2001.-154 с.
- 13.Нормальна фізіологія (практикум для студентів стоматологічних факультетів). –Полтава, 1998.-200 с / За ред. В.П. Міщенка.
- 14.Посібник з нормальної фізіології / Под ред. В.Г.Шевчука, Д.Г.Наливайка. – К.: Здоров'я, 1995. – 368 с.
- 15.Русяев В.Ф., Мищенко С.В., Пронина Н.В. Медицинская физика. - Полтава: АСМИ, 2001.- 172 с.
- 16.Физиология человека: Учебник /В двух томах/ Под ред. В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько. – М.: Медицина, 1998. – 448 с.
- 17.Фишмонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. -М.: Медицинское информационное агентство, 2002.-958 с.
- 18.Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. -С-Пб: БИНОМ, 2000.-448 с.